

Cuando se destruye el organismo

Se expande el conocimiento de los mecanismos moleculares de la sepsis, una reacción inflamatoria fatal que desencadena el sistema inmunológico

Salvador Nogueira

Imagen de *Capnocytophaga canimorsus*, una de las causas de sepsis, obtenida con un microscopio electrónico

Imagínese que, para expulsar a un enemigo de su territorio, un ejército emplee tanta fuerza y salvajismo que termine por arrasar también a la propia población que deseaba defender. Esto es básicamente lo que sucede cuando alguien sufre una sepsis. Se trata de una reacción inflamatoria aguda ocasionada por el propio sistema inmunológico al reaccionar ante una infección. Conocida también como septicemia (término que ha venido cayendo en desuso), esta enfermedad suele ser fatal y afectar a múltiples órganos, llevándolos al agotamiento al cabo de poco tiempo.

Poco a poco, los científicos han ido descifrando qué sucede con el cuerpo cuando se produce esa reacción inmunológica exagerada y desesperada. Esto está llevando al desarrollo de nuevos tratamientos que se han mostrado eficaces para extender la supervivencia de los pacientes. Con todo, sigue siendo muy difícil salvarlos una vez que se ha instaurado la sepsis.

“Los pacientes siguen muriendo, pero no en las fases iniciales de la infección”, afirma José Carlos Alves Filho, de la Facultad de Medicina de la USP de Ribeirão Preto. “Lo que estamos viendo es que la fase tardía es sumamente distinta a la fase inicial.”

Alves Filho forma parte del grupo encabezado por Fernando de Queiróz Cunha, quien trabaja desde hace años en el desciframiento de los diversos misterios de la sepsis en escala biomolecular. El equipo se concentra en los mecanismos que se producen en las células y en los tejidos para llevar al cuerpo a esa reacción deletérea cuando detecta la presencia de un patógeno. Y los investigadores han descubrieron que la sepsis, cuando el paciente sobrevive durante el tiempo suficiente, lleva a una desconexión del sistema inmunológico.

UNA ENFERMEDAD DE TERAPIA INTENSIVA

No es que cualquier infección cause una sepsis. A decir verdad, la mayoría de las invasiones bacterianas en el organismo es repelida con relativa facilidad por el sistema inmunológico. La infección y la inflamación generalizadas solamente suelen suceder cuando algo funciona mal en la red de defensa del cuerpo. Por eso la septicemia

acomete normalmente a quien ha sido hospitalizado, sobre todo en las unidades de terapia intensiva (UTI).

“Normalmente es una infección secundaria lo que lleva a la muerte de los pacientes”, dice Alves Filho. “Primero la persona es internada con una infección, es tratada, y entonces contrae una segunda infección en el propio hospital.”

Cuando el cuadro se instala, el resultado es devastador. En Estados Unidos, por ejemplo, es la segunda causa de muerte en las unidades de cuidados intensivos. Son más de 700 mil casos por año, y alrededor del 30% desemboca en la muerte. A nivel mundial, son 18 millones de casos anuales. Por tal razón el tema se ha vuelto un ejemplo clásico de una nueva rama de investigación denominada “medicina traslacional”.

Es el nombre que se le da a una línea de estudios que surge de la necesidad inmediata de los médicos, vuelve a los bancos del laboratorio y luego procura regresar al origen para aportar nuevas soluciones. En este caso, Queiróz Cunha y Alves Filho, al develar los enigmas moleculares de la sepsis, intentan identificar intervenciones medicamentosas eficaces para cortar el proceso antes de que desemboque en la fatalidad.

En el laboratorio, se induce la sepsis en roedores, en un intento por mimetizar en cierta forma lo que sucede en los hospitales. Así, primeramente se somete a los animales a una perforación intestinal que causa la infección primaria. Surge entonces una peritonitis. Posteriormente, los investigadores provocan el ataque secundario, una neumonía. El resultado es una rata acometida por sepsis. A partir de allí empiezan las investigaciones sobre de lo que está sucediendo y para contener el problema.

