The background of the page is a dark, almost black, microscopic image. It shows several bright orange, rod-shaped bacteria scattered across the field. A network of thin, green, branching structures, representing a macrophage, is visible on the right side, with one of its branches extending towards the center and capturing one of the orange bacteria. The overall aesthetic is scientific and dramatic, with high contrast between the bright subjects and the dark background.

FARMACOLOGÍA

# La guerra en las células

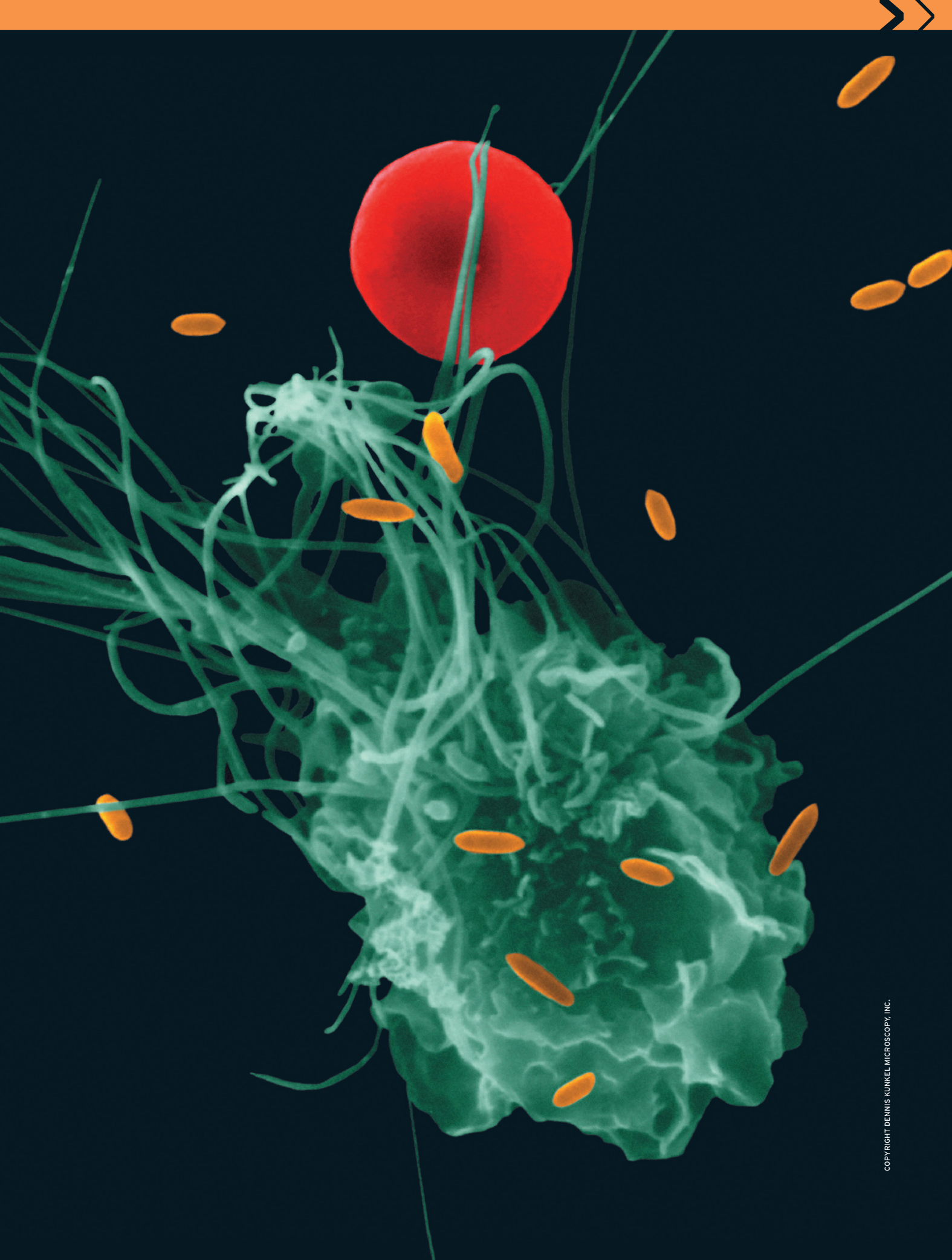
Descubrimientos dictaminan caminos para ayudar al sistema inmunológico en el combate contra las infecciones generalizadas

