

Balance entre citocinas pro y antiinflamatorias en estados sépticos

R. DE PABLO SÁNCHEZ^a, J. MONSERRAT SANZ^b, A. PRIETO MARTÍN^b, E. REYES MARTÍN^b,
M. ÁLVAREZ DE MON SOTO^{b,c} Y M. SÁNCHEZ GARCÍA^a

^aUnidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

^bDepartamento de Medicina de la Universidad de Alcalá. Unidad asociada al CSIC. Alcalá de Henares. Madrid. España.

^cServicio de Enfermedades del Sistema Inmune. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

Para que la defensa contra la infección se inicie de manera eficaz es necesaria la participación de citocinas con función fundamentalmente proinflamatoria (TNF- α , IL-1 β , IL-12, IFN- γ , IL-6). La respuesta proinflamatoria inicial está controlada por moléculas antiinflamatorias (el antagonista del receptor de la IL-1 [IL-1 ra], el factor transformador del crecimiento beta [TGF- β], las interleucinas 4, 6, 10, 11 y 13), y los receptores específicos para la IL-1, el TNF y la interleucina 18. En condiciones fisiológicas, todas estas moléculas sirven como inmunomoduladoras y, por lo tanto, limitan el efecto potencialmente dañino de la reacción inflamatoria. Sin embargo, en condiciones patológicas, la respuesta antiinflamatoria puede ser insuficiente para contrarrestar la actividad inflamatoria o, por el contrario, ser sobrecompensadora e inhibir el sistema inmune y dejar al huésped a merced de la infección.

Desde el principio del cuadro de sepsis hasta el vigésimo octavo día y cuando ya han desaparecido la clínica de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), el balance global entre las moléculas pro y antiinflamatorias estudiadas apunta hacia un incremento muy importante de estas últimas. El papel del TNF- α y de la IL-1 β en la sepsis parece ser el de desencadenante, pero ambas carecen de valor patogénico posteriormente. El sTNFR-I, sTNFR-II e IL-1 ra, tienen un gran valor pronóstico y sus niveles se relacionan con el desarrollo de síndrome de disfunción

multiorgánica (SDMO) y con cada fallo de órganos. Niveles elevados de IL-10 y de TGF- β también se relacionan con la mortalidad, aunque de modo más tardío. Futuras intervenciones terapéuticas deberán tener en cuenta que la sepsis es un proceso dinámico.

PALABRAS CLAVE: sepsis, respuesta proinflamatoria, respuesta antiinflamatoria, citocinas.

THE BALANCE BETWEEN PRO-INFLAMMATORY AND ANTI-INFLAMMATORY CITOKINES IN SEPTIC STATES

The participation of cytokines with a predominant pro-inflammatory function (TNF- α , IL-1 β , IL-12, INF- γ , IL-6) is necessary for the effective beginning of defense mechanisms against infection. Initial pro-inflammatory response is controlled by anti-inflammatory molecules (IL-1 receptor antagonist [IL-1 ra], transforming growth factor-beta [TGF- β], interleukins 4, 6, 10, 11 and 13), and the specific receptors for IL-1, TNF, and interleukin 18. In physiological conditions, all these molecules serve as immunomodulators and as a result they limit the potentially harmful effect of the inflammatory reaction. However, in pathological conditions anti-inflammatory response can be insufficient in order to counteract the inflammatory activity or, on the contrary, can be excessive with immune system inhibition so that fails to help the host faced with the infection.

From the start of sepsis symptomatology until the day 28, and when clinical disturbances of SIRS are already gone, the global balance among the pro-inflammatory and anti-inflammatory mo-

Correspondencia: Dr. M. Sánchez García.
Unidad de Cuidados Intensivos.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Carretera Alcalá-Meco, s/n. 28805 Alcalá de Henares. Madrid. España.
Correo electrónico: miguel.sanchez.arcachip@wanadoo.es

lecules studied aims at a very important increase of anti-inflammatory molecules. The role of TNF- α and IL-1 β in sepsis seems to be that of triggering factors, but subsequently both lack of pathogenic role. sTNFR-I, sTNFR-II and IL-1 ar have great prognostic value and their levels are related to the development of MODS and to the failure of every organ system. Higher levels of IL-10 and TFR- β are also related to mortality, although in late phases. Future therapeutic interventions should take into account the fact that sepsis is a dynamic process.

