

SIDA y Chagas: la dificultad de globalizar los protocolos

En mayo de 1990, Del Castillo¹ publica el primer caso de una lesión cerebral debida a la enfermedad de Chagas en un paciente hemofílico portador de HIV. En esa época, no estaba generalizado el protocolo que hoy siguen prolijamente la mayoría de los infectólogos de todo el mundo –incluidos los argentinos– consistente en el tratamiento de prueba para Toxoplasmosis y biopsia si éste fracasa. El diagnóstico se realizó con la pieza quirúrgica, ya que el paciente fue intervenido con diagnóstico de tumor cerebral. Si bien recibió tratamiento específico, el paciente falleció semanas después por otras complicaciones de su infección retroviral. En 1990, Torrealba² en Chile comunica un nuevo caso diagnosticado por biopsia y en 1991, Ferreira³ en Brasil comunica otro paciente que fallece con lesión del SNC por *T. cruzi*, luego de recibir inútilmente tratamiento anti-toxoplasma, y alerta sobre esta posibilidad explícitamente.

A partir de allí, se han comunicado numerosos casos de lesión chagásica del SNC en pacientes HIV y pudo comprobarse además que la respuesta al tratamiento antiparasitario específico es de gran utilidad, pudiendo revertir las lesiones y negativizar la presencia del parásito en sangre y LCR cuando es oportunamente iniciado^{4, 5}.

Por otra parte, hay cierta coincidencia en los autores que el diagnóstico de afección del SNC por Chagas en pacientes con SIDA no suele ofrecer mayores dificultades, claro está, siempre que sea tenido en cuenta, como describen Montero et al.¹⁷ en este mismo número (pág. 504) y otros autores^{5, 6}. En efecto, es muy alta la prevalencia del hallazgo de parásitos en LCR y en sangre, que suelen acompañar a la serología casi siempre positiva. Por otra parte, las imágenes tomográficas de los "chagomas" parecen tener características que ayudan a su sospecha^{7, 8}. Demás está detallar aquí los datos que el interrogatorio ofrece para definir el riesgo de infección chagásica en una persona determinada (el área endémica, el clásico "ranchito", las múltiples transfusiones, la infección en la madre y aún, para algunos, el "compartir" agujas y jeringas). De tal manera que resulta casi inexplicable que aún hoy mueran en territorio endémico pacientes con SIDA con encefalitis chagásica sin diagnóstico oportuno porque los protocolos internacionales no prevén esta alternativa.

Un algoritmo publicado en 1996 por el sub-comité de SIDA de la Sociedad Argentina de Infectología⁹, considera el diagnóstico de Chagas recién en la biopsia realizada frente al fracaso del tratamiento antitoxoplasma: ¡demasiado tarde! No puedo dejar de citar aquí un concepto aún más peligroso para los chagásicos: las conclusiones de Holloway et al.¹⁰ parecen insinuar que si no hay respuesta al tratamiento antitoxoplasma, la biopsia no sería de utilidad, dada la ausencia de alternativas terapéuticas de peso para las otras etiologías consideradas (entre las que no se cuenta, claro está, el *T. cruzi*). Ante el fracaso del tratamiento para toxoplasmosis, la diferencia de supervivencia de los pacientes biopsiados frente a los no-biopsiados sería de sólo 31 días (en el hemisferio Norte). Sin duda una revista prestigiosa como *Neurology* impacta sensiblemente en el pensamiento de infectólogos y neurólogos.

Pero no todo está perdido: en todos los Congresos de Infectología o SIDA en nuestro país se siguen presentando casos de asociación HIV/Chagas, y se comunican además resultados terapéuticos satisfactorios con el tratamiento específico (II Congreso Argentino de SIDA, Córdoba, 1995; I Congreso SADI/SADEBAC, Buenos Aires, 1997; III Congreso de SIDA, Mar del Plata, 1997). Los interesados en el tema sabemos además que existen otros casos no publicados ni comunicados, y estimamos que muchos pacientes con HIV pueden haber muerto de su Chagas cerebral sin diagnóstico. Son pocos,

