

Fármaco-terapéutica de la sepsis: ¡un proceso frustrante y un gran desafío!

Diego Torres-Dueñas, PhD*

Andrés Eduardo Espinosa Peña, MD**

Laura Carolina Alarcón Forero***

María Eugenia Niño Mantilla[†]

María Eugenia Cárdenas Angelone[†]

Resumen

La sepsis ocupa el primer lugar entre las causas de mortalidad en las unidades de cuidado intensivo, razón por la cual su comprensión ha sido objetivo de múltiples estudios. Esta patología representa un reto para el médico ya que sus criterios diagnósticos nunca han podido llegar a un consenso, dificultando así su enfoque terapéutico. El panorama de su fisiopatología tampoco ha sido diferente, hasta hace pocos años logró comprenderse que la sepsis se trata de una estrecha relación entre el agente infeccioso y la participación del sistema inmune, particular en cada hospedero, lo cual impulsó el uso de diferentes fármacos dirigidos a contrarrestar esta respuesta, obteniendo resultados algunas veces contradictorios. Todo lo anterior confluye en un gran rompecabezas de conocimientos que poco a poco ha ido descifrándose, en espera de futuras investigaciones que continúen con más avances en la fármaco-terapéutica de la sepsis. [Torres-Dueñas D, Espinosa AE, Alarcón LC, Niño ME, Cárdenas ME. *Fármaco-terapéutica de la sepsis: ¡un proceso frustrante y un gran desafío!* MedUNAB 2010; 13:13-16]

Palabras clave: Sepsis, Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, Mediadores de inflamación, Terapéutica.

Contexto

En los últimos treinta años se ha estudiado minuciosamente la sepsis, dado que ocupa el primer lugar entre las causas de mortalidad en las unidades de cuidado intensivo en los países desarrollados.¹ Este síndrome es muy complejo desde cualquier punto de vista, sea desde su misma definición para establecer el diagnóstico, en sus complejas e intrincadas

Summary

Sepsis ranks first among causes of death in intensive care units, which is why their understanding has been the subject of several studies. This condition is a medical challenge because its diagnostic criteria have never been able to reach a consensus, thus hindering their therapeutic approach. The overview of its pathophysiology has not been different, until recent years was understood that sepsis is a close relationship between the infectious agent and immune system involvement, particularly in each host, which prompted the use of different drugs that target to counteract this response, sometimes contradictory results obtained. All this comes together in one big puzzle of knowledge that has gradually been deciphered, awaiting further research to continue with further progress in the drug-treatment of sepsis. [Torres-Dueñas D, Espinosa Peña AE, Alarcón LC, Niño ME, Cárdenas ME. *Drug-treatment of sepsis: a frustrating process and a great challenge!* MedUNAB 2010; 13: 13-16].

Key words: Sepsis, Systemic inflammatory response syndrome, Inflammation mediators, Therapeutics

redes fisiopatológicas, hasta su abordaje fármaco-terapéutico. Desde nuestro punto de vista, estos tres elementos (definición, fisiopatología y fármaco-terapia) en el escenario particular de la sepsis están estrechamente interrelacionados. No obstante, la falta de claridad y acierto en los dos primeros explica, en buena parte, los escasos avances significativos en el ámbito fármaco-terapéutico.

* Profesor Titular, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga; Profesor Asociado, Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

** Fundación Oftalmológica de Santander Clínica Carlos Ardila Lülle, Bucaramanga, Colombia.

***Estudiante, Programa de medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

[†] Profesora Asociada, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Dr. Torres, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Calle 157 N.19-55, Cañaveral Parque, Bucaramanga, Colombia. Email: dtorres@unab.edu.co

Artículo recibido: 19 de febrero de 2010; artículo aceptado: 27 de abril de 2010.

El objetivo de este ensayo es mostrar los conceptos básicos de la definición y fisiopatología de la sepsis, y explorar las diferentes hipótesis que se han realizado en el campo de la farmacoterapéutica, invitando así a toda la comunidad científica a ser partícipes en este campo de la investigación.

