

A. Baltodano

An Esp Pediatr 1996;44:414-421

Introducción

En los Estados Unidos de América, la septicemia es la 13ª causa de muerte en pacientes mayores de 1 año; siendo la 9ª causa en niños entre 1 y 4 años. En menores de 1 año la incidencia de sepsis y la mortalidad asociada es muy alta, siendo alrededor del 50% en prematuros.⁽¹⁾

En la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz H" (HNN) se atendieron entre enero de 1990 y diciembre de 1994, 351 pacientes con el diagnóstico de shock séptico, siendo la mortalidad del 51,3%⁽³⁾, similar a la reportada en la literatura^(1,2)

A pesar de nuevos desarrollos en antibioticoterapia, la mortalidad asociada sigue siendo muy alta, debido a que la sobrevida está en relación con la magnitud de la respuesta inflamatoria del huésped, la cual es iniciada por los productos microbianos. El mejor conocimiento de los mediadores de esta respuesta ha resultado en el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento con el fin de minimizar los efectos adversos de la misma.

Es importante clarificar y estandarizar la terminología para comprender mejor la fisiopatología del proceso del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) así como de las nuevas modalidades terapéuticas. La terminología que presentaremos a continuación es la empleada en el HNN. Esta terminología ha sido adaptada de la nomenclatura desarrollada por Bone y colaboradores para pacientes adultos; y que fue propuesta por Jafari y Mc Cracken^(2,4). Aunque esta terminología no es 100% confiable, es útil para poder comparar los diferentes estudios clínicos que se vienen realizando para el tratamiento del SRIS, ya que la misma ha sido adoptada por la mayoría de los investigadores para tales fines.

Terminología

Cuando un microorganismo gana acceso a la circulación, se activan una serie de mecanismos con el fin de eliminarlo. Por lo general este microorganismo es efectivamente eliminado por el sistema monocito-macrófago después de la opsonización por anticuerpos y el complemento. Sin embargo, a veces, dependiendo de una serie de factores (edad, estado inmunológico y nutricional, virulencia, etc) se desencadena una respuesta inflamato-

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: Clasificación, fisiopatología y estrategias para el tratamiento

ria sistémica independientemente del tipo de infección, la cual puede progresar⁽⁴⁾ hacia el shock séptico y si no es identificada evoluciona hasta comprometer seriamente la función de los distintos órganos y sistemas. La mortalidad está dada por el grado de compromiso presente. Cada estadio ha sido etiquetado de distintas formas, lo cual ha provocado confusión a la hora de evaluar los diferentes estudios clínicos. Si bien, se han hecho modificaciones recientes, particularmente en adultos⁽⁵⁾, no existen criterios uniformes en pediatría. Por otro lado, tampoco se ha revalidado la terminología aquí descrita para pacientes pediátricos.

- *Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)*: abarca los diferentes estadios del proceso infeccioso, desde la etapa inicial de sepsis, hasta el shock séptico refractario y eventualmente conduce a la disfunción orgánica múltiple y la muerte del paciente.

- *Bacteriemia*: presencia de bacterias viables en la circulación confirmada por hemocultivo.

- *Sepsis*: sospecha clínica de infección y evidencia de respuesta sistémica a la misma (taquicardia, taquipnea, hiper o hipotermia).

Taquicardia: en niños < de 5 años: frecuencia cardíaca (FC) > de 180/minuto; en niños > de 5 años: FC > de 150/minuto.

Taquipnea: en lactantes: frecuencia respiratoria (FR) > 60/minuto; en niños: FR > 50/minuto.

Hipertermia: temperatura > 38°C (rectal).

Hipotermia: temperatura < 36°C (rectal).

- *Síndrome de sepsis*: sepsis más evidencia de alteración en la perfusión de al menos algún órgano o sistema. Debe existir al menos uno de los siguientes: cambios agudos en el estado mental, oliguria, elevación del lactato sérico, hipoxemia en ausencia de compromiso pulmonar.

Alteración del estado de conciencia: puntuación en la escala de coma de Glasgow 3 puntos por debajo de la puntuación basal.

Oliguria: diuresis < 0,5 ml/kg/hora.

Lactato sérico: según valores estándares del laboratorio clínico.

Hipoxemia: Saturación de la hemoglobina (SaO₂) < 85% según el oxímetro de pulso.

- *Shock séptico temprano* (también conocido como sepsis severa): Síndrome de sepsis con hipotensión arterial que responde rápidamente (antes de una hora) a la infusión de líquidos i.v.

Jefe Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz H". Cátedra de Pediatría. Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica.
Correspondencia: A. Baltodano
Apartado postal 1654-1000, San José, Costa Rica.

Hipotensión arterial: presión arterial sistólica por debajo del 5º percentil según la edad: recién nacidos (RN): 60 mmHg; 1 a 12 meses: 70 mmHg; > de 1 año: 70 + (edad en años x 2).

- **Shock séptico refractario** (también conocido como shock séptico): Síndrome de sepsis con hipotensión que dura más de 1 hora y que no responde a la administración de líquidos IV o a la intervención farmacológica.

- **Disfunción multiorgánica**: presencia de hipoperfusión a órganos o sistemas manifestado por alteraciones en la función de múltiples órganos o sistemas. Se considera una disfunción multiorgánica cuando existe compromiso de diferentes sistemas, es decir, por cualquier combinación de los siguientes: coagulación intravascular diseminada (productos de degradación de la fibrina positivos, trombocitopenia, prolongación del tiempo parcial de tromboplastina y del tiempo de protrombina con evidencia clínica de sangrado), síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto o ARDS (hipoxemia no explicada con infiltrados pulmonares bilaterales consistentes con edema pulmonar en ausencia de neumonía o de insuficiencia cardíaca congestiva), insuficiencia renal aguda (aumento en la creatinina sérica de causa no prerrenal), disfunción hepatobiliar (aumento en las enzimas hepáticas en ausencia de enfermedad hepática previa) y disfunción neurológica (deterioro en 1 punto del valor basal que tenía el paciente en la Escala de Coma de Glasgow modificada para pacientes pediátricos).

