

## **Sepsis. Estrategias terapéuticas**

Deseo efectuar algunas consideraciones sobre el editorial Sepsis y estrategias terapéuticas<sup>1</sup> recientemente publicado en *Medicina (Buenos Aires)*. Como han dicho E. Rietschel y H. Brade, hace ya muchos años, el lipopo-lisacárido (LPS) situado en la membrana externa de la pared bacteriana de los gérmenes Gram negativos es intrínsecamente inocuo, y toda su toxicidad deviene del "pánico inmunológico" que provoca la estimulación del macrófago y otras células del sistema inmunológico a través de su unión con el receptor de membrana celular CD14.

Las modalidades terapéuticas dirigidas a intervenir en las manifestaciones reaccionales del huésped mediante la administración de anticuerpos monoclonales (HA1A, E5) para neutralizar la endotoxina bacteriana, los diversos mediadores de la reacción inflamatoria misma (TNF y otras citoquinas) y otros intermediarios que operan fisiológicamente en la regulación del tono vascular (óxido nítrico), no sólo no han sido eficaces para aumentar la sobrevivencia de los pacientes sino que se registró en varios casos un inesperado aumento en la mortalidad de los grupos tratados con respecto al grupo placebo. Hasta fueron retirados del mercado, en la década pasada, los productos antiendotoxina de origen humano y murino, en EE.UU. y en Europa, donde ya estaban aprobados para su uso por la autoridad regulatoria correspondiente<sup>2</sup>.

Es posible que la identificación de la fase en que se encuentre la reacción inmunológica que desencadena la infección oriente hacia algún resultado satisfactorio, pero debe recordarse que se deberá ser muy cuidadoso en extrapolar los resultados de un mayor conocimiento de la fisiopatología celular, de la interpretación de la patología experimental y de la respuesta inmunológica (fase proinflamatoria, inmunosupresión, apoptosis) al tratamiento clínico. Las decenas de ensayos clínicos multicéntricos publicados en casi dos décadas sin éxito con esta terapia, que se ha llamado inmunomoduladora, estuvieron siempre precedidas por un importante soporte de investigación básica y experimental, y sin embargo su interpretación no condujo a un diseño de estudios clínicos con buenos resultados. Pareciera que toda terapéutica que modifica los mecanismos inmunitarios primariamente defensivos del huésped puede alterar una compleja y no bien comprendida homeostasis orgánica al punto de poder ocasionar, como ha ocurrido, una mayor mortalidad en cierto grupo de pacientes que se desean proteger<sup>2</sup>.

Por ejemplo, dentro de las numerosas nuevas estrategias que se estudian, existen desde hace mucho tiempo atractivas propuestas de nuevos tratamientos para el bloqueo de la apoptosis<sup>3</sup> para la fase inmunodepresora de la sepsis con inhibidores de caspasas inductoras de la misma, aunque todavía no se ha determinado la real importancia y consecuencia de modificar este aumento en la mortalidad celular programada, y tampoco su rol en la patogénesis de la disfunción miocárdica de la sepsis<sup>4</sup>.

En cuanto al tratamiento con proteína C activada (drotrecogin) ya se encuentra disponible en el mercado mundial desde el año 2002 (Fase IV), luego de una aprobación muy discutida en la FDA, para el tratamiento de un subgrupo muy acotado de sepsis grave con APACHE mayor de 25 y falla orgánica múltiple. Un estudio posterior (ADDRESS) para extender su uso a pacientes menos graves (falla de un órgano y APACHE menor de 25) debió ser suspendido por el registro de mayor mortalidad por toxicidad en algunos subgrupos investigados y ningún beneficio sobre la mortalidad comparativa con el uso de placebo, y renovó las dudas existentes en la efectividad e inocuidad del producto en algunos de los subgrupos (postquirúrgicos) para los cuales ya ha sido autorizado su uso<sup>5</sup>. Tampoco se ha comprendido este limitado y controvertido éxito de la proteína C activada, junto al fracaso de los otros dos anticoagulantes naturales antitrombina III y el inhibidor del factor tisular (TFPI)<sup>6</sup>.

Finalmente se ha postulado que las respuestas del huésped a la sepsis, cuyo paradigma es la disfunción orgánica múltiple, debieran interpretarse como integrando un sistema complejo no lineal. Esta hipótesis, aplicable especialmente al sistema inmunológico, constituiría una atractiva explicación a muchos fenómenos como el que analizamos, porque estos sistemas están compuestos por un número virtualmente infinito de variables inter-conectadas, sin proporcionalidad en sus respuestas, independientes en sus alteraciones, con relaciones e interacciones no sistemáticas, y cuya importancia depende más de sus relaciones e interconexiones que de las variables en sí mismas<sup>7</sup>. Pequeñas variaciones pueden provocar resultados completamente diferentes habiendo una especial sensibilidad a las condiciones iniciales (teoría del caos).

Por ahora, el mayor y mejor conocimiento de los mecanismos involucrados en la sepsis, sus fallas orgánicas y en el shock séptico, no deben impedir recordar que el objetivo central terapéutico y su pronóstico está

principalmente vinculado a su prevención, al diagnóstico etiológico y al tratamiento precoz, sin visualizar como inevitablemente predecible y pernicioso la respuesta del huésped. Deberá también resistirse la presión de la industria biotecnológica y farmacéutica que incentiva, con la incesante producción de nuevos compuestos, la realización de ensayos clínicos prematuros<sup>2</sup>.

*Carlos R. Gherardi*

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

e-mail: carlosgherardi@speedy.com.ar

1. Isturiz M. Sepsis, Estrategias terapéuticas. *Medicina (Buenos Aires)* 2006; 66: 86-8.
2. Gherardi CR. Las nuevas modalidades de la sepsis. Ilusiones, fracasos y errores. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 396-400.
3. Oberholzer C, Oberholzer A, Clare-Salzler M, Moldawer L. Apoptosis in sepsis: a new target for therapeutic exploration. *FASEB J* 2001; 15: 879-92.
4. Crouser ED. Redefining the roles of apoptosis pathways during sepsis. *Crit Care Med* 2005; 33: 670-1.
5. Abraham E, Laterre P-F, Garg R, et al. Drotecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Eng J Med* 2005; 353: 1332-41.
6. Angus D, Crowther M. Unraveling severe sepsis. Why did OPTIMIST fail and what's the next? *JAMA* 2003; 290: 256-8.
7. Seely AJE, Christou NV. Multiple organ dysfunction syndrome: exploring the paradigm of complex nonlinear systems. *Crit Care Med* 2000; 28: 2193-200.