KEY WORDS: *sepsis, pro-inflammatory response, anti-inflammatory response, citokines.*

ANTECEDENTES

La sepsis es la respuesta sistémica a la infección y se reconoce a través de una constelación de signos clínicos, hemodinámicos, hematológicos, bioquímicos e inflamatorios, que son consecuencia de la liberación de una gran cantidad de mediadores inflamatorios. La sepsis, el shock séptico y el síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) se han convertido en la primera causa de muerte en las Unidades de Cuidados Intensivos. En los Estados Unidos, por ejemplo, desarrollan sepsis unos 751.000 pacientes anualmente, tres casos por 1.000 habitantes y año, con una mortalidad global del 28,6%. En Europa Occidental, se diagnostican entre 400.000 y 500.000 casos de sepsis anualmente, de los que un 40%-70% desarrollan shock séptico con una mortalidad del 40% cuando existe bacteriemia. Si la sepsis se asocia a hipotensión, la mortalidad asciende al 50% y alcanza el 70%-90% de mortalidad en enfermos con SDMO. En España, se producen alrededor de 74.000 casos de sepsis al año, de los que un 40% presenta shock séptico con una mortalidad asociada a la sepsis del 35%.

La respuesta inflamatoria comienza con el reconocimiento celular de uno o varios de los componentes del microorganismo, lo que trae como consecuencia la activación de la célula y la síntesis de proteínas que modifican la respuesta efectora de la célula inmunitaria. En la respuesta inmune a la infección, estos mediadores provocan el reclutamiento de las células adyacentes a través de un proceso paracrino. Cuando la liberación de mediadores excede las fronteras locales, se diseminan y distribuyen a través de los linfáticos o la sangre, produciendo una activación celular generalizada de tipo endocrino, que se corresponde con el cuadro clínico del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). El SIRS es un mecanismo de defensa del huésped del que forma parte el proceso de reparación tisular.

La respuesta sistémica aguda muy precoz debida a una infección ha quedado caracterizada en trabajos experimentales y clínicos. Para que la defensa contra la infección se inicie de manera eficaz es necesaria

la participación de citocinas con función fundamentalmente proinflamatoria. Estas citocinas proinflamatorias son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 1 beta (IL-1 β), la interleucina 12 (IL-12), el interferón- γ (IFN- γ) y, posiblemente, la interleucina 6 (IL-6). Un exceso de producción de alguna de estas citocinas en una primera fase de la sepsis se ha correlacionado con el desarrollo de fracaso multiorgánico y con un incremento de la mortalidad¹.

La respuesta proinflamatoria inicial está controlada por moléculas inmunorreguladoras como los inhibidores específicos y los receptores solubles de las citocinas. Las principales citocinas antiinflamatorias son el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1 ra), el factor transformador del crecimiento beta (TGF- β) y las interleucinas 4, 6, 10, 11 y 13. Los receptores específicos para la IL-1, el TNF y la IL-18 se comportan como inhibidores de sus respectivas citocinas proinflamatorias. En condiciones fisiológicas, todas estas moléculas sirven como inmunomoduladoras y por lo tanto, limitan el efecto potencialmente dañino de la reacción inflamatoria. Sin embargo, en condiciones patológicas, la respuesta antiinflamatoria puede ser insuficiente para contrarrestar la actividad inflamatoria o, por el contrario, ser sobrecompensadora e inhibir el sistema inmune y dejar al huésped a merced de la infección. Un aspecto que complica nuestra comprensión de la fisiopatología de la sepsis es que, a excepción del IL-1 ra, las citocinas antiinflamatorias también tienen propiedades proinflamatorias. Su acción depende del momento de su liberación, del lugar en el que actúan, de la presencia de otros elementos competitivos o sinérgicos, de la densidad de sus receptores y de la capacidad de respuesta de ese tejido a cada citocina.

Hasta ahora, la mayoría de las nuevas terapias contra la sepsis, el shock séptico y el síndrome de disfunción multiorgánica, se han basado en frenar la inflamación masiva y descontrolada asociada al proceso séptico. Se han realizado importantes ensayos clínicos con glucocorticoides, anticuerpos monoclonales antiendotoxina, terapias anti-TNF, anti-IL-1, antiprostaglandinas, antibradicininas y contra el factor activador de las plaquetas (PAF). A pesar de resultados experimentales muy esperanzadores, ninguna de estas estrategias ha demostrado reducir la mortalidad. Eichacker et al² encuentran en un análisis de metarregresión que los estudios preclínicos mostraron una eficacia mayor cuando el riesgo de muerte era elevado. Con este tratamiento estadístico y teniendo en cuenta la estratificación del riesgo, el efecto de la administración del IL-1 ra y del receptor p-55 del TNF en los estudios fase III sería beneficioso en el grupo de enfermos más graves, e ineficaz, o incluso perjudicial, en los enfermos menos graves. Por lo tanto, es posible que un mayor conocimiento de la respuesta endógena pro y antiinflamatoria permitiera establecer las indicaciones y el tipo de intervenciones inmunomoduladoras a realizar. Además, el diseño de posibles estrategias inmunomoduladoras se complica porque la sepsis es un

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9209763>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9209763>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)