Definición y farmacología de la sepsis

En primer lugar, definir claramente la sepsis ha sido muy complicado, una vez que hasta hoy no existe un consenso satisfactorio a este respecto. Apenas en 1989, Bone y colaboradores definieron por primera vez sepsis como el síndrome que cursaba con hipotermia o hipertermia, taquicardia, taquipnea, evidencia clínica de un sitio de infección, hipoperfusión de órganos demostrada, disfunción cerebral, hipoxemia, elevación plasmática de lactato y oliguria.²

En una tentativa de afinar esta definición, en 1991 el Colegio Americano de Médicos de Tórax (sigla en inglés, ACCP) y la Sociedad de Medicina de Cuidado Crítico (sigla en inglés, SCCM)³ realizaron una conferencia de consenso con 35 expertos reconocidos en el tema. Por esta época, se sabía que en la sepsis se presentaba un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (siglas en inglés, SIRS), al igual que en otras patologías no infecciosas como pancreatitis, trauma o quemaduras, entre otras. Por tanto, se pretendía precisar los criterios de SIRS y adicionalmente definir la sepsis como el SIRS inducido por un proceso infeccioso. Se pensaba que estas definiciones ayudarían a enfocar a los clínicos y a mejorar sus intervenciones. Con todo, aún después de 10 años, tanto los médicos en general como los intensivistas usaban muy poco, 5%,⁴ estos criterios unificados e incluso sólo el 17% de los médicos estaban de acuerdo con algún tipo de definición de sepsis. De acuerdo con Vincent y colaboradores, el problema de todo ello era la baja especificidad y la alta sensibilidad de los criterios de SIRS.⁵ No obstante, la sensibilidad de estos criterios de sepsis también se revela dudosa en el estudio de Jaimes y colaboradores en el 2003,⁶ en el cual, se toma una muestra de 734 pacientes con sospecha de infección y se evalúa la sensibilidad de los criterios de SIRS propuestos por la conferencia de expertos; la conclusión de los autores es que dos o más criterios de SIRS son poco útiles para diagnosticar infección.

Igual, otra década transcurría sin solucionar satisfactoriamente el problema de la definición y por ende, la difícil interpretación y los limitados alcances de los ensayos clínicos. De hecho, muy pocos de muchos estudios aleatorios controlados realizados en las dos últimas décadas han suministrado resultados positivos. Una de las razones para ello, expone Carlet y colaboradores, es que la definición de sepsis ha sido tan amplia que ha permitido una gran variedad de grupos heterogéneos.⁷ Esto ciertamente es un problema serio para el diseño de nuevos fármacos, ya que en la medida de lo posible se debe controlar el escenario

sobre el cual actúa un fármaco para poder entender su(s) mecanismo(s), actividad biológica, eficacia terapéutica y seguridad, entre otros aspectos.

Otro elemento “*sine qua non*” para definir sepsis es la presencia de infección, en este sentido, se han realizado esfuerzos en redefinir infección en la condición propia del paciente con sepsis.⁸ Es pensar no sólo en el efecto del antimicrobiano sobre el agente agresor, sino en optimizar el ambiente del hospedero para el control definitivo de la infección al “mejor precio biológico” posible para el paciente. En los últimos años se viene trabajando en un concepto más elaborado de la sepsis que involucra, entre otros, grandes grupos de enfermedades específicas relacionadas con “un tipo” particular de microorganismo, el grado de respuesta inmunológica y el perfil genético del individuo.⁹ Esta situación de falta de criterios diagnósticos más específicos ciertamente se convierte en un problema cuando se trata de la eficiencia en el abordaje terapéutico de la sepsis; situación que en nuestro país puede ser todavía peor, ya que las pocas evidencias sobre el tema muestran que la tasa de mortalidad y la falta de uso de los criterios propuestos es aún mayor.¹⁰

Fisiopatología y farmacología de la sepsis

En la era de los microorganismos se asumía que el proceso fisiopatológico de una infección era exclusivamente mediado por el agente infeccioso; y sólo en el último cuarto del siglo pasado se hicieron las primeras observaciones sobre la participación del sistema inmune del hospedero no solo en el control de la infección sino en el proceso mismo de enfermedad.¹¹ Esta consideración en sepsis era aún más importante, ya que los estudios demostraban que dicho síndrome era más bien el resultado de la reacción a los microorganismos que el proceso infeccioso *per se* (nada diferente al SIRS).