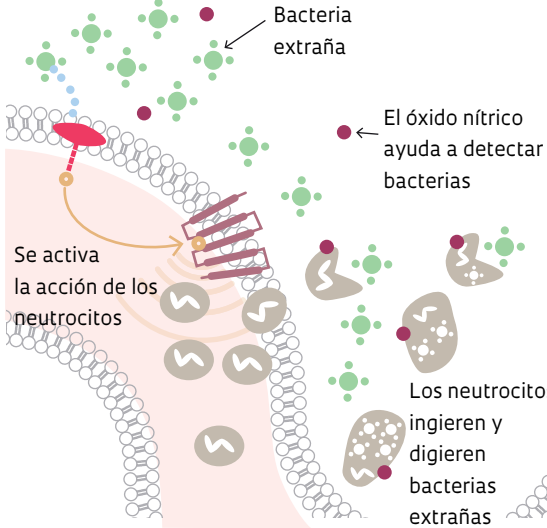
EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Está claro desde hace más de una década que el gran problema en la sepsis no es la infección en sí, sino la respuesta inmunológica exagerada, que no solamente fracasa al contener a las bacterias invasoras sino que también se propaga por el cuerpo de manera generalizada y provoca una falencia múltiple de órganos. Sin embargo, intervenir en

La destrucción celular

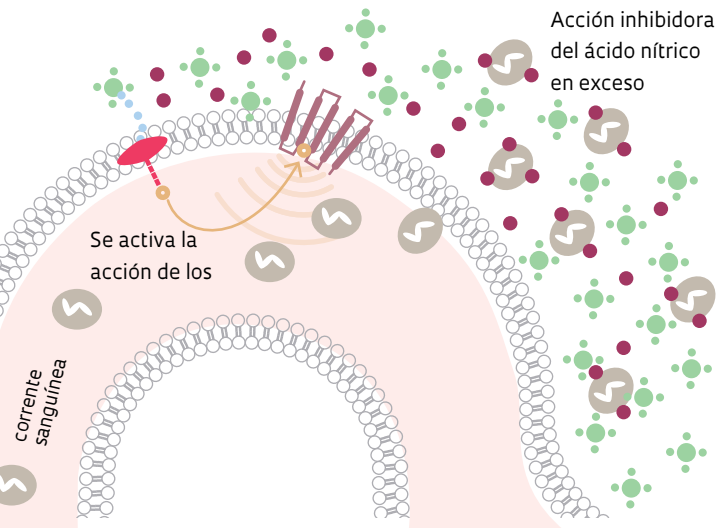
RESPUESTA INFLAMATORIA

En un escenario de inflamación normal, los neutrófilos, con la ayuda del ácido nítrico, atacan a las bacterias extrañas al organismo



SEPSIS

La producción de óxido nítrico se dispara e inhibe la acción de los neutrófilos, con lo cual la infección queda fuera de control



ese problema, implica una decisión de Sophie: si los médicos atacan al sistema inmunológico, la infección cursa sin impedimentos. Si dejan que éste actúe, termina por destruir al organismo.

Por ende, se requiere una estrategia más delicada, que manipule de manera más sutil al sistema sin desconectar nada. Y a la búsqueda de este conocimiento se aboca el grupo de Queiróz Cunha.

Así es como descubrieron, por ejemplo, que el óxido nítrico es un componente importante en la red de relaciones químicas que desembocan en la sepsis. En circunstancias normales, los leucocitos (en particular un tipo de éstos, los neutrófilos) lo usan para atacar y destruir las bacterias. Asimismo, el óxido nítrico cumple un rol importante al inducir el relajamiento vascular. Hace posible un incremento del volumen de sangre en circulación y lleva más células de defensa hacia el foco infeccioso.

Con todo, y como muy bien lo conoce el saber médico, la diferencia entre el remedio y el veneno suele estar en la dosis. En un cuadro de sepsis, la producción de óxido nítrico se dispara. Llega a ser mil veces mayor que la normal. Entonces la presión arterial cae drásticamente. Y lo que es peor: cualquier tentativa por inhibir la producción de esta sustancia en el cuerpo del paciente anula la principal arma de los

