



**E**l principal reto que enfrentan los médicos ante casos de septicemia –una infección generalizada ocasionada por bacteria o virus, acompañada por una inflamación agresiva de los órganos que deberían ser protegidos– es la defensa del organismo contra sí mismo, cuando éste lanza un ataque desesperado contra sus propias células. Al evaluar la salud de pacientes con septicemia, un problema que anualmente afecta a 18 millones de personas en el mundo, médicos de Brasil y de otros países observaron que el riesgo de muerte es mucho mayor cuando el órgano más dañado es el corazón: el índice de fallecimientos llega al 80% si el músculo cardíaco es afectado y pasa a bombear con menor eficiencia sangre rica en oxígeno hacia el resto del cuerpo, ante un 20% cuando no existe daño cardíaco.

Pero investigadores de la Universidad de São Paulo (USP) de la localidad paulista de Ribeirão Preto han dado ahora un paso más. Al analizar el corazón de personas y animales que murieron por septicemia, el equipo coordinado por el patólogo Marcos Rossi y por el farmacólogo Fernando Cunha caracterizó el tipo de daño que provoca en las células cardíacas la inflamación asociada a esta afección. Y lo más importante: encontró también un camino prometedor para proteger al corazón, y así ganar tiempo para que el cuerpo recupere el control de la situación.

El principal avance del grupo de Ribeirão consistió en ver qué sucede con las células cardíacas en el plano molecular. En estudios realizados con animales en laboratorio, los investigadores descubrieron que las moléculas de óxido nítrico liberadas durante la inflamación dañan la pared de las células, con lo cual éstas se vuelven más permeables al calcio. La consecuencia de esta alteración es una superdosificación de ese elemento químico que ocasiona la muerte celular: si la proporción de células afectadas es muy grande, disminuye la capacidad del corazón de bombear sangre. Publicado en marzo de 2010 en el periódico científico *Shock*, este hallazgo resulta especial, pues sugiere formas de frenar el proceso de desgaste del corazón. Sucede que existen en el mercado medicamentos que bloquean la absorción del calcio, empleados en el control de la presión arterial y en la regulación del ritmo cardíaco.

Actualmente, el grupo de Cunha y Rossi, en asociación con investigadores del Albert Einstein College of Medicine de Nueva York, evalúa si estas drogas ayudan efectivamente a mantener el corazón funcionando cuando se las administra durante un cuadro de septicemia. Este estudio aún está en marcha, pero los resultados preliminares son bastante significativos. En uno de los experimentos, los investigadores administraron compuestos que impiden la absorción del calcio –los llamados bloqueadores de los canales de calcio– a ratones comunes que habían sufrido





una perforación en los intestinos y habían desarrollado una infección generalizada. Luego compararon esto con lo que sucedía con un grupo de animales con septicemia no tratados y con un grupo de roedores sanos.

Los bloqueadores de los canales de calcio brindaron algún grado de extensión de la vida a los ratones enfermos. Sin ese medicamento, la mayoría de los animales con septicemia moría en menos de 24 horas. Sin embargo, cuando se los trató, todos sobrevivieron al primer día. “El índice de muerte de los animales con septicemia que recibieron el bloqueador de calcio fue similar al de los ratones del grupo de control, que no padecían infección”, explica Rossi. “Es un resultado que nos entusiasma.”

**A**ún hay que hacer muchas pruebas –y posiblemente faltan años de trabajo– para comprobar si esta estrategia es eficiente y puede adoptarse en forma segura en el día a día de los hospitales. Pero un hecho avala el optimismo a los investigadores: será más simple realizar ensayos con seres humanos, toda vez que los bloqueadores de los canales de calcio ya se utilizan para tratar problemas cardíacos. Con todo, Rossi recuerda que es prematuro suponer que todo saldrá bien, pues las condiciones a las que los animales fueron sometidos son muy diferentes que las de los pacientes en los hospitales.