Uno de los primeros agentes biológicos involucrados en la SIRS fue el lipopolisacárido (LPS).¹² De esta forma, se establecía un nexo directo entre las moléculas del agente infeccioso y las producidas por el organismo hospedero. De aquí en adelante, comenzaron a aparecer numerosos mediadores inflamatorios involucrados en la fisiopatología de la sepsis, destacando el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α),¹³ la interleucina 1 β (IL-1 β),¹⁴ los receptores de reconocimiento de patrones de patógenos tipo *toll like receptor* (TLR),¹⁵ y receptores de disparo expresados sobre la familia de células mieloides (TREM por su sigla en inglés,¹⁶ el factor nuclear κ B (NF- κ B),¹⁷ entre muchos otros.

Se pensaba, si se trata de inflamación exacerbada, ¿por qué no usar corticoides sistémicos a dosis altas y lo más precozmente posible? No obstante, la evidencia no mostraba ningún beneficio.² Este resultado no parecía lógico; sin embargo, las subsiguientes investigaciones darían luz al respecto. Por ejemplo, se mostraría que no

todos los pacientes tenían, por así decirlo, la misma cinética de mediadores inflamatorios.¹⁸ De esta forma, la manipulación farmacológica se basaba en premisas muy generales no aplicables a todos los individuos, y, por lo menos, parcialmente equivocadas. Además, cabe resaltar que el LPS induce la expresión de múltiples genes que codifican una gran variedad de mediadores inflamatorios intrincadamente interrelacionados,¹⁹ y que una acción antiinflamatoria tan poco selectiva como esta (con corticoesteroides), puede tener resultados muy variados y, como en este caso, hasta contradictorios y desfavorables. De hecho, en las últimas guías de la campaña supervivencia a sepsis,²⁰ se reafirma el uso de los corticoesteroides solo en caso de insuficiencia suprarrenal.

Era necesario entender entonces, que la respuesta inflamatoria tenía dos componentes, uno de “orden”, inmunitario, responsable del control del proceso infeccioso, y otro, de “caos”, de mediadores inflamatorios sin fines específicos, responsable del deterioro de tejidos y órganos, e incluso, de la propia respuesta inmunológica. Sin embargo, este concepto, en ese momento histórico de la manipulación farmacológica de la sepsis no era claro todavía. El desarrollo del arsenal farmacológico para la sepsis con el tiempo revelaría otras explicaciones para este “orden *versus* caos”. Es así, como recientes evidencias demuestran la existencia de disfunción endotelial en la sepsis asociada a la sobreproducción de radicales libres tipo óxido nítrico (ON) y peroxinitrito (ONOO[•]), afectando no solo variables cardiovasculares,²¹ si no la propia migración de neutrófilos hacia el foco infeccioso.^{22,23}

En 1982 se usó anti-LPS en el manejo de la endotoxemia, con resultados aparentemente positivos;¹² esta era una de las primeras evidencias que apuntaban hacia la necesidad de la selectividad farmacológica de las terapias antiinflamatorias. Posteriormente se realizaron estudios con anti-TNF en modelos animales y en ensayos clínicos con humanos, con resultados muy variados en la mortalidad. Estas variaciones resultaron ser dependientes del modelo de sepsis utilizado;²⁴ es decir, las respuestas variaban si se trataba de sepsis de etiología polimicrobiana (*cecal ligation and puncture*, CLP), por Gram negativos (*E. coli*), Gram positivos (*S. aureus*) u hongos. Esta misma dependencia se observó en modelos en ratones de sepsis de diferente índole frente a la manipulación de los TLR.²⁵ Además, el alcance terapéutico en los humanos era limitado; un ejemplo clásico es el uso que se hizo de anti-TNF, donde ni siquiera se detectó actividad biológica en los pacientes.²⁶ Esto puede sugerir: 1) problemas cinéticos particulares del fármaco, 2) alteración de la interacción fármaco-“receptor”, o 3) dosificación equivocada, entre otras.