sin embargo, los datos de prevalencia de la asociación serológica publicados hasta el presente. Es muy difícil aún responder a interrogantes tales como: ¿qué proporción de pacientes HIV presentan serología reactiva para Chagas? ¿qué proporción de ellos desarrollan lesiones de importancia clínica? ¿cuál sería la conducta diagnóstica, de seguimiento o terapéutica frente a un paciente HIV con serología reactiva para Chagas que no evidencia signos ni síntomas de la enfermedad? En Rosario (donde fueron estudiados los pacientes publicados por Montero en la pág 504), sobre 146 mujeres portadoras de HIV, 2% presentaron serología positiva para Chagas¹¹, en Salta, ciudad Capital, la prevalencia serológica fue en cambio del 13,1%¹². Cabe recordar que sobre 170 líquidos cefalorraquídeos estudiados por Livramento et al¹³ en 1989 pertenecientes a pacientes con SIDA con cualquier sintomatología neurológica, 2 resultaron positivos para *T. cruzi*; en San Pablo, Sartori et al.¹⁶ siguen la evolución de 18 pacientes con HIV serológicamente reactivos para Chagas, en un plazo de 2 a 66 meses, teniendo parasitemia demostrable el 81%; 3 desarrollaron lesiones clínicamente significativas, especialmente miocarditis.

Según los datos del Ministerio de Salud Pública de la Nación, sobre un total de 12 234 casos de SIDA denunciados hasta la fecha, 36 tienen diagnóstico de Chagas, y 1 153 de Toxoplasmosis. Sin embargo, no cabe duda que al subregistro crónico que existe en nuestro país debe sumarse en este caso el hecho que la serología para Chagas no siempre es solicitada en los pacientes con HIV, y que las lesiones del SNC, la miocarditis o la fiebre inexplicada no siempre llevan a descartar este diagnóstico.

La infección chagásica en pacientes portadores de SIDA se manifiesta principalmente por miocarditis o afección del SNC bajo la forma clínica de "Chagoma" (meningoencefalitis focal necrotizante para Lazo et al.¹⁴, diferente anatomopatológicamente de las lesiones en pacientes inmunocompetentes); pero están descritas también gastro-esófago-miositis, formas febriles con parasitemia, infección por *T. cruzi* de ascitis secundaria a cirrosis post hepatitis B¹⁵ (página 507) y aún la asociación HIV y Chagas congénito¹⁶.

Es esencial tener presente que la búsqueda del parásito en estos pacientes es significativamente más rentable que en los pacientes inmunocompetentes, y que ofrece alternativas terapéuticas valiosas. Diferentes autores coinciden en aconsejar el control postratamiento, ya que se han visto recidivas con cierta frecuencia, siempre sensibles a nuevas series de tratamiento.

No nos queda más que adherir enfáticamente a la propuesta algorítmica de Montero et al.¹⁷ (pág. 504), tal vez con la salvedad que el microhematocrito propuesto por González Cappa y Freilij o el método de Strout sean más útiles que la gota gruesa en la búsqueda directa de parásitos en sangre. La serología para Chagas, la investigación de parásitos en sangre, y la búsqueda de los mismos en LCR siempre que sea posible deberían ser *conductas iniciales en pacientes con SIDA y masas cerebrales, en países endémicos para Chagas*.

Los infectólogos sudamericanos deben generar en este terreno sus propios protocolos, los cuales probablemente nunca se "globalicen" pero salvarán entre nosotros numerosas vidas.

Daniel A. Manigot

Clínica Modelo de Morón

1. Del Castillo M, Mendoza G, Oviedo J, et al. AIDS and Chagas disease with central nervous system tumor-like lesion. *Am J Med* 1990; 88: 693-4.
2. Torrealba G, Acuña G, Tagle P, et al. Valor de la biopsia cerebral en pacientes con SIDA y lesiones expansivas cerebrales. *Rev Med Chile* 1990; 118: 1367-71.
3. Ferreira MS, Nishioka S de A, Rocha A, et al. Acute fatal *T. cruzi* meningoencephalitis in a human immunodeficiency virus-positive hemophiliac patient. *Am J Trop Med Hyg* 1991; 45: 723-7.
4. Del Castillo M, Silva M. Chagas disease: another cause of cerebral mass in AIDS. *Am J Med* 1994; 96: 301-2.
5. Ferreira MS, Nishioka S A, Silvestre MTA, et al. Reactivation of Chagas disease in patients with AIDS: report of three new cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1397-400.

