

## **Comentario al trabajo de ingreso: “Tratamiento temprano del choque séptico con azul de metileno, un bloqueador de la guanilato-ciclasa”**

*Acad. Dr. Javier Ramírez-Acosta\**

El trabajo que el Dr. Raúl Carrillo Esper ha presentado sobre el bloqueo de la guanilato-ciclasa con azul de metileno en fases tempranas del choque séptico, explora una nueva opción en el tratamiento de esta entidad, patología que afecta a un número muy importante de pacientes. El Dr. Carrillo menciona que en 1986 se reportaban 400,000 nuevos casos de sepsis, de los cuales 160,000, es decir, 40% desarrollaba choque séptico y disfunción orgánica múltiple; falleció 80% de ellos. Estadísticas más recientes de 1998 indican que la situación no se ha modificado en forma importante, aún 25% de los pacientes que ingresa a las unidades de terapia intensiva lo hace por choque séptico y la mortalidad aún es superior a 50%, lo que es poco alentador, dado que han habido avances importantes en el conocimiento de la fisiopatología de la sepsis y sus complicaciones: el estado del choque y la disfunción orgánica múltiple, que se cuenta con antibióticos más potentes, que son más agresivos para utilizar procedimientos quirúrgicos en el manejo de los procesos infecciosos y existen mejores equipos para vigilar y apoyar las funciones vitales.

Es por eso que el trabajo del Dr. Carrillo es relevante porque investigó una nueva opción terapéutica para este problema tan frecuente y tan grave.

De los avances que más han contribuido a entender la fisiopatología del estado de choque y, por lo tanto, a buscar medidas terapéuticas orientadas a modificar las alteraciones celulares y moleculares que produce el proceso infeccioso, fueron las observaciones de Arthur Baue quien desde 1975 reconoció que las alteraciones hemodinámicas y metabólicas del estado de choque no se controlaban erradicando el proceso infeccioso. Posteriormente, en la década del 90, Roger Bone elaboró la teoría de que la sepsis, el choque séptico y la falla orgánica múltiple son estadios de un mismo proceso: “La respuesta inflamatoria sistémica”, que es una reacción en cadena, iniciada por las endotoxinas y lipopolisacáridos de la pared bacteriana y autoamplificada por la activación masiva de los sistemas proinflamatorio y el antiinflamatorio, que a su vez activan a muchos otros mediadores con efectos vasoactivos y citotóxico, entre los que más se han estudiado están las citoquinas proinflamatorias y antiin-

flamatorias, las prostaglandinas, los leucotrienos, endotelinas, factor activador de plaquetas y, en los últimos años la molécula que más se ha estudiado ha sido el óxido nítrico.

Modificar la respuesta inflamatoria sistémica, para atenuarla o revertirla, ha sido el objetivo de las últimas estrategias terapéuticas propuestas así se han utilizado en choque séptico experimental y en humanos; inhibidores de la síntesis de leucotrienos, antagonistas de factor activador de plaquetas, antagonistas de prostaglandinas, anticuerpos monoclonales como el factor antinecrosis tumoral etc., sin que se hayan obtenido resultados alentadores.

El trabajo del Dr. Carrillo se encuadra en esta estrategia: bloquear el efecto del óxido nítrico, cuya formación excesiva es inducida por diversos estímulos. Hay suficientes evidencias experimentales en animales y en humanos, que la sepsis induce el incremento en la producción de óxido nítrico por diversas vías y que esta molécula, al difundir a las células, incrementa los niveles de GMP cíclico, altera el metabolismo de calcio en los vasos y en el músculo cardíaco, causando disfunción vascular y miocárdica, que dinámicamente se manifiestan como vasodilatación, depresión contráctil, hipotensión y choque. Así mismo, se ha demostrado que el exceso de óxido nítrico bloquea el funcionamiento de las mitocondrias y altera el metabolismo celular del oxígeno y la producción de energía. Por otro lado, el óxido nítrico tiene otras funciones fisiológicas entre las que se incluyen neurotransmisión central y periférica, regulación de la perfusión tisular en diversos territorios vasculares como el riñón, mesenterio, pulmón etc., en la función plaquetaria, en el control del volumen renal y como mecanismo de defensa antimicrobiana y antitumoral, funciones que no se conoce con precisión cómo se modifican ante los niveles elevados de óxido nítrico que se produce durante la sepsis.