Como patólogo, Rossi realizó muchas autopsias en pacientes que murieron con septicemia y constató que casi siempre su corazón había experimentado cambios radicales. “El corazón de un paciente con septicemia era diferente, medio flácido, lo que indicaba que en vida había pasado por problemas de funcionamiento”, afirma. El análisis del material obtenido en las autopsias de indicaba efectivamente alteraciones morfológicas en el músculo cardíaco. Presentadas en *Shock* en 2007, estas alteraciones configuraban una especie un retrato del momento final.

A fin de conocer de qué manera comienzan y evolucionan los daños cardíacos asociados a la septicemia, los investigadores tuvieron que recurrir a un modelo experimental del problema.

Decidieron trabajar con ratones, porque el organismo de estos roedores funciona de una manera similar al humano. Mediante una incisión en el intestino del animal, bacterias del tracto digestivo alcanzan la cavidad torácica y provocan una infección generalizada.

De entrada, los investigadores notaron una modificación importante de la estructura del corazón de los animales que desarrollaban septicemia: se registró una reducción significativa de la cantidad de proteínas encargadas de mantener a las células del corazón fuertemente unidas. Como resultado de ello, dichas células, conocidas como cardiomiocitos, se desconectaban entre sí, según observó Rossi al analizar el tejido en el microscopio electrónico. Era como si a nivel celular el músculo cardíaco estuviera siendo desmontado.

Si bien esa transformación, descrita en 2007 en *Critical Care Medicine*, ocurría a nivel microscópico, el desmonte producía consecuencias fácilmente observables. Para que el corazón lata con regularidad, sus células deben estar firmemente unidas entre sí, de manera tal que se contraigan o se relajen en sincronía. Con las células desconectadas, el ritmo cardíaco se volvía irregular y el corazón rápidamente paraba.

Análisis químicos más sofisticados, mediante el empleo de una técnica (de inmunofluorescencia) que hace que



## LOS PROYECTOS

1. *Mediadores involucrados en la génesis del dolor y la migración de leucocitos y en la septicemia* - n° 2007/ 51247-5
2. *Septicemia y shock séptico: alteraciones funcionales y morfológicas del corazón. Un estudio experimental en ratones* - n° 2004/ 14578-5
3. *Evaluación in vitro de la expresión de distrofina en cardiomiocitos sometidos a diferentes estímulos* n° 2009/ 53544-2

### MODALIDAD

- 1 y 2. Proyecto Temático
3. Ayuda Regular a Proyecto de Investigación

### COORDINADORES

- 1 y 2. Sergio Henrique Ferreira - USP/ RP
3. Marcos Antonio Rossi - USP/RP

### INVERSIÓN

- R\$ 2.303.227,35  
R\$ 153.565,78  
R\$ 310.920,30

ciertas proteínas brillen cuando se encuentran presentes en una muestra, reforzaron la sospecha de que la desestructuración cardíaca ocurría a nivel molecular. Pero no en el interior de las células: el problema estaba en el exterior, en el llamado medio extracelular. El grupo notó que una estructura proteica –el complejo distrofina-glicoproteína (DGC), que sirve de punto de apoyo y les da forma a las células– parecía disolverse en el corazón de los animales víctimas de septicemia, según revelaron los investigadores de Ribeirão Preto en un artículo publicado en *Laboratory Investigation* en abril de 2010.

Si estos daños cardíacos fuesen efectivamente provocados por la inflamación asociada a la septicemia, la salida, a los efectos de aumentar el índice de supervivencia de quienes desarrollan las formas más graves, podría estar en el control de la inflamación y de los daños que ésta causa. De acuerdo con los investigadores de Ribeirão, ésta sería una transformación importante en la manera de abordar el problema, toda vez que, en general, se intenta combatir únicamente a los agentes infecciosos con antibióticos y antivirales. “Las alteraciones detectadas surgen como blancos terapéuticos cuya modulación podrá reducir la morbilidad y la mortalidad en la septicemia”, afirma Rossi.