MARIA GUIMARÃES

Publicado en abril de 2008

**C**uidado al dar vuelta la página. Si se corta el dedo con el borde del papel, las bacterias entrarán por la herida y allí se desencadenará una batalla. En esas situaciones, las células de defensa de los tejidos, tales como los macrófagos, detectan las bacterias invasoras, las fagocitan y las matan. Ese proceso libera en torno de las células una serie de sustancias que indican –como las migajas de pan de la historia *Hansel y Gretel*– el camino de la lesión a los leucocitos, células de defensa que patrullan el cuerpo por el torrente sanguíneo. Si todo sale bien, la infección será controlada y pasará inadvertida. Pero en ciertas ocasiones – porque hay demasiadas bacterias o porque el sistema inmunológico está comprometido – eso no basta. Las bacterias y la inflamación se diseminan por el organismo y causan una infección generalizada, o septicemia. Ésta es la segunda causa de muerte en las Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) de Estados Unidos, donde se registran más de 700 mil casos anualmente – alrededor de un 30% lleva a la muerte. El equipo del farmacólogo Fernando de Queiróz Cunha, de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo en Ribeirão Preto (USP-RP), está develando la batalla del sistema inmunológico contra la septicemia e indica los rumbos para elaborar medicamentos.

Un macrófago (verde) captura bacterias en el pulmón



El trabajo de Cunha revela detalles de cómo funciona la respuesta inmunológica: en una reacción inflamatoria, las sustancias señalizadoras avanzan hasta el vaso sanguíneo más próximo, se mezclan a las células de la pared y mandan señales al interior. Los leucocitos entonces ruedan por dentro de la pared del vaso hasta hallar una brecha, por donde salen. Luego siguen la senda química hacia adelante y se unen con los macrófagos para combatir las bacterias, a las que matan con sustancias tales como el óxido nítrico. Las sustancias liberadas en ese proceso también causan una reacción inflamatoria que agrede a los propios tejidos.

Cuando las bacterias ganan la batalla, se diseminan por el cuerpo y generan un cuadro de septicemia, y el sistema inmunológico va detrás de ellas. En un esfuerzo extremo para contener la infección, la propia inflamación se hace generalizada, causa una caída de presión arterial y, al final, falencia múltiple de órganos. Ese es el cuadro hoy en día conocido como sepsis –el término septicemia está cayendo en desuso entre los especialistas. Por lo menos la mitad de las personas que llegan a este estado muere.

**L**a gran sorpresa para la comunidad científica internacional, alrededor de 10 años atrás, fue descubrir que las bacterias invasoras no son el problema más serio. El gran estrago sucede porque el proceso inflamatorio, un arma valiosa cuando se trata de combatir bacterias, se vuelve contra el propio organismo –el mismo descontrol que causa enfermedades como la gota, la artritis y la esclerosis múltiple. Parecía obvio, bastaba bloquear la inflamación para contener la sepsis. Investigadores estadounidenses lo intentaron, pero si la reacción inflamatoria cesaba, también el combate al foco infeccioso y las bacterias se diseminaban sin resistencia. Para encontrar una forma eficaz de combatir la sepsis, el grupo de Ribeirão Preto montó un proyecto de investigación con tres vertientes. El médico farmacólogo Sérgio Henrique Ferreira, coordinador del proyecto, es el responsable de investigar los mecanismos que

causan dolor ante un proceso inflamatorio. El detallar el proceso de la sepsis y la emigración de leucocitos para el foco infeccioso está a cargo de Cunha.

