

Sepsis, citocinas y antagonistas: un asunto sin resolver

La sepsis y el choque séptico aún ocupan los primeros lugares como causa de muerte, sobre todo en unidades de cuidados intensivos. En las últimas décadas, la descripción de lo que ocurre en respuesta a un proceso infeccioso ha permitido que se planteen diferentes alternativas terapéuticas. Sin embargo, a pesar de la existencia de antimicrobianos nuevos de mayor espectro, las cifras de mortalidad, lamentablemente, no experimentan cambios importantes.

Existen dos mecanismos relacionados, pero diferentes, que son los responsables de la muerte de un paciente. Por un lado, se supone que una infección grave disminuye la capacidad de respuesta del sistema inmunológico, por lo que éste, finalmente, se paraliza. Por otra parte, existe la hipótesis de que los componentes microbianos activan una respuesta inmunológica exagerada que provoca una sobreproducción de mediadores dañinos para el hospedero.¹ Hay que señalar, sin embargo, que la mayor parte de los procesos fisiopatológicos se han observado en modelos animales que pretenden reproducir los posibles cambios patológicos en pacientes humanos.²

Numerosos estudios indican que las citocinas están involucradas en el origen de la sepsis. Las citocinas son pequeñas proteínas con pesos moleculares de 8,000 a 30,000 cada una, con una secuencia particular de aminoácidos y receptores celulares de superficie. Son producidas por una amplia variedad de tipos celulares y actúan en gran parte de los tejidos y órganos. Durante la infección, en especial la bacteriana, se expresan los genes de casi todas las citocinas; algunas dañan al hospedero, mientras que otras lo benefician. Según sus efectos biológicos predominantes, se agrupan en moléculas pro o antiinflamatorias. Las proinflamatorias son la interleucina-1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (FNT), la interleucina 8, y la 9, la proteína inflamatoria de macrófagos (PIM), los factores estimulantes de colonias de granulocitos y de granulocito-macrófago, entre otras. La IL-1 y el FNT, en particular, son responsables de la respuesta sistémica de fase aguda y se relacionan con el mayor daño tisular, producen hipotensión, activación endotelial, inducción de IL-8, IL-9 y PIM. Los cambios biológicos provocados por la combinación de las dos citocinas son impresionantes; cualquier respuesta individual aumenta cuando se administran juntas, ya que actúan en forma sinérgica para producir choque hemodinámico, leucopenia y hemorragia pulmonar. La capacidad para inducir síntesis de moléculas de adhesión endotelial es determinante para la patogénesis del daño pulmonar. Entre las citocinas antiinflamatorias se encuentran los factores de transformación de crecimiento b, IL-6, IL-4, IL-10 y el receptor antagonista de IL-1.

Las estrategias anti-citocinas se han enfocado a encontrar un antagonista individual. Algunos de los antagonistas probados son: anticuerpos contra FNT, contra los receptores solubles de FNT, el receptor antagonista de IL-1, anticuerpos contra el receptor antagonista, anticuerpos contra el receptor soluble IL-1, anticuerpos monoclonales dirigidos contra lipopolisacáridos bacterianos (E5 y HA-1) y lipoproteínas reconstituidas de alta densidad (rHDL). Los estudios publicados sobre estas sustancias han utilizado modelos animales que previenen la muerte por choque séptico, disminuyen los procesos

inflamatorios consecutivos a la infección y otros fenómenos que producen daño tisular; sin embargo, los resultados de las investigaciones publicadas, realizadas en humanos, no son tan alentadores, incluso, se advierte tener prudencia al usarlos.

Los fenómenos que ocurren en animales infectados en forma experimental no reflejan, necesariamente, las condiciones que causan una sepsis en los humanos, al no tomar en cuenta el estado clínico de los pacientes ni la invasión o la multiplicación de bacterias vivas. Hace poco, se intentó reproducir, de manera más efectiva, lo que ocurre en un paciente a punto de sufrir un choque séptico, proceso que llega a un momento de "no retorno", aún cuando se indiquen las medidas terapéuticas necesarias. El estudio de un individuo con respuesta inflamatoria sistémica que evoluciona a sepsis, sepsis severa y choque séptico, como un proceso dinámico, sólo ha sido propuesto por algunos autores, entre ellos, Rangel y col.^{3,4} en dos estudios prospectivos.

Al ser la sepsis un proceso dinámico en el que interactúan un sinfín de mediadores ampliamente descritos y donde cada hospedero se comporta de manera diferente, no resulta difícil comprender por qué los resultados obtenidos con los antagonistas de las citocinas y otros mediadores no son reproducibles. Las investigaciones de Rangel y col. proponen dos alternativas para mejorar los resultados de este tipo de ensayos: a) un conocimiento más adecuado y preciso de la historia natural de la sepsis en los humanos, con lo cual podría intervenirse con mayor efectividad en el momento oportuno, y b) definir las expectativas con respecto a la administración de estos tratamientos que

modulan la respuesta inmunológica y cómo interpretar los resultados.

Existen aún muchas interrogantes acerca de los mediadores que participan en el proceso de la sepsis, así como de las interrelaciones con la condición clínica del paciente. Lo que no deja lugar a dudas es que el reconocimiento temprano del individuo que se encuentra en riesgo de sufrir sepsis y, por ende, de fallecer, es fundamental para implantar las medidas tendientes a detener este proceso cuando todavía es posible.

María Guadalupe Miranda Novales

Investigadora

*Unidad de Investigación Médica
en Epidemiología Hospitalaria,
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.*

REFERENCIAS

1. Warren HS. Strategies for the treatment of sepsis. *N Engl J Med* 1997;336:952-3.
2. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996;125:680-7.
3. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome. *JAMA* 1995;273:117-23.
4. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Hwang T, Woolson RF, Wenzel RP. The dynamics of disease progression in sepsis: Markow modeling describing the natural history and the likely impact of effective antisepsis agents. *Clin Infect Dis* 1998;27:185-90.