En modelos de sepsis en animales, se han intentado bloquear los efectos vasculares, cardíacos y metabólicos del óxido nítrico. Se ha intentado bloquear el incremento de óxido nítrico con inhibidores no selectivos de las distintas síntesis así como con inhibidores selectivos de cada una de ellas, se han utilizado, así mismo, sustancias que aceleran la inactivación y depuración de los radicales producto del metabolismo del óxido nítrico, con malos resultados no tanto en relación a las modificaciones de las alteraciones hemodinámicas y metabólicas, sino en que no se modifica la supervivencia

\* Académico Titular.

y en algunos casos, se observó aumento en la mortalidad, aduciendo que al bloquear la producción de óxido nítrico, también se bloquean sus efectos benéficos antibacterianos, regulador de la distribución del flujo en diversos territorios vasculares, etcétera.

Se han hecho también estudios en animales y muy escasos en humanos en los que se ha bloqueado la vía de expresión del óxido nítrico-GMP cíclico con lo que se ha logrado mejores resultados.

Por todo lo anterior el estudio del Dr. Carrillo es relevante, tanto por los sólidos fundamentos teóricos y experimentales en que se basa, como por su significación clínica como una nueva opción para el manejo del choque séptico. Otros autores como Catharina y su grupo quienes utilizaron el azul de metileno con el mismo propósito que el Dr. Carrillo, sólo que en dosis única y en un grupo muy pequeño de nueve pacientes, observaron mejoría transitoria de aproximadamente 2 horas de duración en la presión arterial, en la función miocárdica y en la disponibilidad y consumo de oxígeno.

Otros autores no han encontrado mejoría en la hemodinámica, especialmente del territorio esplácnico o en la toma mitocondrial de oxígeno a nivel tisular. Aparentemente estos resultados contradictorios están en relación al momento de la sepsis en que se han estudiado a los pacientes, dado que los cambios hemodinámicos son producidos por distintos mecanismos en diferentes momentos de la sepsis, las alteraciones tempranas son causadas por el efecto directo de las endotoxinas sobre la pared vascular, posteriormente, la vasodilatación se mantiene por el efecto de otras sustancias vasodilatadoras como las quininas entre las que se encuentra la bradiquinina, que aparentemente estimula la síntesis inducible del óxido nítrico y es la responsable de la persistencia de la vasodilatación y de la resistencia a los vasoconstrictores y cardiotónicos. Por lo tanto el diseño experimental es fundamental para evaluar los resultados.

También se han observado diferencias en las respuestas a la manipulación del óxido nítrico en diversas especies, por lo que los resultados no deben extrapolarse íntegramente al hombre. Así mismo, el tipo de variables vasculares, hemodinámicas y metabólicas estudiadas pueden afectar las conclusiones.

Es por lo anterior que la metodología seguida por el Dr. Carrillo de establecer criterios de inclusión muy estrictos, es de la mayor importancia para establecer conclusiones válidas; seleccionó pacientes en la fase inicial de choque séptico, con inestabilidad hemodinámica, en fase de incremento de inotrópicos, aun sin datos de disfunción orgánica múltiple, uno de los criterios más importantes fue que el foco séptico hubiese sido controlado.

Los resultados que se obtuvieron son sorprendentes, a pesar de que sólo fueron seis pacientes, dado que en todos las alteraciones hemodinámicas y ácido-básicas se normalizaron en pocas horas, ninguno presentó disfunciones orgánicas y aparentemente ninguno murió. Estos resultados merecen ser corroborados con mayor número de pacientes y con un diseño experimental que evite dudas en la interpretación de los resultados. Sabe de la dificultad de reunir un número importante de pacientes con choque séptico que tengan características homogéneas, es difícil que en un periodo de tiempo razonable, un solo hospital pueda juntar el número de pacientes que se requieren. Actualmente se están llevando a cabo estudios colaborativos en varias de las unidades de terapia intensiva de la ciudad y del país. Creo que si el Dr. Carrillo Esper está interesado en corroborar sus observaciones, debería proponer un estudio multicéntrico, estoy seguro que habría muchos intensivistas que lo apoyarían y por la importancia y trascendencia del estudio, no es difícil contar con recursos económicos de las instituciones de apoyo para la investigación, porque si se comprueba lo expuesto por él, muchos pacientes pueden beneficiarse.