6. Sartori AMC, Shikanai-Yashuda MA, Amato Neto V, et al. Follow-up of 18 patients with HIV infection and chronic Chagas disease, with reactivation of Chagas disease causing cardiac disease in three patients. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 177-9.
7. Lazo JE, Meneses AC, Rocha A, et al. Toxoplasmic and Chagasic meningoencephalitis in patients with HIV infection: anatomopathologic and tomographic differential diagnosis. *Rev Soc Bras Med Trop* 1998; 31: 163-71.
8. Di Lorenzo GA, Pagano MA, Taratuto AL, et al. Chagasic granulomatous encephalitis in immunosuppressed patients. Computed tomography and magnetic resonance imaging findings. *J Neuroimaging* 1996; 6: 94-7.
9. Bologna R, Benetucci JA. SIDA: Sistemáticas para el estudio de fiebre prolongada, diarrea, infiltrados pulmonares y compromiso neurológico. *Infect Microbiol Clin* 1996; 8: 39-42.
10. Holloway RG, Mushlin AI. Intracranial mass lesions in acquired immunodeficiency syndrome: using decision analysis to determine the effectiveness of stereotactic brain biopsy. *Neurology* 1996; 46: 1010-5.
11. Teicher E, Lupo S, Bortolozzi R, et al. Aspectos epidemiológicos clínicos y serológicos de una población de mujeres HIV positivas de Rosario, III Congreso Argentino de SIDA, Mar del Plata 1997; CE1-009, pág. 88.
12. Garay ME, Bulacio A, Ramón C. Seroprevalencia de Toxoplasmosis, Chagas, HBV y HVC en pacientes HIV positivos en Salta. III Congreso Argentino de SIDA, Mar del Plata 1997, CE2-003, pág. 94.
13. Livramento JA, Machado LR, Spina Franca A. Anormalidades do líquido cefalorraquídeo em 170 casos de AIDS. *Arq Neuropsiquiatr* 1989; 47: 326-31.
14. Lazo J, Meneses AC, Rocha A, et al. Chagasic meningoencephalitis in the immunodeficient. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56: 93-7.
15. Iliovich E, López R, Kum M, Uzandizaga G. Peritonitis espontánea chagásica en un enfermo de SIDA. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 507-508.
16. Freilij H, Altchek J, Muchnik G. Perinatal immunodeficiency virus infection and congenital Chagas disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 161-2.
17. Montero A, Cohen JE, Martínez D. Tratamiento empírico anti-toxoplasma en SIDA y Chagas cerebral. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 504-506.

Behind every piece of scientific research and discovery is a human story. Science affects everyone, not merely the scientists. The research done in a lab today may mean a whole new lifestyle for people around the world in five or ten years. Write that story, and readers will be with you to the last paragraph. It's not easy, but it can be done if you remember three words: Science is people.

Detrás de cada trabajo de investigación científica y cada descubrimiento hay una historia humana. La ciencia nos afecta a todos, no meramente a los científicos. La investigación que se lleva a cabo en el laboratorio hoy puede significar un cambio en el estilo de vida en el mundo entero dentro de cinco a diez años. Escriba esa historia, y sus lectores lo seguirán hasta el último párrafo. No es fácil, pero se puede lograr si se recuerda estas tres palabras: Ciencia es gente.

David Richie

Writing and selling science articles. In: *The writer's handbook.* Sylvia K. Burak (ed), Boston: The Writer Inc., 1983, p 377

CITAS CON EXPLICACIONES

Primo Levi, la literatura y la ciencia

Luce más el barniz científico que el literario. En el habla cotidiana las expresiones "son cuentos", "cuentero", "novelero", "verso", "versear" y "...es literatura" son peyorativas e indican intrusión desmedida de la imaginación en un relato que se espera ajustado a lo que llamamos hechos. Por el contrario, las incursiones "realistas", "objetivas" y "concretas" en cualquier discurso son festejadas y recibidas con beneplácito. Estamos mejor dispuestos a lo que parece ciencia que a lo que parece literatura. No siempre es así. En *Medicina (Buenos Aires)* se publicaron, no hace mucho, un coloquio titulado Humanismo y Medicina en el que se pondera el valor del contacto con la literatura en la enseñanza de los médicos y se analiza un texto de J. L. Borges, y una nota editorial sobre las humanidades y la medicina¹⁻². Otro ejemplo, lejano, *The Lancet*, desde junio de 1996, incluye una sección denominada *Literature and Medicine*. En el primer artículo de esa sección nos enteramos de que existen una revista, ya con más de 15 años, titulada *Literature and Medicine* y una cátedra "full-time" de Literatura y Medicina en una escuela de medicina de Estados Unidos, de que se enseña literatura en alrededor de un tercio de ellas y mucho más sobre esta cuestión que dejamos aquí para no ser insistentes³. Pasemos a la práctica: citas de un autor italiano que frecuentó la tecnología y la literatura.