Ellos no son los únicos que piensan así. En la Universidad de Utah, Estados Unidos, el grupo liderado por el cardiólogo Dean Li, del cual forma parte el médico brasileño Fernando Augusto Bozza, del Instituto de Investigación Clínica Evandro Chagas de Río de Janeiro, intentó controlar las reacciones inflamatorias ocasionadas por la septicemia o por la gripe aviar de una manera inusitada. Los investigadores administraron a los ratones un compuesto que impedía que los comunicadores químicos que alimentan la inflamación abandonasen el torrente sanguíneo y llegasen a los tejidos. Así lograron reducir el nivel de daño en el organismo de los roedores, de acuerdo con un artículo publicado el 17 de marzo de 2010 en *Science Translational Medicine*. “Al bloquear los efectos no-

## Moléculas inflamatorias vuelven a la membrana de las células cardíacas más permeables al calcio y provocan superdosificación y muerte celular

civos de la inflamación en el hospedador y estabilizar los vasos sanguíneos, identificamos una estrategia totalmente distinta en el tratamiento de estas infecciones”, dijo Li. “En esencia, demostramos que en lugar de atacar al patógeno podemos apuntar al hospedador, para ayudarlo a luchar contra la infección.”

Con todo, el control adecuado de la septicemia exigirá más de una estrategia de acción. En un trabajo reciente realizado en asociación con investigadores de la Universidad de Glasgow, Escocia, el farmacólogo José Carlos Alves Filho, del equipo de Cunha, administró a ratones comunes con septicemia una proteína producida naturalmente por las células del sistema de defensa, que actúa como un comunicador químico de acción antiinflamatoria: la interleucina 33 ó IL-33. Además de reducir la inflamación en el organismo sin eliminarla en el foco original de infección, esta proteína estimuló la migración de un tipo específico de células de defensa –los neutrófilos– que eliminan a las bacterias de manera eficiente.

Los resultados de este tratamiento experimental fueron claros. Tan sólo un 20% de los roedores tratados con IL-33 murió como consecuencia de la septicemia, mientras que el índice de

mortalidad en el grupo que recibió un compuesto inocuo fue del 80%. En el artículo de *Nature Medicine* del 16 de mayo en que presentan estos datos, los investigadores sugieren que el efecto que la IL-33 produjo en los ratones también se produciría en los seres humanos, toda vez que los neutrófilos son menos activos en las personas que desarrollan cuadros más graves de septicemia.

Menos de un mes antes, otro integrante del equipo de Cunha y Rossi, el farmacólogo Fernando Spiller, había demostrado que el uso de sulfuro de hidrógeno –el ácido sulfhídrico (H<sub>2</sub>S), el gas responsable del mal olor de los huevos podridos– fomenta la migración de neutrófilos y de otro grupo de células de defensa, los leucocitos, hacia el área inicial de la infección (lea en Pesquisa FAPESP n° 146). Este refuerzo celular eliminó las bacterias y redujo a un 13% la mortalidad entre los ratones que recibieron el compuesto, ante casi un 80% entre los que no fueron tratados, de acuerdo con un artículo publicado en el *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.

Pese a ser alentadores, estos avances representan únicamente el paso inicial de un largo camino con miras a mejorar el control de la septicemia, un problema de salud pública especialmente grave en los países en desarrollo, en donde los recursos son más escasos. Un estudio realizado años atrás por el Instituto Latinoamericano para Estudios de la Septicemia reveló que, de los 41 mil millones de reales que se gastaron en 2003 en terapia intensiva en el sistema de salud brasileño, más de 17 mil millones se destinaron al tratamiento de 400 mil pacientes con septicemia, de los cuales 227 mil murieron. ■

### Artículos científicos

1. ROSSI, M.A. *et al.* Myocardial structural changes in long-term human sepsis/septic shock may be responsible for cardiac dysfunction. **Shock**. v. 27 (1), p. 1-18. ene. 2007.
2. CELES, M.R. *et al.* Disruption of sarcolemmal dystrophin and beta-dystroglycan may be a potential mechanism for myocardial dysfunction in severe sepsis. **Laboratory Investigation**. v. 90, p. 531-42. feb. 2010.