Teóricamente, cada estadio debe reflejar el efecto que los diferentes mediadores han ejercido sobre el paciente hasta ese momento; sin embargo, es imposible predecir el tiempo que transcurre entre los diferentes estadios, la duración de cada uno; por otro lado, la progresión entre los diferentes estadios es asimismo impredecible.

Fisiopatología

Las manifestaciones del proceso séptico son la expresión clínica de la respuesta del huésped ante los componentes microbianos. Están mediados por una serie de sustancias endógenas tales como las citoquinas, eicosanoides, hormonas, factores humorales, etc. Pueden ser inducidas por una variedad de procesos infecciosos (virales, bacterianos, fúngicos, etc.) y no infecciosos (trauma, pancreatitis, disfunción inmunológica, etc.). Debido a que los componentes bacterianos (endotoxinas, fragmentos de la pared celular de los grampositivos), son capaces de inducir un cuadro clínico de sepsis como resultado de una infección localizada, la bacteriemia no es un prerrequisito para el diagnóstico del SRIS. Aunque no está del todo bien definido, algunas condiciones inflamatorias, incluyendo trauma múltiple, lesión debida a la reperusión después de eventos isquémicos y pancreatitis, pueden manifestarse clínicamente como un síndrome similar al síndrome de sepsis.

Las manifestaciones fisiopatológicas que caracterizan proceso de sepsis pueden ser inducidas por los agentes microbianos durante la fase *bacteriémica* o por productos tóxicos de los patógenos que son liberados del sitio de infección (*infección local*). Existe una gran variedad de mecanismos que garantizan la

eliminación y neutralización continua de los organismos y sus productos conforme ganan acceso a la circulación. Tanto el sistema inmune humoral como celular participan en este proceso para mantener el medio. El sistema reticuloendotelial y los fagocitos circulantes eliminan los microbios opsonizados por el complemento y los anticuerpos. Numerosas enzimas y factores séricos detoxifican, hidrolizan y neutralizan los productos dañinos del agente invasor. Este mecanismo de protección tan intrincado está también equipado con un armamentario altamente tóxico y potencialmente letal, lo cual obliga al organismo a contar con un sistema de control adecuado. Una multitud de hormonas, citoquinas, y enzimas, actuando de una manera endocrina y paracrina, proveen la regulación necesaria. Existen sin embargo, factores relacionados con el huésped y con el microorganismo invasor que pueden hacer que este control se pierda. Estados clínicos como terapia inmunosupresora, cirugía, estrés, desnutrición, sitio de infección, etc. pueden alterar el tipo de respuesta del huésped ante la infección.

Durante la sepsis por gramnegativos, la endotoxina, que es la porción del lipopolisacárido (LPS) denominada "lípid A", se une a la proteína ligadora de LPS (PLL)⁽⁶⁾. Esta proteína se encuentra presente en condiciones normales en el suero de los humanos, y durante un proceso infeccioso aumenta su concentración enormemente. Las consecuencias de esta unión son⁽⁶⁾: a) si la bacteria se encuentra intacta, esta unión favorece la opsonización por los neutrófilos de las células endoteliales. b) Si la endotoxina se encuentra libre debido a la lisis bacteriana, la PLL y el LPS forman un complejo, el cual es 100 veces más potente que el LPS solo para inducir la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) por los macrófagos. Como se verá más adelante el TNF- α es el principal mediador de la cascada inflamatoria, ya que induce la producción de otras citoquinas. Conforme aumenta la severidad del insulto infeccioso, se activan (mediados por el TNF- α) una serie de mecanismos *inmunorreguladores* e *inmunomoduladores*. Dependiendo del tipo de respuesta que predomine, la respuesta inflamatoria puede proceder de una manera incontrolable con consecuencias fatales (shock, disfunción multiorgánica y muerte). La importancia de la respuesta del huésped ante la infección se desprende de la consistencia de la "respuesta a la sepsis" ante diferentes tipos de factores incitantes y a los diferentes tipos de microorganismos infectantes. La mayoría de estos efectos fisiopatológicos están mediados por una compleja interacción de citoquinas proinflamatorias activadas en presencia de componentes microbianos dentro del comportamiento vascular. Recientemente se ha encontrado⁽⁷⁾ que la sepsis puede ser replicada mediante la administración exógena de citoquinas en ausencia de bacteriemia, y los cambios fisiopatológicos pueden contrarrestarse en gran parte bloqueando el efecto de las citoquinas.

Efectos de las citoquinas

Los productos de la pared celular de las bacterias se ligan a los receptores de los monocitos y macrófagos lo cual resulta en la secreción de una serie de citoquinas, siendo las más im-