Primo Levi nació en 1919 en Turín, en una familia burguesa. En 1937 comenzó sus estudios de química en la Universidad; en 1938 el fascismo impuso las leyes raciales. Se recibió en 1941 con las mejores notas y distinción y su diploma indicaba que era de "raza hebrea". Fue ineficaz guerrillero por pocos meses; hecho prisionero, fue deportado a Auschwitz donde permaneció un año, sobrevivió casi por casualidad. Tuvo una exitosa carrera como químico en una fábrica de pinturas. Se dedicó de lleno a la literatura después de retirarse. Quiso ser un científico, dijo, pero la guerra y el campo de concentración se lo impidieron y debió contentarse con ser un tecnólogo durante su vida profesional. Sostenía que no había contradicción entre ser químico y escritor, al contrario, había un reforzamiento recíproco, tenía "una sola alma, sin soldaduras" (4a). Sus obras más celebradas son: *Se questo è un uomo* (1956) (Si esto es un hombre), narración de su experiencia en Auschwitz y *Il sistema periodico* (1975) (El sistema periódico), también autobiográfico —sólo dos de 21 capítulos son ficciones— y referido a su profesión de químico, cada capítulo titulado con el nombre de un elemento. Primo Levi murió en 1987, en la casa donde nació. Afirma Walter Gratzer que Primo Levi produjo "la mejor literatura abiertamente enraizada en la ciencia" y con la ciencia como fuente e inspiración⁵. Juzguen los lectores estas muestras tomadas de *Il sistema periodico*; la que sigue es del primer capítulo: Argon.

Ci sono, nell'aria che respiriamo, i cosiddetti gas inerti. Portano curiosi nomi greci di derivazione dotta, che significano "il Nuovo", "il Nascosto", "l'Inoperoso", "lo Straniero". Sono, appunto, talmente inerti, talmente paghi della loro condizione, che non interferiscono in alcuna reazione chimica, non si combinano con alcun altro elemento, e proprio per questo motivo sono passati inosservati per secoli: solo nel 1962 un chimico di buona volontà, dopo lunghi e ingegnosi sforzi, è riuscito a costringere lo Straniero (lo xenon) a combinarsi fugacemente con l'avidissimo, vivacissimo fluoro, e l'impresa è apparsa talmente straordinaria che gli è stato conferito el Premio Nobel. Si chiamano anche gas nobili, e qui ci sarebbe da discutere se veramente tutti i nobili siano inerti e tutti gli inerti siano nobili; si chiamano infine

anche gas rari, benché uno di loro, l'argon, l'Inoperoso, sia presente nell'aria nella rispettabile proporzione dell' 1 per cento: cioè venti o trenta volte piú abbondante dell'anidride carbonica, senza la quale no ci sarebbe traccia di vita su questo pianeta (4b).

Hay, en el aire que respiramos, los llamados gases inertes. Llevan curiosos nombres griegos de derivación docta que significan "el Nuevo", "el Escondido", "el Inoperante", "el Extranjero". Son de tal manera inertes, tan satisfechos de su condición, que no interfieren en reacción química alguna, no se combinan con ningún elemento, y justamente por este motivo pasaron inobservados por siglos. Sólo en 1962, un químico de buena voluntad, después de largos e ingeniosos esfuerzos, acertó a constreñir al Extranjero (el xenón) a combinarse fugazmente con el avidísimo y vivaz fluor, y la empresa pareció tan extraordinaria que le fue concedido el Premio Nobel. Se llaman también gases nobles, y aquí sería de discutir si verdaderamente todos los nobles son inertes y si todos los inertes son nobles; se llaman también, finalmente, gases raros, aunque uno de ellos, el argón, el Inoperante, está presente en el aire en la respetable proporción del 1%: es decir veinte o treinta veces más abundante que el anhídrido carbónico, sin el cual no habría traza de vida en este planeta.

