

Sepsis: estrategias terapéuticas

La sepsis es definida habitualmente como un fenómeno inflamatorio sistémico descontrolado, asociado a una infección grave, y acompañado por fiebre, leucocitosis o leucopenia, frecuencia cardíaca elevada y reducida resistencia vascular. Esa inflamación sistémica puede derivar en variantes de mayor complejidad y peor pronóstico como la sepsis grave y el shock séptico^{1, 2}.

Sin embargo, igual que otras, esta definición es vaga y ha llevado a que el *American College of Chest Physicians* y la *Society of Critical Care Medicine* establecieran un consenso para normalizar un conjunto de definiciones que permitan estandarizar protocolos, debido a las diferentes interpretaciones clínicas de las sepsis que, incluso, han comprometido la confiabilidad y reproducibilidad de algunos resultados en los ensayos clínicos³. En ese contexto, el fenómeno inflamatorio sistémico acompañante de las sepsis fue agrupado junto a otros similares pero de etiología no infecciosa, como la injuria térmica, traumas, el shock hemorrágico, la pancreatitis, la injuria por isquemia y reperfusión, bajo la denominación común de SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*).

La sepsis y sus variantes de grado antes mencionadas son entidades que se caracterizan por presentar, esencialmente, dos fases claramente definidas. Una fase inicial proinflamatoria y transitoria que se manifiesta luego de la agresión microbiana y en la que predomina la liberación de citoquinas proinflamatorias como el TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 e IL-12 y mediadores como las prostaglandinas, óxido nítrico y radicales del oxígeno. Los macrófagos tisulares son las células más involucradas en la generación de estos productos proinflamatorios, aunque monocitos, neutrófilos, linfocitos y células endoteliales y epiteliales también participan activamente del fenómeno¹.

Aproximadamente 24 horas después de iniciado ese *rush* de citoquinas proinflamatorias, le sucede otro con la secreción de citoquinas y sustancias con características netamente antiinflamatorias como la IL-4, la IL-10, la IL-13, el TGF- β (*transforming growth factor*), y corticoides, que tienden a contrarrestar o compensar la inflamación aguda pero que, frecuentemente, culminan en un estado prolongado de inmunosupresión humoral y celular, muchas veces incompatible con la vida^{2, 4}.

Mientras que en la etapa proinflamatoria la mortalidad por sepsis está en un rango entre 2 y 11%, en la fase antiinflamatoria alcanza a valores de 25 al 80% en donde, además, frecuentemente se observa una grave inmunosupresión en los pacientes². En países desarrollados la sepsis es la mayor causa de muerte en pacientes internados en salas de terapia intensiva^{1, 2}.

En el caso particular de las sepsis causadas por bacterias Gram(-), que constituyen el 50% de los casos totales de sepsis⁵, el lipopolisacárido de la membrana externa de esas bacterias (LPS), es el agente causal de esos estados de inmunosupresión, hecho que permite que microorganismos habitualmente inoocuos se constituyan en potenciales agentes infecciosos².

A lo largo de más de 20 años, las diversas estrategias terapéuticas en las sepsis se han basado, generalmente, en tratamientos que pretenden atenuar o modular la fase proinflamatoria a través de la utilización de agentes antiinflamatorios de diferentes características. Salvo algunos procedimientos que aún están en estudio y veremos enseguida, los resultados de la aplicación de esta estrategia han sido frustrantes en la mayoría de los ensayos clínicos multicéntricos llevados a cabo, ya que no se ha conseguido aumentar la sobrevida de esos pacientes^{2, 6}.

Esto señala claramente que actuar sobre la fase proinflamatoria no parece ser la vía más adecuada, y que el fenómeno es mucho más complejo de lo que originalmente se pensaba. Las terapias antiinflamatorias implementadas y que no han dado resultado, se basaron en el intento de neutralizar a los agentes iniciadores del SIRS como los LPS, o a moléculas intermediarias en la secuencia proinflamatoria, como citoquinas y agentes tóxicos o potencialmente regulatorios. Entre esos tratamientos podemos encontrar los siguientes: anticuerpos anti-LPS, antagonistas de LPS, anti-lípido A, anti-TNF- α , anti-IL-1, antagonistas para el receptor de IL-1, receptor soluble de TNF- α , inhibidores de NO (óxido nítrico), inhibidores de la NO sintetasa, corticoides en altas dosis, antagonistas del factor activador plaquetario (PAF), antagonistas de bradiquininas, inhibidores de la vía de las lectinas de activación del complemento, entre otras^{1, 6}.

Experimentalmente, la gran mayoría de las terapias ensayadas son eficaces cuando se hace el pretratamiento de los animales y luego se induce la sepsis, pero han fracasado cuando las mismas son aplicadas entre 1 y 2 horas luego de generado el SIRS. ¿A qué puede deberse esto? Una de las posibilidades es que el TNF- α , una de las citoquinas más importantes de estos procesos, y que por sí misma es capaz de inducir un fenómeno similar a la sepsis, alcanza su pico de máxima concentración en sangre a los 90 minutos post insulto microbiano, mientras que a las 3 horas su nivel sérico retorna a niveles basales⁷.

Una explicación a estos fracasos puede ser que debido a la presencia fugaz del TNF- α en el escenario de la sepsis, cuando los pacientes llegan a un centro asistencial la oleada de citoquinas proinflamatorias ya ha pasado y, en consecuencia, el tratamiento antiinflamatorio es ineficaz. Si bien la cinética de liberación de TNF- α fue estudiada en ratones⁸, esa interpretación coincide con trabajos de Waage y col. que demostraron que pacientes con sepsis meningocócica y con shock séptico tenían valores bajos de TNF- α en el momento del ingreso a las salas de emergencia médica^{8, 9}.