portantes el TNF- α y la interleucina 1 (IL-1)⁽⁷⁾. Los efectos clínicos observados son provocados por estas citoquinas: cambios en la temperatura corporal (hipo o hipertermia), cambios en las resistencias vasculares, en la permeabilidad capilar, sobre la función miocárdica, efectos sobre la médula ósea (leucocitosis o leucopenia), así como cambios en ciertas funciones enzimáticas (lactato deshidrogenasa, lipasa lipoproteica, etc); las cuales producen efectos adversos sobre la utilización de energía en muchos tejidos. Muchos de los efectos de estas citoquinas son finalmente mediados por el óxido nítrico (NO), prostaglandinas, productos del ácido araquidónico (prostaglandinas, eicosanoides, factor activador plaquetario conocido como PAF) y derivados de la lipooxigenasa. Es interesante hacer notar que el TNF- α y la IL-1 estimulan también la elaboración de otras citoquinas *proinflamatorias* (IL-6, IL-8) o *antiinflamatorias*, produciéndose una reacción en cascada con la aparición de múltiples funciones de *amplificación* o *modulación*. Así pues, la producción de IL-8, estimulada por concentraciones pequeñas de IL-1, amplifica los efectos de esta última (activa los polimorfonucleares e induce la lesión tisular). La activación del complemento (C), cascada de la coagulación y la cascada de quininas también juegan un papel importante en la sepsis. Al mismo tiempo en que se producen estas citoquinas proinflamatorias, se están produciendo sustancias “*anticitoquinas*” tales como los antagonistas al receptor de IL-1 (IL-1ra), los receptores solubles de las citoquinas y citoquinas que tienen efecto antiinflamatorio (IL-4 e IL-10). Los receptores solubles de las citoquinas son homólogos a la porción extracelular de los receptores de las diferentes citoquinas. Estos receptores ligan a las citoquinas directamente en la circulación, previniendo que se ligen a los receptores localizados en la superficie celular e impidiendo que ejerzan sus efectos fisiopatológicos⁽⁸⁾. Se han descrito receptores solubles para IL-1⁽⁹⁾, IL-6⁽⁹⁾ y TNF- α ⁽¹⁰⁾. Los receptores solubles para TNF- pueden detectarse en el suero de pacientes normales o críticamente enfermos. Aderka y col⁽¹¹⁾ reportaron una variabilidad sustancial en la concentración del receptor soluble para TNF- α en individuos normales y sugirieron la teoría de que esta variabilidad podría explicar la susceptibilidad individual para el desarrollo del SRIS. Girardin y col⁽¹²⁾ demostraron que una mayor relación TNF- α /receptor soluble para TNF- α en niños con meningococemia está asociada con un aumento en la mortalidad. Estos datos parecen indicar que el balance entre la concentración plasmática de TNF- α y el receptor soluble para TNF- α , producido naturalmente, determina la expresión de la bioactividad del TNF- α y puede contribuir a la patogénesis del SRIS. Las citoquinas antiinflamatorias disminuyen la síntesis de IL-1 y de TNF- α en respuesta a los lipopolisacáridos (LPS). Por otro lado, los antibióticos pueden exacerbar la respuesta inflamatoria hacia los microorganismos ya que al lisarse, éstos liberan cantidades grandes de LPS.

Papel de las citoquinas en el SRIS

La administración intravenosa de TNF- α produce los mismos efectos fisiopatológicos que aparecen en el shock séptico⁽¹³⁾.

Por otro lado, existe mucha evidencia, tanto *in vitro* como *in vivo*, que demuestra que la IL-1 juega un papel crucial en el síndrome de sepsis. Se ha demostrado que la IL-1 produce casi los mismos efectos que el TNF- α ^(7,14,15). El TNF- α estimula la producción de IL-1. En el shock experimental se observa primero la elevación de TNF- α , el cual alcanza niveles picos en 60-90 minutos, mientras que la IL-1 alcanza niveles picos 180 minutos después (respuesta bifásica)⁽⁷⁾. Esto es importante si se desea tratar la sepsis modulando la producción de TNF- α , ya que debe hacerse en los primeros minutos del estado de sepsis, mientras que se puede intentar modular la respuesta de la IL-1 en forma más tardía. Aunque tanto el TNF- α como la IL-1 pueden producir las mismas manifestaciones del síndrome de sepsis, estas citoquinas aparentemente actúan en forma sinérgica, ya que cantidades pequeñas de ambas, administradas en forma aislada no producen manifestaciones serias, pero si se administran en conjunto, producen alteraciones hemodinámicas importantes. Por otro lado, el bloqueo farmacológico de una de estas citoquinas disminuye los efectos de la sepsis⁽⁴⁾.

Estudios realizados por Friedland y cols., Buck y cols. y de Bont y cols., han demostrado que la IL-6 tiene un valor pronóstico en el paciente con sepsis (incluso en recién nacidos) ya sea por infecciones debidas a bacterias gramnegativas o grampositivas^(16,17,18). IL-6 es un pirógeno, activador de linfocitos y al igual que el TNF- α y la IL-1 β es un activador de la reacción de fase aguda. Aunque los niveles plasmáticos de IL-6 se correlacionan con la severidad de la sepsis, la infusión de IL-6 recombinante no produce las manifestaciones hemodinámicas de la sepsis⁽¹⁹⁾. El papel exacto de la IL-6 en la sepsis no está del todo bien definido, pero pareciera ser que cualquiera de los efectos atribuibles a la IL-6 pueden estar parcialmente mediados a través de un antagonismo de la síntesis de TNF- α y de una modulación de receptores. Yoshimoto y cols.⁽²⁰⁾ reportaron que el incremento en las concentraciones plasmáticas de IL-6 se correlaciona con una mayor susceptibilidad hacia el shock endotóxico. Este hecho puede sugerir que factores del huésped en relación con la concentración de citoquinas son los que predisponen al desarrollo del SRIS. El papel de la IL-8 se está investigando aún, y existen pocos datos clínicos. IL-8 es un activador mayor de neutrófilos, así como una proteína quimiotáctica que es producida por los fagocitos monocíticos y por una gran variedad de células no leucocíticas incluyendo linfocitos, fibroblastos, células epiteliales y endoteliales, cuando son estimuladas por una endotoxina, TNF- α o IL-1 β .