Efectivamente, la composición del aire (seco), que no solemos recordar, es, en volúmenes por ciento: nitrógeno (N_2) 78,09, oxígeno (O_2) 20,95, argón (Ar) 0,93, anhídrido carbónico (CO_2) 0,03, neón (Ne) $1,8 \times 10^{-3}$, helio (He) $5,24 \times 10^{-4}$, criptón (Kr) $1,0 \times 10^{-5}$, hidrógeno (H_2) 5×10^{-5} , xenón (Xe) $8,0 \times 10^{-6}$, ozono (O_3) $1,0 \times 10^{-6}$, y radón (Rn) 6×10^{-18} ⁶. Un texto de química dice: "Los elementos del grupo 8A o 18 se denominaron gases inertes hasta 1963, y eso era correcto. Nadie había jamás preparado un compuesto que contuviera algunos de estos elementos. Pero un experimento que llevó a cabo Neil Bartlett en ese año destrozó los puntos de vista largamente sostenidos por los químicos en torno a estos elementos" (7a). Bartlett investigaba el gran poder oxidante del hexafluoruro de platino (PtF_6) y pensó que así como éste se combinaba con el O_2 y la energía de ionización del oxígeno –la mínima requerida para quitar un electrón de un átomo gaseoso en su estado fundamental (7b)– es muy semejante a la del xenón, éste debería ser oxidado por el PtF_6 . El experimento le dio la razón. "El reporte de esta reacción despertó un tremendo interés y desasosiego"⁷. Al poco tiempo se obtuvieron otros compuesto de Xe y Kr; también el Rn parece combinarse. Pero el He, Ne y Ar "permanecen como "célibes confirmados" hasta la fecha", dice Chang (7a). Sólo Levi concedió el Premio Nobel a Bartlett. Por el *Who's who* e *Internet* sabemos que Neil Bartlett, FRS (1973), nació en 1932 en Gran Bretaña, allí estudió; trabajó de 1958 a 1966 en la Universidad de British Columbia (Canadá); desde 1969 es profesor de química en la Universidad de California (Berkeley). Bartlett tiene una larga lista de distinciones y premios. En la lista no figura el Premio Nobel, no lo obtuvo, éste es sólo un ilusionado deseo de Levi. El descubridor del Ar, Ne, el He terrestre y el Xe, William Ramsay (1852-1916) recibió el Premio Nobel en Química en 1904. El *Merck Index* indica que los resultados del experimento de Bartlett se publicaron en 1962, como dice Levi, no en 1963, como sostiene Chang⁹. Veamos ahora otro fragmento de *Il sistema periodico*, esta vez del capítulo final: *Carbonio*.

Il carbonio, infatti, è un elemento singolare: è il solo che sappia legarsi con se stesso in lunghe catene stabili senza grande spesa di energia, ed alla vita sulla terra (la sola che finora conosciamo) occorrono appunto lunghe catene. Perciò il carbonio è l'elemento chiave della sostanza vivente: ma la sua promozione, il suo ingresso nel mondo vivo, non è agevole, e deve seguire un cammino obbligato, intricato, chiarito (e non ancora definitivamente) solo in questi ultimi anni. Se l'organizzazione del carbonio non si svolgesse quotidianamente

intorno a noi, sulla scala dei miliardi di tonnellate alla settimana, dovunque affiori il verde di una foglia, le spetterebbe di pieno diritto il nome di miracolo. (4c).

El carbono, en efecto, es un elemento singular: el único que sabe ligarse consigo mismo en largas cadenas sin gran gasto de energía, y, en la vida sobre la tierra (la única que hasta ahora conocemos) ocurren precisamente largas cadenas. Porque el carbono es el elemento clave de la sustancia viviente: pero, su promoción, su ingreso en el mundo vivo no es fácil, y debe seguir un camino obligado, intrincado, aclarado (y aún no definitivamente) sólo en estos últimos años. Si la organificación del carbono no se desarrollase cotidianamente en torno de nosotros, en una escala de millones de toneladas a la semana, dondequiera aflore el verde de una hoja, le correspondería con pleno derecho el nombre de milagro.