Él descubrió que el rol del óxido nítrico, que los leucocitos usan para matar las bacterias, es central en el shock séptico. Dentro de los vasos, esa

nítrico, los neutrófilos pierden su principal agente microbicida y ya no consiguen combatir la infección.

Cunha descubrió algo más: el óxido nítrico en exceso también inhibe la emigración de las células. “Los leucocitos no se adhieren a la pared de los vasos, no ruedan y no responden al gradiente de

**La septicemia constituye la segunda causa de muertes en las unidades de terapia intensiva de Estados Unidos, y es también un serio problema en Brasil.**

**En 2003 el sistema de salud brasileño destinó más de 17 mil millones de reales a los 400 mil pacientes sépticos.**

**Con resultados insatisfactorios, ya que alrededor de 227 mil de dichos pacientes murieron por septicemia grave.**

sustancia contribuye con los mecanismos de defensa, pues induce el relajamiento de los músculos vasculares – de ese modo, el mayor volumen de sangre en los vasos lleva más leucocitos para el foco infeccioso. Pero en una situación de sepsis la producción de óxido nítrico se descontrola y llega a ser mil veces mayor que lo normal, lo que lleva a la caída drástica de la presión arterial. Este descubrimiento sugirió una forma de tratarla: inhibir la producción de óxido nítrico en el paciente. Lo que parecía una buena idea más, sin embargo, dio origen a nuevos problemas. Sin óxido

mediadores inflamatorios”, comenta. El grupo de Cunha detalló, en artículos de 2006 en las revistas internacionales *Shock*, *Blood* y *Critical Care Medicine*, cómo sucede. Las vías bioquímicas y proteínas – que dan a las células un movimiento similar al de las babosas – no funcionan ante la presencia de altas proporciones de óxido nítrico. El equipo de Ribeirão Preto demostró también, en un artículo publicado en el 2007 en el *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, que el óxido nítrico inhibe la expresión de receptores en la superficie de los neutrófilos, que



por eso pierden la sensibilidad a los mediadores inflamatorios. El sistema inmunológico se paraliza y pone la vida del paciente en riesgo. Ese descubrimiento le sugirió rumbos al equipo de Cunha. “Si restablecemos los mecanismos de emigración, la infección se controla”, afirma.

Es lo que su grupo está tratando de hacer. Ellos verificaron que una sustancia esencial en esa cadena bioquímica es el ácido sulfhídrico, también conocido como sulfuro de hidrógeno (H<sub>2</sub>S), el gas que da mal olor a los huevos cuando se pudren. Al inhibirse su síntesis dentro de los leucocitos, la emigración celular se paraliza; al devolverle H<sub>2</sub>S al medio celular, los investigadores vieron que las células de defensa vuelven a rodar por dentro de las paredes de los vasos sanguíneos. La estrategia es nueva y el farmacólogo de Ribeirão Preto está ahora preparando su artículo para publicación. Para él, los resultados son motivo de optimismo. Tal vez ahora la comprensión de la sepsis pueda estar más cerca de salvar vidas.

Mientras esto no sucede, el shock séptico sigue siendo un problema de salud pública sin solución. Y con el envejecimiento de la población, cada año una proporción mayor de los pacientes de UTIs entra en sepsis. Un artículo publicado en 2006 en la *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders – Drug Targets*, coordinado por Eliezer Silva, médico del Centro de Terapia Intensiva del Hospital Israelí Albert Einstein en São Paulo y presidente del Instituto Latinoamericano para Estudios de la Sepsis (Ilas), compara el impacto de la septicemia en diversos países y muestra que, de cada cien personas admitidas en una UTI estadounidense, alrededor de diez entran en shock séptico.

En Brasil, Silva coordinó el estudio conocido como *Bases (Estudio epidemiológico de septicemia en Brasil)*, que evaluó 1.383 pacientes internados en cinco UTIs brasileñas y fue publicado en 2004 en la *Critical Care Medicine*. El estudio, uno de los más amplios en el país, verificó que alrededor de un 30% de esos pacientes entraron en sepsis y la mitad evolucionó hacia choque séptico.