Las concentraciones plasmáticas de IL-8 están aumentadas y se correlacionan positivamente con el incremento de las concentraciones plasmáticas de IL-6. A diferencia de IL-6, las concentraciones de IL-8 descienden independientemente del desenlace clínico del paciente. Es posible que la IL-8 juegue un papel mediador en la inflamación neutrofílica.⁽¹⁹⁾

Papel del óxido nítrico (NO)

Estudios en animales sugieren que el efecto final de las endotoxinas y las citoquinas está mediado por el NO⁽²¹⁾. En 1980,

Furchgott y Zawadzki demostraron la producción de un factor de relajación vascular dependiente del endotelio y acuñaron el término de factor relajante derivado del endotelio más conocido como EDRF⁽²²⁾. En 1985, Stuehr y Marletta⁽²³⁾ descubrieron que los macrófagos producían grandes cantidades de nitrito y nitrato en respuesta a inmunoestimulantes. En 1987, estos mismos investigadores demostraron que el nitrito y el nitrato son producidos por la oxidación enzimática específica del aminoácido L-arginina, y que la L-citrulina es un producto residual⁽²⁴⁾. En 1987, Palmer y cols. notaron que el NO era el principal factor responsable de la actividad biológica del EDRF⁽²⁵⁾. El NO se sintetiza a partir del aminoácido semiesencial L-arginina, y la L-citrulina es el producto residual⁽²¹⁾. La enzima constitutiva “sintetasa del NO” (cNOS) es la responsable de esta reacción. Algunos análogos de la L-arginina entre ellos la N monometil-L-arginina (L-NMMA), compiten por la L-arginina e inhiben la síntesis de NO⁽²¹⁾. Estos inhibidores de la L-arginina han permitido estudiar mejor el papel y las funciones específicas del NO tanto *in vitro* como *in vivo*⁽²¹⁾. El NO tiene básicamente dos acciones. Primero, a concentraciones bajas, actúa como un *mensajero intra e intercelular*; mientras que a concentraciones elevadas y por períodos prolongados es *citotóxico y citostático*. El NO sintetizado por la cNOS actúa como un mensajero y estimula a la guanilato ciclasa soluble resultando en un incremento del 3',5' guanosín monofosfato cíclico (cGMP). El resultado de esta activación es la vasodilatación, inhibición de la agregación y adhesión plaquetaria, modulación de la adhesión de los polimorfonucleares (PMN) y algunos aspectos de la neurotransmisión⁽²¹⁾. En el SRIS se ha demostrado que el NO es liberado por una enzima inducible conocida como la “sintetasa del NO inducible” (iNOS)⁽²⁶⁾. El NO producido por la iNOS también estimula a la guanilato ciclasa, pero también tiene efectos tóxicos adicionales que son independientes del cGMP: inhibición de la respiración mitocondrial, interacción con enzimas que contienen hierro y sulfuros, daño al DNA, reacción con radicales libres de oxígeno para producir especies derivadas muy dañinas, incluyendo radicales hidroxilo y el peroxinitrito. En el shock séptico y el SRIS tanto los efectos mediados por el cGMP como los efectos citotóxicos del NO parecen estar presentes en forma muy importante^(21,26). Por efecto de la iNOS, se produce, durante el shock séptico, una relajación vascular con hipotensión arterial que no responde a los vasoconstrictores; esta hipotensión puede ser inhibida por la NMMA⁽²¹⁾. Por otro lado, la inhibición de la síntesis del NO revierte los efectos hipotensores producidos por las endotoxinas, TNF- α e IL-1^(21,26). Debido a que la cNOS se encuentra presente en el miocardio, endocardio, y que niveles altos de iNOS se han detectado han sido asimismo encontrados en el endocardio y el miocardio; es posible, que los efectos que sobre el funcionamiento cardíaco han sido atribuidos a las citoquinas, sean mediados por el NO^(21,26). Existe mucha evidencia de los efectos citotóxicos del NO, que sugieren que el NO, solo, o en combinación con los radicales libres derivados del O₂, puedan contribuir directamente a la disfunción multiorgánica^(21,26).

En resumen, la evidencia acumulada a través de estudios in-

dicen que la fisiopatología de esta reacción inflamatoria está mediada por citoquinas que son liberadas hacia la circulación sistémica y finalmente por el NO^(19,21,26). Esta evidencia puede ser dividida en 3 elementos esenciales: a) La concentración plasmática de citoquinas está aumentada en el SRIS; b) La infusión de citoquinas resulta en una condición similar al SRIS; y c) Agentes bloqueadores de citoquinas e inhibidores de la síntesis del NO pueden contrarrestar algunos de los efectos fisiopatológicos del SRIS. Colectivamente, estos datos indican que las citoquinas juegan un papel primordial en la respuesta a la infección o a otro tipo de insultos, y que si no se controlan, progresará irremediablemente hacia la falla multisistémica y a la muerte. Por lo tanto, pareciera lógico que el uso de agentes anticitoquinas pudieran mitigar las alteraciones fisiopatológicas de la sepsis y mejorar la sobrevida^(19,26).

Modalidades terapéuticas

Antibióticos

Aunque la terapia antimicrobiana es esencial en el manejo del paciente con sepsis, la administración inicial de los antibióticos puede asociarse con un deterioro de la condición clínica del paciente en algunos casos. Se piensa que esto es debido a la amplificación de la reacción inflamatoria producida por los antibióticos al liberarse masivamente gran cantidad de productos bacterianos (endotoxinas) al lisarse las bacterias⁽⁴⁾.