Los fragmentos escogidos parecen no servir, en principio, como motivos para enseñar análisis literario y preparar médicos. No aumentan la comprensión empática, no favorecen el desarrollo de habilidades complejas de interpretación, tampoco una mejor apreciación del arte de la medicina ni la reflexión ética: los argumentos considerados por McLellam y Jones para enseñarlo³. Más bien son ejemplos –incluidos los fragmentos del libro de química de Chang– de que también en el lenguaje cercano a la ciencia y aun en el lenguaje científico pueden haber cualidades de forma, expresión y sentido que inducen en el lector una respuesta estética. No amontonaremos ejemplos. Pero en el lenguaje científico estas cualidades tienden a minimizarse. Parafraseando a Wellek y Warren recordemos que el lenguaje es el material de la literatura, como la piedra o el bronce lo son de la escultura, los sonidos de la música, la materia colorante de la pintura⁹. El lenguaje de la literatura es connotativo, una palabra puede significar dos o más ideas. El meollo del arte literario es un mundo de ficción, de imaginación. El lenguaje no es el material de la ciencia; el lenguaje científico es, idealmente, denotativo: cada palabra tiene un significado único y hasta pueden sustituirse las palabras por signos, por ejemplo: $a+b = b+a$, $E = m \cdot c^2$, $2K + H_2O = 2KOH + H_2$. El lenguaje es un vehículo en la ciencia y sus confines. Podemos mejorar el vehículo, personalizarlo, importa la carga. Hay lugar en la ciencia y la medicina para la imaginación; el interesado en donde invertirla puede consultar el siempre accesible Bunge¹⁰. Es buena la moderación. Tan insufribles son los excesos literarios como los científicos. *In medio stat virtus* (En el medio está la virtud) y el medio no es un entrevero de los extremos.

Juan Antonio Barcat

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari,
Combatientes de Malvinas 3150, 1427 Buenos Aires

1. Caeiro T (compilador). Coloquio en medicina. Humanismo y medicina. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57: 603-7.
 2. Alonso HC. ¿Tenía razón Sydenham? Una nota sobre las humanidades y la medicina. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 117-120.
 3. McLellam MF, Jones AH. Why literature and medicine? *Lancet* 1996; 348: 109-111.
 4. Levi P. *Il sistema periodico* (1975). Torino: Einaudi, 1994. a) Appendice (Intervista di Philip Roth) pp 241-251. b) p 3. c) pp 231-232. Hay traducción castellana (Madrid: Alianza).
 5. Gratzner W. *A Literary Companion to Science*. New York: Norton, 1989. pp xviii, 64, 323, 427, 476.
 6. Diem K (redactor). *Tablas científicas*. 6ta. edición. Basilea: Ciba-Geigy, 1965, p 298.
 7. Chang R. *Química*. (4ta. edición, 1991), 1ra. edición en español, traducción revisada por Silvia Bello Garcés. México: McGraw Hill, 1992. a) pp 906-910; b) 324.
 8. Windholz M (editor). *The Merck Index*. 9th edition. Rahway NJ: Merck, 1976. p 105 (argon); p 604 (helium); p 698 (kriptón); p 839 (neon); p 1054 (radon); p 1300 (xenon).
 9. Wellek R, Warren A. *Theory of Literature* (1949). 3rd edition (1963). Harmondsworth: Penguin, 1993. pp 20-28 (Chapter 2: The Nature of Literature). Hay traducción castellana (Madrid: Gredos).
 10. Bunge M. *La ciencia. Su método y su filosofía*. Buenos Aires: Sudamericana, 1995, pp 49-92.
- Agradecimientos:* A la editorial Giulio Einaudi Editores s.p.a. (Torino) por el permiso para reproducir los fragmentos de *Il sistema periodico* en italiano y a Alianza Editorial S.A. (Madrid) por el permiso para reproducirlos en castellano.

Sepsis ¿inflamación descontrolada o disregulación inflamatoria?

El problema es antiguo, la sepsis (del griego *sêpsis*: podredumbre) acompaña al hombre desde sus orígenes. En nuestros días, la sepsis y el shock séptico son las más importantes causas de mortalidad postoperatoria y en unidades de cuidado crítico no coronarias. A pesar de notables avances en el conocimiento de su fisiopatología y en el sostén vital, su mortalidad no ha disminuido en la última década. Su incidencia tiende a aumentar en relación con el incremento de pacientes inmunocomprometidos, el uso más frecuente de procedimientos invasivos, la mayor frecuencia de infecciones por gérmenes resistentes a los antibióticos y el aumento de los pacientes con edades extremas. Históricamente ha existido confusión en la nomenclatura utilizada para definir los diferentes grados de severidad de las infecciones. En 1992, el *American College of Chest Physicians* y la *Society of Critical Care Medicine* acordaron definiciones aplicables a enfermos en diferentes estadios¹. La nueva nomenclatura diferencia: infección, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis severa, shock séptico y disfunción orgánica múltiple (MODS). En 1985, se propone como mecanismo patogénico la respuesta inflamatoria sistémica descontrolada² y en 1992, se disponen de evidencias confirmatorias de esta hipótesis³.