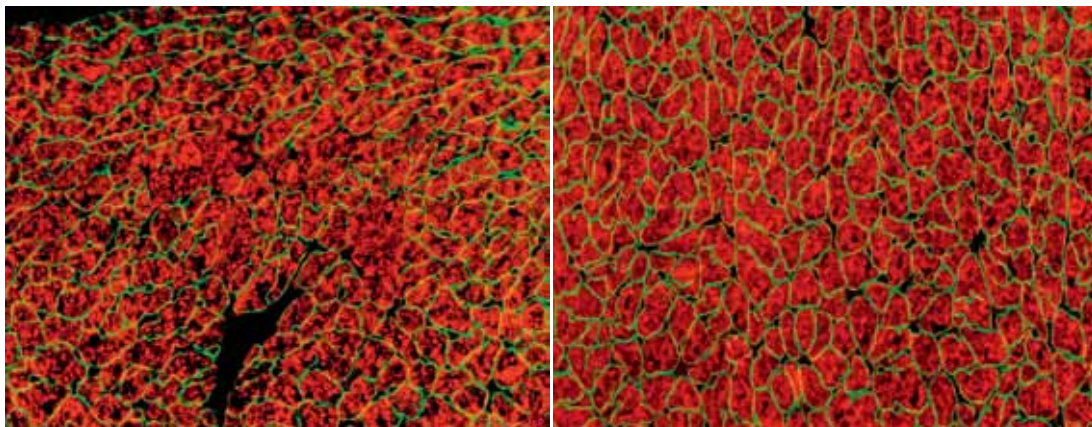
El óxido nítrico en exceso inhibe la migración de las células de defensa, que ayuda a explicar cómo se generaliza el cuadro

leucocitos contra las bacterias invasoras.

Para completar el drama, Queiróz Cunha y sus colegas descubrieron que el óxido nítrico en exceso también inhibe la migración de las células de defensa, cosa que ayuda a explicar de qué modo se generaliza el cuadro. Los detalles de este proceso salieron publicados en artículos de las revistas científicas *Shock*, *Blood* y *Critical Care Medicine* en 2006. Al año siguiente, el grupo demostró por qué el óxido nítrico inhibe la acción de los neutrófilos: sucede que éstos dejan de expresar ciertos receptores que los vuelven sensibles a la inflamación. La migración de las células se interrumpe, y es como si el ejército de defensa del organismo declarase unilateralmente un alto el fuego. Mientras tanto, el enemigo sigue avanzando.

CON EL CORAZÓN FLÁCIDO

Un desarrollo interesante se dio cuando la línea de investigación de Queiróz Cunha se encontró con la de Marcos Rossi, patólogo de la Facultad de Medicina de la USP de Ribeirão Preto. Rossi había notado a lo largo de muchos años realizando necropsias en pacientes que murieron de sepsis, que el corazón de éstos había pasado por cambios radicales. “Estaba distinto, algo flácido, lo que indicaba que en vida había atravesado por problemas de funcionamiento”, dice Rossi, quien trabajó en el



La sepsis altera la estructura de la proteína distrofina (en verde, a la izquierda) y perjudica el funcionamiento de las células del corazón (la situación normal, a la derecha)

marco de un proyecto de equipamientos multiusuarios por valor de 850 mil reales.

Rossi y Cunha investigaron qué era lo que derivaba en esa devastación del músculo cardíaco. Echaron mano de ratones como modelos animales para los estudios y constataron que, con la sepsis, se producía una disminución significativa de la cantidad de proteínas encargadas de mantener fuertemente unidas a las células del corazón. Como resultado de ello, las células se desconectaban unas de otras.

Una vez más, el óxido nítrico en exceso surgió como el villano. Liberado en exceso durante el proceso inflamatorio, éste provoca daños en las paredes de las células cardíacas, razón por la cual éstas se vuelven más permeables al calcio. Como consecuencia de ello, el exceso de óxido nítrico ocasiona la muerte celular. Cuantas más células son afectadas, más disminuye la capacidad del corazón para bombear sangre.

Este hallazgo salió publicado en 2010 en la revista científica *Shock* y derivó en una estrategia prometedora. Como diversos medicamentos bloquean la absorción del calcio y se usan para el control de la presión arterial y la regulación del ritmo cardíaco, Rossi y Cunha tuvieron la idea de aplicárselos a animales para ver si podían protegerlos contra la septicemia. Los resultados, obtenidos en colaboración con investigadores del Albert Einstein College of Medicine de Nueva York, fueron sumamente significativos.