Lo anterior demuestra que el manejo de la sepsis requiere de un profundo y detallado conocimiento de cada paciente en particular, por sus implicaciones en la relación entre agente infeccioso y mediadores inflamatorios.

Otros estudios clínicos no son menos desalentadores. A pesar de la adecuada sustentación fisiopatológica y fármaco-terapéutica experimental del ON, la investigación

de la utilización de inhibidores de la producción de ON en pacientes sépticos fue suspendida prematuramente por aumentar la mortalidad a pesar de mantener la presión arterial media en los niveles objetivo.²⁷ El problema era de dosis, una vez que la mortalidad elevada estaba relacionada con dosis altas del inhibidor de la sintasa del óxido nítrico (sigla en inglés, NOS), lo que puede implicar pérdida de selectividad de la inhibición de esta enzima. A la luz de otras evidencias que involucran al ON en la fisiopatología de la sepsis, se puede entender estos resultados nefastos relacionados con la manipulación del ON. Se ha observado en sepsis experimental que el ON posee múltiples papeles, algunas veces antagonistas: 1) Afecta negativamente la interacción leucocito endotelio, de tal forma que si se inhibe su producción puede resultar en una elevada trasmigración de células inflamatorias e inducir falla de órganos;²⁸ por otra parte, esta misma acción afecta el reclutamiento de neutrófilos hacia el foco infeccioso y, por ende, su control al facilitar la diseminación bacteriana.^{22,23} 2) El ON producido por la NOS inducida (iNOS) posee efecto bactericida, así que, disminuir su biodisponibilidad afectaría el control del proceso infeccioso;²⁹ aunque por otro lado, el ON de la iNOS es responsable en gran medida del colapso cardiovascular observado durante la sepsis.³⁰ 3) El ON de la NOS endotelial (eNOS) es fundamental para la microcirculación, de forma que su disminución podría llevar a un deterioro de la misma con posible lesión tisular y de órganos; de hecho, uno de los potenciales efectos favorables de las estatinas en la sepsis resulta de su capacidad de restaurar la fisiología del ON producido por la eNOS.³¹

Finalmente, en todo este proceso de casi 30 años de trabajo investigativo hasta la actualidad, únicamente un nuevo fármaco ha sido licenciado para el manejo de la sepsis. Se trata de la proteína c activada, conocida como drotrecogin alfa,³² sobre la cual existe controversia sobre el riesgo/beneficio,³³ puesto que, recientemente, se describió su asociación con cuadros de hemorragia severa, incluso letal en pacientes sépticos.³⁴

Conclusión

Todo lo anterior sugiere que la biología de la sepsis en términos de la relación mediadores inflamatorios-agente infeccioso, y su interacción cualitativa y cuantitativa, es muy compleja y condicionada en lo individual. En otras palabras, el uso de estas herramientas farmacológicas exige un conocimiento más profundo y detallado del sustrato biológico de cada paciente séptico en particular, lo que lo hace más complejo. No obstante, se ha aprendido bastante en este proceso, algunos paradigmas han caído, la mirada de los investigadores es más amplia y la mente se encuentra abierta a nuevos conceptos. Todo esto junto, con seguridad ha generado el ambiente propicio para que todo este gran rompecabezas de eventos clínicos y moleculares de la sepsis sea descifrado, y en un futuro mediato redunde en importantes y significativos avances en el campo de la farmacoterapia.