## ▶ EL PROYECTO

*Mediadores involucrados en la génesis del dolor y en la emigración de leucocitos y en la sepsis*

### MODALIDAD

Proyecto Temático

### COORDINADOR

SERGIO HENRIQUE FERREIRA - USP/  
Ribeirão Preto

### INVERSIÓN

2.277.550,31 reales

Los intensos cuidados médicos sólo consiguieron salvar la mitad de los pacientes con sepsis. La Asociación Brasileña de Terapia Intensiva promovió otro estudio, conocido como *Sepsis Brasil*, que examinó más UTIs y obtuvo resultados semejantes al *Bases*. Según datos divulgados por el Ilas, en 2003 el sistema de salud brasileño gastó 41 mil millones de reales con terapia intensiva. De ese monto, más de 17 mil millones de reales se destinaron a los 400 mil pacientes sépticos. Con resultados insatisfactorios, ya que alrededor de 227 mil de esos pacientes murieron debido a la sepsis grave, llevando para la tumba una inversión de casi 10 mil millones de reales. Para reducir esos números, en 2005 el Ilas se adhirió a la campaña internacional Sobreviviendo a la Sepsis. Con el objetivo de reducir la mortalidad por shock séptico en un 25% hasta 2009, 48 países están implementando directrices internacionales de atención a pacientes sépticos. Para controlar y optimizar los resultados de la campaña, los participantes envían informaciones para un banco de datos internacional. Brasil, con 50 instituciones integradas al programa, es uno de los países que más contribuyeron con datos.

“La principal dificultad es el cambio cultural”, explica Eliezer Silva, que en 2006 publicó (editorial Atheneu) un manual para la capacitación de profesionales en el marco del nuevo concepto que tiene al tiempo como punto central. Las nuevas directrices determi-

nan que cuando un paciente con sepsis grave llega a la atención de urgencias de un hospital es necesario inmediatamente extraer una muestra de sangre para identificar el germen causante de la infección. Luego, en las primeras 6 horas, es esencial suministrarle al paciente antibióticos, suero fisiológico en gran cantidad y medicación para estabilizar la presión arterial. Acorde con la progresión en ese período, otra serie de medidas son necesarias hasta la 24<sup>a</sup> hora de tratamiento: medicar con corticoides y proteína C activada, controlar la glicemia y, cuando el paciente está con dificultades respiratorias, suministrarle ventilación para mantener la presión de oxígeno en nivel adecuado. Los datos más recientes, que aún no fueron publicados, indican que a lo largo de la campaña la mortalidad por sepsis ha disminuido alrededor de un 7%, en todo el mundo. Por lo menos en lo que puede ser fácilmente medido. Según Fernando de Queiroz Cunha, darle alta al paciente no equivale a un suspiro de alivio. Él mostró, en investigación con ratones aún no publicada, que la sepsis deja el sistema inmunológico debilitado. El farmacólogo verificó que, pasados 15 días de la crisis séptica, basta rociar bacterias cerca del hocico del animal –una situación no muy diferente de conversar con alguien resfriado– para causar la muerte de los conejillos de indias. Los trabajos de Silva y de Cunha dejan clara la necesidad de aliar una investigación básica, clínica médica y políticas públicas para vencer la batalla contra la sepsis. ■

### ▶ Artículos científicos

1. Rios-Santos, F. et al. Downregulation of CXCR2 on neutrophils in severe sepsis is mediated by inducible nitric oxide synthase-derived nitric oxide. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. v. 175, p. 490-497, 2007
2. Torres-Dueñas, D. et al. Failure of neutrophil migration to infectious focus and cardiovascular changes on sepsis in rats: effects of the inhibition of nitric oxide production, removal of infectious focus, and antimicrobial treatment. *Shock*. v. 25, n. 3, p. 267-276, 2006