Más recientemente, el reconocimiento de la expresión exagerada de mediadores pro y antiinflamatorios, conforma la teoría de la sepsis como consecuencia de la disregulación del proceso inflamatorio ante un insulto bacteriano, viral, micótico o parasitario⁴. La mitad de los casos son causados por bacilos Gram negativos y la mortalidad global es del 35% y en el shock séptico del 46%. Múltiples fragmentos bacterianos, incluyendo endotoxinas de los Gram negativos y superantígenos de los Gram positivos, pueden iniciar la cascada proinflamatoria generando la liberación de mediadores que originan infiltración neutrófila, daño microvascular, activación de la coagulación y fibrinólisis y lesión celular. Los lipopolisacáridos bacterianos (LPS) interactúan con proteínas de unión de 55 kD, sintetizadas principalmente por el hígado, que pueden transferir el LPS a CD14 de membrana (CD 14m), CD14 solubles (CD14s) o a lipoproteínas de alta densidad (HDL). La unión LPS/CD14m resulta en activación celular (monocitos, macrófagos) y liberación de citoquinas. El complejo LPS/CD14s permite la unión a células sin receptor (endoteliales) y su activación. La unión a HDL lleva a la inactivación del LPS que también puede ser neutralizado por una proteína de 57 kD presente en los gránulos azurófilos de los neutrófilos (*bactericidal permeability-increasing protein*)^{5, 6}. Los mediadores liberados por las células activadas originan la respuesta inflamatoria secuencial a la infección. Los mediadores primarios son el TNF α y las interleuquinas 1 (IL-1), 6 (IL-6) y 8 (IL-8). Estos a su vez estimulan la liberación de mediadores secundarios: prostaglandina E2, tromboxano A2, factor de activación plaquetario, bradiquinina, angiotensina, histamina, serotonina, óxido nítrico (NO) y productos derivados del complemento. El SIRS (systemic inflammatory response syndrome) puede ser entendido como la expresión clínica de un proceso continuo que intenta mantener la respuesta inflamatoria bajo control⁷. El descontrol implica una reacción sistémica masiva y sus consecuencias clínicas son el shock séptico y el MODS. El proceso antiinflamatorio moderador se vincula con IL-4, IL-10, IL-13, antagonistas del receptor de IL-1 y receptores solubles del TNF alfa I y II que actúan por inhibición competitiva del TNF α y de la IL-1 β circulantes⁸. Ocasionalmente la reacción compensadora es excesiva y genera un estado de inmunosupresión o "anergia inducida por estímulo inflamatorio", que explica el incremento de la susceptibilidad a nuevos inóculos y el alto riesgo de infección en quemaduras, hemorragias y trauma. Este

fenómeno se vincula con los mediadores antiinflamatorios antes mencionados y con la disfunción del factor nuclear κ B, cuya fracción activa es normalmente estimulante de la síntesis de citoquinas proinflamatorias⁹.

En la evolución del proceso séptico la mortalidad aumenta cuando se expresa deterioro cardiovascular. Dos mecanismos desencadenan el shock séptico: injuria microvascular generalizada y depresión miocárdica. En condiciones de hidratación adecuadas el déficit de O_2 está presente a pesar de niveles de transporte y consumo de O_2 normales o supranormales, situación sugerente de deterioro de la extracción periférica, de trastornos distributivos del flujo y de disfunción mitocondrial^{10, 11}. La sintetasa del NO inducible es activada por IL-1 y TNF y la vasodilatación contribuye fuertemente a la hipotensión. La sobreexpresión de endotelina 1 genera vasoconstricción e isquemia esplácnica y sus secuelas de endotoxemia endógena y traslocación bacteriana. No obstante el gasto cardíaco elevado hay depresión miocárdica y la fracción de eyección está deprimida. En etapas avanzadas el volumen minuto disminuye a pesar del uso de inotrópicos y el transporte de O_2 es críticamente inadecuado a las demandas periféricas. En los sobrevivientes hay incremento de la compliance y del volumen de fin de diástole, que compensan el deterioro de la contractilidad y mantienen elevados el volumen sistólico y el gasto. En los no sobrevivientes, es evidente la disfunción diastólica con falta de dilatación compensadora, además del deterioro de la contractilidad y que la disminución del volumen sistólico por llenado inadecuado tiene tanta importancia como la caída de la contractilidad. La gran disminución de la resistencia periférica por vasoplejía, hace que algunos no sobrevivientes presenten fracciones de eyección mayores que los sobrevivientes^{12, 13}. La disfunción miocárdica se vincula con el TNF y la IL-1 que activan leucocitos, células endoteliales y miocitos. Es probable que el NO liberado por el endotelio y el miocardio genere un efecto depresor. Los leucocitos activados son retenidos en la microcirculación y se origina daño por radicales libres y alteraciones del flujo con hipoxia en parches^{14, 15}. Las alteraciones leucocitarias no son sólo un fenómeno cardíaco, sino que se expresan en forma sistémica y se les atribuye responsabilidad en los fallos orgánicos^{16, 17}.