El grupo demostró conclusivamente que existe un aumento dramático de calcio en las células cardíacas cuando el organismo atraviesa un cuadro de sepsis. Tan sólo dos minutos después del *shock séptico*, el calcio aumenta un 60%. Pasadas 24 horas, sigue un 20% más alto. Pero cuando se efectúa el tratamiento, la historia es otra.

“Demostramos que se produce una gran mejoría cuando se trata a los animales con bloqueadores del calcio”, dice Rossi. Mientras que en el grupo control (ratones sin ningún tratamiento), al cabo de 72 horas la mortalidad era del 90%, en los tratados, dicho porcentaje cayó al 50%. “Alguien puede decir: ‘de todos modos hubo muchas muertes’. Pero el punto es que mejoramos la supervivencia cinco veces.”

El principal problema radica en que la sepsis es un cuadro generalizado. Afecta drásticamente al corazón, pero también a otros órganos. Los investigadores desarrollaron un medio para proteger al músculo cardíaco, pero, de cualquier modo, en buena parte de los casos, los animales siguen muriendo, en estos casos, debido al colapso de otro órgano.

DE REGRESO AL HOSPITAL

Para Rossi, aún queda mucho por aprender sobre los mecanismos de la sepsis. No obstante, él evalúa que el trabajo específico con bloqueadores de calcio se encuentra listo para la fase de ensayos clínicos. Dado que esas drogas han sido ya aprobadas para algunos usos, sería posible acortar bastante el tiempo de ensayos para convertirlas en herramientas útiles en la protección del corazón durante un cuadro de sepsis, lo que, de por sí, llevaría a una disminución significativa de la mortalidad, al menos durante la fase inicial de la enfermedad.

Pese a ese potencial, ningún grupo especializado en investigación con seres humanos lo ha consultado a los efectos de poner en práctica esta estrategia. “Mucho se habla de esa entrada medicina traslacional, pero no se la ejerce. Uno lleva adelante la cosa en el laboratorio, pero falta alguien que la saque de acá y la introduzca de nuevo al hospital. Y en Bra-

sil son más temerosos todavía”, critica.

Mientras ese traslado no se concreta, Rossi y Cunha siguen trabajando para develar todos los mecanismos moleculares implicados en ese conflicto del organismo contra sí mismo. Y sus estudios siguen mostrando potenciales blancos de intervención médica en el marco de este gran reto: derrotar a la sepsis. ■

Los proyectos

1. Mediadores implicados en la génesis del dolor, en la migración de leucocitos y en la sepsis –nº 2007/ 51247-5 (2007-2012); Modalidades Proyecto temático; **Coordinadores** Sergio Henrique Ferreira –FMRP-USP; **Inversión** R\$ 2.303.227,35.

2. Sepsis y *shock séptico*: alteraciones funcionales y morfológicas del corazón: estudio experimental en ratones –nº 2004/ 14578-5 (2005-2007); Modalidades Proyecto temático; **Coordinadores** Sergio Henrique Ferreira –FMRP-USP; **Inversión** R\$ 153.565,78.

3. Evaluación *in vitro* de la expresión de distrofina en cardiomiocitos sometidos a distintos estímulos –nº 2009/ 53544-2 (2010-2012); Modalidades Ayuda regular al proyecto de investigación; **Coordinadores** Marcos Antonio Rossi –FMRP-USP; **Inversión** R\$ 310.920,30.

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, n. 1, p. 1-18, 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, 2010.

3. CELES, M. R. *et al.* Reduction of gap and adherens junction proteins and intercalated disc structural remodeling in the hearts of mice submitted to severe cecal ligation and puncture sepsis. **Critical Care Medicine**. v. 9, p. 2176-85, 2007.

4. CELES, M. R. *et al.* Increased sarcolemmal permeability as an early event in experimental septic cardiomyopathy: a potential role for oxidative damage to lipids and proteins. **Shock**. v. 33, n. 3, p. 322-31, 2010.

De nuestro archivo

Fuera de control Edición nº 172 –junio de 2010; *Respuesta controlada* Edición nº 160 –junio de 2009.