En base a la secuencia de eventos que ocurre en el SRIS, es posible, teóricamente, realizar intervenciones terapéuticas dependiendo del estadio en que se encuentre el paciente:

En estadios tempranos

a) Eliminación de las endotoxinas de la circulación antes de que ocurra una disfunción orgánica utilizando anticuerpos antilipopolisacáridos (anticuerpos antilípido A) o utilizando receptores solubles de lipopolisacáridos para “ligar” a los LPS antes de que éstos se unan a los receptores de los mononucleares e inicien la cascada de eventos descrita anteriormente. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales murinos (E5)^(27,28) y humanos (HA-1A)⁽²⁹⁾ para este fin. Tres estudios multicéntricos, prospectivos, al azar, doble ciegos y controlados con placebo han sido realizados para valorar la eficacia de estos agentes. Los resultados de estos estudios han sido contradictorios y no son concluyentes. Además, estos medicamentos no son eficaces contra los grampositivos. Siendo el costo de los mismos muy alto y debido a que el beneficio es marginal, hasta la fecha no se recomienda su uso rutinario^(30,31,32). La historia alrededor del HA-1A, con batallas legales entre compañías farmacéuticas por el control del mercado, manipulación de datos estadísticos, intervención de entes reguladores, etc. es muy interesante⁽³³⁾. Con el fin de aclarar aún más el papel que pueda desempeñar el E5 en el tratamiento de pacientes con sepsis debida a gramnegativos, un nuevo estudio⁽⁵⁾ fue realizado. En este estudio, E5 no redujo la mortalidad en pacientes con sepsis por gramnegativos que no estaban en shock o con disfunción multiorgánica; aunque si aceleró la resolución de la disfunción multiorgánica y previno el de-

sarrollo del ARDS.

b) Análogos de LPS: el Lípido "X" o el fragmento 1A son precursores del Lípido "A" que tienen mínima función agonista, por lo tanto pueden servir como antagonistas de los receptores del Lípido "A" y bloquear así a este último. Existen algunos estudios *in vivo* así como *in vitro*⁽⁷⁾.

c) Inhibidores de la síntesis de citoquinas: (esteroides, agentes que aumentan el AMPc y antiinflamatorios no esteroideos). La pentoxifilina y otros agentes que aumentan el AMPc (dobutamina, amrinona) lo hacen bloqueando la transcripción del gene TNF- α ⁽⁶⁾. Los corticosteroides inhiben la síntesis de citoquinas al inhibir la traslación del RNAm del TNF- α , por otro lado, los esteroides pueden inhibir la iNOS, asimismo, previenen la activación de la cascada del complemento, previenen la agregación y adhesión de los PMN inducida por las citoquinas, disminuyen el PAF y previenen la liberación del TNF- α y l

a IL-1^(6,26,34). Existe considerable evidencia en modelos animales de sepsis y meningitis de que los esteroides administrados en forma temprana y en dosis adecuadas por períodos cortos se asocian con una disminución de la respuesta inflamatoria y una mejoría en la sobrevida^(3,4). Por lo tanto, pareciera justificable el uso de esteroides para el tratamiento de la sepsis, sobre todo que los estudios iniciales sugerían efectos beneficiosos sobre la morbilidad y la mortalidad⁽³⁴⁾. Por otro lado, en lactantes y niños con meningitis bacteriana por *H. influenzae* se ha demostrado un efecto beneficioso de la dexametasona administrada en forma temprana y previa a los antibióticos^(35,36). Dos estudios multicéntricos en pacientes adultos no mostraron ninguna disminución en la mortalidad en pacientes con síndrome de sepsis tratados con metilprednisolona^(37,38). En estos estudios se utilizó metilprednisolona a dosis muy altas y en forma tardía. Dos metaanálisis en que se evalúa el papel de los corticosteroides en la sepsis y el shock séptico fueron publicados reciente e independientemente^(39,40). Ambos análisis concluyen que los corticosteroides no ofrecen ningún beneficio a los pacientes con shock séptico^(39,40). Sin embargo, uno de esos análisis también concluye que existe alguna evidencia de un posible efecto positivo en pacientes con sepsis por gramnegativos⁽³⁹⁾, por otro lado, el otro análisis concluye que el uso de corticosteroides en pacientes con sepsis o shock séptico puede ser dañino⁽⁴⁰⁾. El rol de los esteroides administrados en forma precoz y antes de los antibióticos debe ser reevaluado. En estos momentos estamos realizando un estudio clínico en el Hospital Nacional de Niños en forma prospectiva, al azar y controlado por placebo tendiente a tratar de resolver este interrogante.

La pentoxifilina (una metilxantina) puede tener un efecto sinérgico o aditivo a los esteroides. Sin embargo, se necesitan aun más datos clínicos al respecto para recomendar su uso⁽³⁾.

La proteína incrementadora de la acción bactericida y la permeabilidad, mejor conocida como BPI es una proteína catiónica derivada de los neutrófilos que tiene gran afinidad por los LPS. Esta proteína se encuentra en forma natural en los PMN⁽⁴¹⁾. Posee gran actividad antimicrobiana, *in vitro*, contra bacterias gramne-

gativas. Además, se ha demostrado que se liga específicamente y neutraliza endotoxinas, específicamente el lípido A. Asimismo, la BPI compite contra la proteína que liga a los LPS, ligando al LPS y bloqueando la interacción del LPS con las células evitando la formación y liberación de TNF- α ⁽⁴¹⁾. Se han iniciado ensayos clínicos en fase I / II utilizando una BPI humana recombinada. Ensayos en roedores han sido muy prometedores^(41,42,43)

En estadios intermedios

Una vez que se ha producido y liberado tanto el TNF- α como la IL-1, se puede bloquear la interacción de estas citoquinas con su respectivo receptor utilizando:

a) Anticuerpos específicos contra TNF- α (anticuerpos monoclonales).

b) Receptores solubles o proteínas ligadoras. Estas sustancias se ligan e inactivan al TNF- α tanto en la circulación como en los tejidos, actuando como verdaderas esponjas moleculares⁽⁴⁾. Los estudios con anticuerpos monoclonales anti TNF- α o con receptores de TNF- α solubles se encuentran en fase III.

Por lo menos 5 compañías farmacéuticas están involucradas en estudios clínicos utilizando antagonistas del TNF- α o receptores solubles para TNF- α ⁽⁴³⁾. Estos estudios se encuentran en fase II/III, y han mostrado las dificultades potenciales que se presentan al diseñar estudios para utilizar anticitoquinas basados en los parámetros clínicos que definen el síndrome de sepsis⁽⁴³⁾.