Sin embargo, como se mencionó anteriormente, hay algunos tratamientos promisorios a nivel de la fase proinflamatoria que están en la fase clínica o experimental. Uno de ellos es el llevado adelante por el grupo de Kevin Tracey. Ellos han observado que una proteína de esa cascada inflamatoria, la HMGB1 (*high mobility group B1*), aparece en suero entre 8 y 32 horas luego del inicio del SIRS por TNF- α y otras citoquinas, y su bloqueo por etil piruvato ha dado resultados muy buenos en la sepsis a nivel experimental aun cuando el tratamiento se implemente 24 horas después de iniciado el SIRS^{1, 10}.

El criterio estratégico de esos investigadores fue buscar una molécula de expresión tardía de la fase inflamatoria que permitiera "ampliar la ventana" de la misma y tener tiempo para una intervención terapéutica exitosa. Ellos demostraron que la proteína HMGB1, conocida por su función estabilizadora de nucleosomas en los procesos de transcripción de genes y en la reparación del DNA, induce una reacción inflamatoria sistémica comparable a la sepsis, y que anticuerpos o drogas que inhiben esa molécula inhiben el SIRS aún 24 horas después de iniciado el evento.

Otra estrategia antiinflamatoria que se está utilizando en *shock séptico* con buenos resultados es el tratamiento con proteína C activada, que ya ha sido evaluada en ensayos clínicos de fase I y II¹¹. También el bloqueo de MIF (*macrophage migration inhibitory factor*), el uso de corticoides en dosis bajas, el bloqueo del factor C5a del sistema complemento o del receptor de C5a por anticuerpos y los inhibidores de caspasas inductoras de apoptosis como el VX-799, entre otras, están en distintas fases de experimentación¹.

Luego de la demostración que en la fase antiinflamatoria de las sepsis muchos pacientes manifiestan una inmunosupresión caracterizada por desactivación de macrófagos, anergia de células T, reducida presentación antigénica, respuestas con una predominancia de células Th2 y deterioro funcional de células dendríticas^{2, 12}, se ha planteado que la reversión de la inmunosupresión podría ser una estrategia adicional para tratar las sepsis.

Las evidencias de que el tratamiento con IFN- γ permite rescatar a pacientes de ese estado anti-inflamatorio y de inmunosupresión grave son importantes y la experiencia de un ensayo clínico, aunque menor y referida sólo a nueve pacientes, justifica la exploración en ese sentido¹³. En efecto, el hecho de conocer que en la sepsis (y en los SIRS) hay un profundo deterioro del sistema inmune, actuar sobre la modulación del mismo puede ser una alternativa importante en el futuro inmediato^{2,14}.

Finalmente, y de acuerdo con Riedemann y col.¹, el estudio más detallado de los mecanismos involucrados en la fisiopatología de la sepsis que conducen, en principio, a la hiperactividad (fase inflamatoria) y luego a la supresión de la respuesta inflamatoria / inmune, es un objetivo que contribuirá a implementar tratamientos más adecuados y racionales en el futuro.

Martín Isturiz

Instituto de Investigaciones Hematológicas
Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires

e-mail: isturiz@hematologia.anm.edu.ar

1. Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. The enigma of sepsis. *J Clin Invest* 2003; 112: 460-7.
2. Efron P, Moldawer L. Sepsis and the dendritic cell. *Shock* 2003; 20: 386-401.
3. American College of Chest Physician-Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovatives therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-75.
4. Sweet M, Hume D. Endotoxin signal transduction in macrophages. *J Leukoc Biol* 1996; 60: 8-26.
5. Rangel-Frausto MS. The epidemiology of sepsis. *Infect Dis Clin North America* 1999; 13: 299-311.
6. Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms of pathogenesis. NIH Conference, Natanson C. (moderator). *Ann Int Medicine* 1994; 120: 771-82.
7. Barsig J, Kusters S, Vogt K, et al. Lipopolysaccharide-induced interleukin 10 in mice: role of endogenous tumor necrosis factor- α . *Eur J Immunol* 1995; 25: 2888-93.
8. Waage A, Brandtzaeg P, Haltensen A, et al. The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin 6, interleukin 1, and fatal outcome *J Exp Med* 1989; 169: 333-8.
9. Waage A, Haltensen A, Shalaby R, et al. Local production of tumor necrosis factor alpha, interleukin 1, and interleukin 6 in meningococcal meningitis. Relation to the inflammatory response. *J Exp Med* 1989; 170: 1859-67.
10. Ulloa L, Ochani M, Yang H, et al. Ethyl pyruvate prevents lethality in mice with established lethal sepsis and systemic inflammation. *Proc Natl Acad Sci, USA* 2002; 99: 12351-6.
11. Healy DP. New and emerging therapies for sepsis. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 648-54.
12. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS and CARS. *Crit Care Medicine* 1996; 24: 1125-8.
13. Wolf-Dietrich D, Randow F, Syrbe U, et al. Monocyte deactivation in septic patients: Restoration by IFN- γ treatment. *Nature Medicine* 1997; 3: 678-81.
14. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL: Sepsis syndrome: understanding the role of innate and acquired immunity. *Shock* 2001;16: 83-96.

Galilei: El sabio engreimiento es una de las principales causas de la pobreza en las ciencias. Su fin [de la ciencia] no es abrir una puerta a la infinita sabiduría, sino poner un límite al infinito error. Tomen nota.

Bertoldt Brecht (1898-1956)

Galileo Galilei (Leben des Galilei, versión de 1955; con música de Hanns Eisler, 1898-1962).

Traducción castellana de Oswald Bayer. Buenos Aires: Nueva Visión, 1984, p 165