Referencias

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-10.
2. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1989; 17:389-93.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101:1644-55.
4. Poeze M, Ramsay G, Gerlach H, Rubulotta F, Levy M. An international sepsis survey: a study of doctors' knowledge and perception about sepsis. *Crit Care* 2004; 8:R409-13.
5. Vincent JL. Dear Sirs, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997; 25:372-4.
6. Jaimes F, Garcés J, Cuervo J, Ramírez F, Ramírez J, Vargas A, et al. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to identify infected patients in the emergency room. *Intensive Care Med* 2003; 29:1368-71.
7. Carlet J, Cohen J, Calandra T, Opal SM, Masur H. Sepsis: time to reconsider the concept. *Crit Care Med* 2008; 36:964-6.
8. Calandra T, Cohen J. The International Sepsis Forum/Consensus Conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005; 33:1538-48.
9. Marshall JC. Sepsis research: where have we gone wrong? *Crit Care Resusc* 2006; 8:241-3.
10. Jaimes F. A literature review of the epidemiology of sepsis in Latin America. *Rev Panam Salud Publica* 2005; 18:163-71.
11. Michalek SM, Moore RN, McGhee JR, Rosenstreich DL, Mergenhagen SE. The primary role of lymphoreticular cells in the mediation of host responses to bacterial endotoxin. *J Infect Dis* 1980; 141:55-63.
12. Ziegler EJ, McCutchan JA, Fierer J, Glauser MP, Sadoff JC, Douglas H, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant *Escherichia coli*. *N Engl J Med* 1982; 307:1225-30.
13. Beutler B, Milsark IW, Cerami AC. Passive immunization against cachectin/ tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science* 1985; 229:869-71.
14. Remick DG. Cytokine therapeutics for the treatment of sepsis: why has nothing worked? *Curr Pharm Des* 2003; 9:75-82.
15. Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in the Tlr4 gene. *Science* 1998; 282:2085-88.
16. Sansonetti PJ. The innate signaling of dangers and the dangers of innate signaling. *Nat Immunol* 2006; 7:1237-42.
17. Liu SF, Malik AB. NF-kappa B activation as a pathological mechanism of septic shock and inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 290:L622-L645.
18. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokines and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119:771-8.
19. Calvano SE, Xiao W, Richards DR, Felciano RM, Baker HV, Cho R J, et al. A network-based analysis of systemic inflammation in humans. *Nature* 2005; 437:1032-37.
20. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008; 34:17-60.
21. Hauser B, Bracht H, Matejovic M, Radermacher P, Venkatesh B. Nitric Oxide Synthase Inhibition in Sepsis? Lessons Learned from Large-Animal Studies. *Anesth Analg* 2005; 101:488-98.
22. Torres-Dueñas D, Benjamim CF, Ferreira SH, Cunha FQ. 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* 2006; 25:267-76.
23. Torres-Dueñas D, Celes MR, Freitas A, Alves-Filho JC, Spiller F, Dal-Secco D, et al. Peroxynitrite mediates the failure of neutrophil migration in severe polymicrobial sepsis in mice. *Br J Pharmacol* 2007; 152:341-52.
24. Lorente JA, Marshall JC. Neutralization of tumor necrosis factor (TNF) in pre-clinical models of sepsis. *Shock* 2005; 24 (Suppl 1):107-19.
25. Alves-Filho JC, de Freitas A, Russo M, Cunha FQ. Toll-like receptor 4 signaling leads to neutrophil migration impairment in polymicrobial sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34:461-70.
26. Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G, Tessler S, San Pedro G, Wunderink R, et al. Double-blind randomized controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor in treatment of septic shock. NORASEPT II Study Group. *Lancet* 1998; 351:929-33.
27. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, Bakker J, McLuckie A, Willatts S, et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:21-30.
28. Hoesel LM, Neff TA, Neff SB, Younger JG, Olle EW, Gao H, et al. A. harmful and protective roles of neutrophils in sepsis. *Shock* 2005; 24:40-7.
29. Fierro IM, Nascimento-DaSilva V, Arruda MA, Freitas MS, Plotkowski MC, Cunha FQ, et al. Induction of NOS in rat blood PMM in vivo and in vitro: modulation by tyrosine kinase and involvement in bactericidal activity. *J Leukoc Biol* 1999; 65:508-14.
30. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43:109-42.
31. McGown CC, Brookes ZL. Beneficial effects of statins on the microcirculation during sepsis: the role of nitric oxide. *Br J Anaesth*. 2007; 98:163-75.
32. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699-709.
33. Eichacker PQ, Natanson C. Recombinant human activated protein C in sepsis: inconsistent trial results, an unclear mechanism of action, and safety concerns resulted in labeling restrictions and the need for phase IV trials. *Crit Care Med* 2003; 31(Suppl 1):S94-6.
34. Gentry CA, Gross KB, Sud B, Drevets DA. Adverse outcomes associated with the use of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis and baseline bleeding precautions. *Crit Care Med* 2009; 37:19-25.