Un hallazgo que preocupa se demostró recientemente con un estudio que utilizó una proteína fusionada anti TNF- α (proteína que contiene la porción Fc del anticuerpo ligado a un componente derivado de una proteína que no es un anticuerpo, lo cual la convierte en un receptor más potente) para el receptor de TNF (INMUNEX, Seattle, EUA) en pacientes con sepsis^(43,44). En este estudio, los pacientes que recibieron una dosis baja del receptor tuvieron una mortalidad similar a los que recibieron placebo; mientras que los que recibieron dosis intermedias o altas tuvieron una mortalidad estadísticamente peor. Este estudio demuestra que el tratamiento con anticitoquinas no está exento de riesgos.

c) Agentes anti IL-1: el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1ra) es una sustancia inhibitoria que se produce en forma natural y que puede ser fabricada por tecnología recombinante. Se ha demostrado en una variedad de estudios en animales de laboratorio que puede atenuar las manifestaciones hemodinámicas de la sepsis, reducir la severidad de la lactoacidosis y mejorar la sobrevida⁽³⁾. Los resultados de los estudios realizados hasta la fecha utilizando IL-1ra, aunque pareciera que la mortalidad en pacientes con estadios más avanzados se reduce, aún se necesitan más datos para obtener conclusiones definitivas^(43,45).

El uso de anticuerpos anti IL-6 también se está investigando en modelos animales⁽¹⁹⁾ y hasta la fecha su uso no parece justificado, ya que no se conoce muy bien el papel de esta citoquina en el SRIS⁽¹⁹⁾

Estadios tardíos

Como se mencionó anteriormente, la vía final común de muchos de los mediadores de la sepsis es el NO. Los corticoste-

roides previenen la inducción de la iNOS^(21,46,47), pero al igual que sucede con el uso de anticuerpos contra las diferentes citoquinas, si la sintetasa del NO ha sido previamente inducida, los corticosteroides no disminuirán la síntesis del NO⁽²¹⁾. Una alternativa es inhibir la cascada más distalmente, a nivel de la sintetasa del NO o en donde el NO afecta a los tejidos. El azul de metileno atenúa los efectos del NO sobre el GMPc. Su mecanismo de acción no está bien definido y su especificidad es incierta⁽²¹⁾. El azul de metileno aumenta la presión arterial de pacientes con hipotensión secundaria al fallo hepático⁽⁴⁸⁾; aumenta la presión arterial, la función miocárdica y el transporte de oxígeno en pacientes con shock séptico⁽⁴⁹⁾. Algunos análogos de la L-arginina, entre ellos la N monometil-L-arginina (L-NMMA) compiten con la L-arginina por el sitio de acción de la iNOS e inhiben la síntesis del NO⁽²¹⁾ con lo que podrían revertirse algunos de los efectos fisiopatológicos. La síntesis del NO puede ser atenuada por la L-NMMA, y los estudios iniciales de esta droga en el shock séptico son gratificantes^(50,51). La L-NMMA aumenta la presión arterial en pacientes con hipotensión refractaria a dosis altas de vasopresores. Unos de los posibles efectos adversos del L-NMMA son: a) L-NMMA que puede inducir la activación plaquetaria en pacientes con sepsis, b) L-NMMA puede alterar el sistema de defensas del organismo, aunque la evidencia clínica acumulada hasta el momento no es muy fuerte⁽²¹⁾.

Antagonistas fisiológicos

Es posible contrarrestar los efectos adversos de algunas citoquinas administrando antagonistas que se producen en forma fisiológica. Entre estos tenemos IL-4, IL-10. Se ha demostrado que estas citoquinas disminuyen la producción de TNF- α e IL-1 y aumenta la producción del receptor antagonista de IL-1⁽⁴⁾.

Otras modalidades terapéuticas

En teoría es posible intervenir con agentes que inhiban el efecto de otros mediadores del shock séptico: agentes anti PAF, agentes (anticuerpos) antiadhesión de leucocitos, agentes que actúen en la cascada del complemento, de las cininas y coagulación, agentes inhibidores de la ciclooxigenasa (antiinflamatorios no esteroideos, etc), agentes antioxidantes que eliminen a los metabolitos tóxicos del oxígeno, etc. Uno de los agentes antioxidantes, la taurolidina⁽⁵²⁾ fue utilizada en un estudio reciente, en donde se demostró que no ofrece ningún beneficio a pacientes con el síndrome de sepsis. Los agentes inhibidores de la ciclooxigenasa, al suprimir una de las vías del ácido araquidónico, pueden, eventualmente, desequilibrar la síntesis de prostaglandinas y romper el equilibrio. Por ejemplo, la prostaglandina E2 (PGE2) suprime la liberación de TNF- α e IL-1 por retroalimentación negativa. Si se inhibe la síntesis de PGE2 con un inhibidor de la ciclooxigenasa, es posible aumentar la liberación de estas citoquinas.

Conclusiones

La sepsis es una respuesta exagerada del huésped ante una infección. A pesar de nuevos y más potentes antibióticos, la mor-

talidad por sepsis sigue siendo demasiado alta. Se piensa que es la magnitud y duración de la respuesta inflamatoria y no los efectos directos de la bacteria lo que últimamente determina el tipo de manifestación clínica y el pronóstico del paciente. De ahí que se están desarrollando nuevas modalidades terapéuticas basadas en el conocimiento actual de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el proceso de la sepsis. Sin embargo, la intervención debe ser en el momento oportuno (idealmente en forma muy temprana), modulando más que suprimiendo la respuesta inflamatoria. Los ensayos clínicos utilizando anticuerpos antiendotoxinas no han demostrado beneficio terapéutico. Algunos de estos nuevos medicamentos han mostrado ser eficaces en modelos animales, pero los resultados han sido inconsistentes en los ensayos con humanos⁽⁴³⁾. Por otro lado, el uso de alguna de estas citoquinas puede ser beneficioso para algunos pacientes, pero también puede perjudicar a otros⁽¹⁹⁾; por lo que la identificación de pacientes que puedan beneficiarse de estos agentes constituye un problema formidable. Mientras no podamos conseguir rápidamente un perfil de citoquinas que se asocie con el estado clínico del paciente, para definir muy bien el esquema terapéutico adecuado, será muy difícil lograr que estas nuevas modalidades terapéuticas sean de beneficio. Por otro lado, el tratamiento probablemente ameritará el uso de combinaciones de medicamentos⁽⁴³⁾ para modular la liberación de citoquinas y para inhibir el efecto proinflamatorio de algunas de ellas. El efecto inmunosupresor de algunos de los antagonistas de estos mediadores puede ejercer un efecto negativo sobre el aclaramiento de las bacterias y sobre la fase de reparación tisular⁽⁴³⁾. Los anticuerpos monoclonales que se vienen utilizando tienen una porción de su estructura proteica que es de origen animal (generalmente murino), por lo que ya se han detectado anticuerpos antimurinos en pacientes que han sido sometidos a este tipo de tratamiento. Fisher y cols., encontraron que a pesar de que el anticuerpo monoclonal anti TNF- α que utilizaron fue bien tolerado, el 98% de los pacientes desarrollaron anticuerpos antimurinos⁽⁵³⁾. Las implicaciones clínicas que esto pueda significar en estos pacientes aún no está bien definido.

No creo que el uso de estos medicamentos en estadios avanzados del SRIS vaya a modificar el pronóstico actual de los pacientes. Aun así, debemos esperar aún el resultado de ensayos clínicos de las nuevas sustancias que se están produciendo para tal efecto y seguir investigando otras modalidades terapéuticas que sin duda irán surgiendo.

En un editorial reciente, Abraham y Raffin⁽⁵⁴⁾ anotan: "la dificultad para alterar el pronóstico de los pacientes con sepsis puede ser más que una reflexión sobre la potencia de las nuevas terapéuticas, simplemente una indicación de los complejos procesos fisiopatológicos involucrados."

Bibliografía

- 1 Centers for Disease Control: Increase in national hospital discharge survey for septicemia: United States, 1979- 1987. *MMWR* 1990;39:31-34.
- 2 Safari H S and McCracken G H: Sepsis and septic shock: a review for

- clinicians. *Pediatr Infect Dis J* 1992;**11**:739-748.
- 3 Base de datos Unidad de Cuidados Intensivos. 1990-1994 (no publicados).
 - 4 Sáez-Llorens X and McCracken G. H: Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: Current concepts of terminology, pathophysiology and management. *J of Ped* 1993;**123**:497-508.
 - 5 Bone R C, Balk RA, Fein A M, et al: A second large controlled study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin: Results of a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 1995;**23**:994-1006
 - 6 Giroir B: Mediators in septic shock: New approaches for interrupting the endogenous inflammatory cascade. *Crit Care Med* 1993;**21**:780-789.
 - 7 Shapiro L. and Gelfand J. A. Cytokines and sepsis: Pathophysiology and Therapy. *New Horizons* 1993;**1**:13-22.
 - 8 Giri JG, Newton RC, Horuk R: Identification of soluble interleukin-1 binding protein in cell-free supernatants: Evidence for soluble interleukin-1 receptor. *J Biol Chem* 1990;**265**:17416-17419.
 - 9 Novich D, Engelmann H, Wallach D, et al: Soluble cytokine receptors are present in normal human urine. *J Exp Med* 1989;**170**:1409-1414
 - 10 Heller RA, Song K, Onasch MA, et al: Complementary DNA cloning of a receptor for tumor necrosis factor and demonstration of a shed form of the receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;**87**:6151-6155.
 - 11 Aderka D, Engelmann H, Shemer-Avni Y, et al: Variation in serum levels of the soluble TNF receptors among healthy individuals. *Lymphokine and Cytokine Research* 1992; **11**: 157-159.
 - 12 Girardin E, Roux-Lombard P, Grau GE, et al: Imbalance between tumour necrosis factor-alpha and soluble TNF receptor concentrations in severe meningococemia. The J5 study group. *Immunology* 1992;**76**:20-23.
 - 13 Beutler B, Cerami, A: Cachectin: More than a necrosis factor. *N Engl J Med*. 1987;**316**:279-285.
 - 14 Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA, et al: Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. *J Inf Dis* 1990;**161**:79-84.
 - 15 Dinarello Ca, Cannon JG, Wolf SM: New concepts in the pathogenesis of fever. *Rev Infect Dis* 1988;**10**:168-189.
 - 16 Friedland JS, Suputtamongkol Y, Remick DG, et al: Prolonged elevation of interleukin 8 and interleukin-6 concentrations in plasma and of leukocyte interleukin-8 mRNA levels during septicemic and localized *Pseudomonas pseudomallei* infection. *Infect Immunol* 1992;**60**: 2402-2408.
 - 17 Buck C, Bundschu J, Gallati H, et al: Interleukin-6: A sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1994;**93**:54-58.
 - 18 de Bont ES, Martens A, van Raan J, et al: Tumor necrosis factor, interleukin-1 beta, and interleukin-6 plasma levels in neonatal sepsis. *Pediatr Res* 1993;**33**:380-383.
 - 19 Christman JW, Holden EP, Blackwell, TS: Strategies for blocking the systemic effects of cytokines in the sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1995;**23**:955- 963.
 - 20 Yoshimoto T, Nakanishi K, Hirose S, et al: High serum IL-6 level reflects susceptible status of the host to endotoxin and IL-1/tumor necrosis factor. *J immunol* 1992;**148**:3596-3603.
 - 21 Vallance P and Moncada S: Role of endogenous Nitric Oxide in septic shock. *New Horizons* 1993;**1**:77-86.
 - 22 Furchgott RF, Zawaski JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;**288**:373-376.
 - 23 Stuehr DJ, Marletta MA: Mammalian nitrate biosynthesis: Mouse macrophages produce nitrite and nitrate in response to *Escherichia coli* lipopolysaccharide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;**82**:7738-7742.
 - 24 Iyengar R, Stuehr DJ, Marletta MA: Macrophage synthesis of nitrite, nitrate and N-nitrosoamines: Precursors and role of respiratory burst. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;**84**:6369-6373.
 - 25 Palmer RMJ, Ferrige, SG, Moncada SA: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelial derived relaxing factor. *Nature* 1987;**327**:524-525.
 - 26 Szabó C. Alterations in Nitric Oxide production in various forms of circulatory shock. *New Horizons* 1995;**3**:2-32.
 - 27 Wood DM, Parent JB, Gazzano-Santoro H, et al: Reactivity of monoclonal antibody E5 with endotoxin. I. Binding to lipid A and rough lipopolysaccharide. *Circ Shock* 1992;**38**:55-62.
 - 28 Parent JB, Gazzano-Santoro H, Wood DM, et al: Reactivity of monoclonal antibody E5 with endotoxin. II. Binding to short and long-chain smooth lipopolysaccharide. *Circ Shock* 1992;**38**:63-73.
 - 29 Fisher CJ, Zimmermann J, Khazaeli MB, et al: Initial evaluation of human monoclonal anti-lipid A antibody (HA-1A) in patients with sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1990;**18**:1311-1315.
 - 30 Grenman RL, Schein RMH, Martin MA, et al: A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram negative sepsis. *JAMA* 1991;**266**:1097-1102.
 - 31 Wenzel R, Bone R, Fein A, et al: Results of a second double blind, randomized, controlled trial of antiendotoxin antibody E5 in gram negative sepsis [Abstract 1170]. Presented at the 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, Illinois, October 1991.
 - 32 Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL, et al: Treatment of gram negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibodies against endotoxin. *N Engl J Med* 1991;**266**:1097-1102.
 - 33 Luce JM: Introduction of new technology into critical care practice: A history of HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. *Crit Care Med* 1993;**21**:1233-1241.
 - 34 Bone RC. Sepsis and controlled clinical trials: The odyssey continues. *Crit Care Med* 1995;**23**:1313-1315.
 - 35 Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA, et al: Dexametasone therapy for bacterial meningitis: results of two double blind, placebo-controlled trials. *N Engl J Med* 1988;**319**:964-971.
 - 36 Odio CM, Faingezicht I, Paris M, Nassar M, Baltodano A, et al: The beneficial effects of early dexametasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1991;**324**:1525-1531.
 - 37 Bone RC, Fisher CJ, Clemmer, TP, et al: A controlled clinical trial of high dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987;**317**:653-658.
 - 38 Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of sepsis. *N Engl J Med* 1987;**317**:659-665.
 - 39 Lefering R, Neugebauer EAM: Steroids controversy in sepsis and septic shock: A meta-analysis. *Crit Care Med* 1995;**23**:1294-1303.
 - 40 Cronin L, Cook DJ, Carlet J, et al: Corticosteroid treatment for sepsis: A critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995;**23**:1430-1439.
 - 41 Fisher CJ, Marra MN, Palardy BA, et al: Human neutrophil bactericidal/permeability-increasing protein reduces mortality rate from endotoxin challenge; a placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1994;**22**: 553-558.

- 42 Marra MN, Thornton MB, Snable BS, et al: Endotoxin-binding and -neutralizing properties of recombinant bactericidal/permeability-increasing protein and monoclonal antibodies HA-1A and E5. *Crit Care Med* 1994;**22**:553-565.
- 43 Suffredini A: Current prospects for the treatment of clinical sepsis. *Crit Care Med* 1994;**22**:S12-18.
- 44 Sadoff J: Soluble TNF receptors. Presentado en el Tercer Congreso Internacional de las consecuencias inmunes del trauma, shock y sepsis: Mecanismos y abordajes terapéuticos. Munich, Alemania, 5 marzo de 1994.
- 45 Fisher CJ, Slotman GJ, Opal SM, et al: Initial evaluation of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) in the treatment of patients with sepsis syndrome: Preliminary results from a phase III multicenter trial. Abstr. *Clin Intensive Care* 1993;**4**:85.
- 46 Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada SA: Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not constitutive nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;**87**: 10043-10047.
- 47 DiRosa M, Radomski MW, Carnuccio R, et al: Glucocorticoids inhibit the induction of nitric oxide synthase in macrophages. *Biochem Biophys Res Comm* 1990;**172**:1246-1252.
- 48 Midgley S, Grant I, Haynes W, et al: Nitric oxide in hepatic failure. *Lancet* 1991;**338**:1590-1591.
- 49 Daemen-Gubbels CRGH, Groeneveld PHP, Groeneveld ABJ, et al: Methylene blue increases myocardial function in septic shock. *Crit Care Med* 1995;**23**:1363-1370.
- 50 Petros A, Bennett, Vallance P: Effect of nitric oxide synthase inhibitors on hypotension in patients with septic shock. *Lancet* 1991;**338**:1557-1558.
- 51 Geroulanos S, Schilling J, Cakmakci M, et al: Inhibition of NO synthesis in septic shock. *Lancet* 1992;**339**:435-438.
- 52 Willats SM, Radford S, and Leitman M: Effect of antioxidant agent, taurodine, in the treatment of sepsis syndrome: A placebo-controlled, double blind trial. *Crit Care Med* 1995;**23**:1033-1039.
- 53 Fisher CJ, Opal SM, Dhainaut J-F, et al: Influence of an anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis. The CB0006 Sepsis Syndrome Study Group. *Crit Care Med* 1993;**21**:318-327.
- 54 Abraham E, Raffin TA: Sepsis therapy trials: continued disappointment or reason to hope. *JAMA* 1994;**271**:1876-1878.