Las disfunciones leucocitarias son importantes y en ocasiones paradójicas: leucopenia o leucocitosis, activación o depresión. La neutropenia inicial de la endotoxemia experimental es el resultado del sequestro leucocitario en un proceso regulado por tres familias de moléculas de adhesión: inmunoglobulinas (ICAM-1, ICAM-2), integrinas y selectinas y en el MODS es evidente la depresión del estallido respiratorio, de la producción de superóxido y de la liberación de NO¹⁸. Probablemente este balance todavía poco conocido entre fenómenos pro y antiinflamatorios defina el pronóstico de los pacientes sépticos y los enigmas que el proceso oculta expliquen los fracasos terapéuticos de la última década.

Carlos G. Del Bosco

Laboratorio de metabolismo del oxígeno,

Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina,
Universidad de Buenos Aires

1. American College of Chest Physicians-Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-75.
2. Goris RJA, te Boekhorst TPA, Nuytinck JKS, et al. Multiple-organ failure. *Arch Surg* 1985; 120: 1109-15.
3. Pinsky MR, Matuschak GM. A unifying hypothesis of multiple systems organ failure: Failure of host defense homeostasis. *J Crit Care* 1990; 5: 108-14.
4. Pinsky MR. Balancing the inflammatory response in sepsis. In J.L. Vincent (ed). Year book of intensive care and emergency medicine. Berlin: Springer, 1998; 3-13.
5. Schumann RR, Leong SR, Flagg GW, et al. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science* 1990; 249: 1429-31.

6. Marra MN, Wilde CG, Griffith JE, Snable JL, Scott RW. Bactericidal/permeability-increasing protein has endotoxin neutralizing activity. *J Immunol* 1990; 144: 662-6.
7. Bone RC. Systemic inflammatory response syndrome: a unifying concept of systemic inflammation. In: Fein AM, et al. (eds). Sepsis and multiorgan failure. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997; 3-10.
8. Van der Poll T, Malefyt RD, Coyle SM, Lowry SF. Anti-inflammatory cytokine responses during clinical sepsis and experimental endotoxemia-sequential measurements of plasma soluble interleukin (IL)-1 receptor type II, IL-10, and IL-13. *J Infect Dis* 1997; 175: 118-22.
9. Ziegler-Heitbrock HWL, Wedel A, Schraut W, et al. Tolerance to lipopolysaccharide involves mobilization of nuclear factor kappa B with predominance of p50 homodimers. *J Biol Chem* 1994; 269: 17001-4.
10. Poderoso JJ, Fernandez S, Carreras MC, et al. Liver oxygen uptake dependence and mitochondrial function in septic rats. *Circ Shock* 1994; 44: 175-82.
11. Poderoso JJ, Fernandez S, Carreras MC, Del Bosco CG, Boveris A. Isoproterenol-dependent decrease in oxygen uptake and respiratory enzyme activities in rat myocardial tissue and mitochondria. *Crit Care Med* 1995; 23: 1726-33.
12. Walley KR. Mechanisms of decreased cardiac function in sepsis. In: Vincent JL (ed). Yearbook of intensive care and emergency medicine. Berlin: Springer, 1997; 243-55.
13. Walley KR, Hebert PC, Wakai Y, Wilcox P, Road J, Cooper J. Decrease in left ventricular contractility after tumor necrosis factor alpha infusion in dogs. *J Appl Physiol* 1994; 76: 1060-7.
14. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992; 257: 387-9.
15. Goddard CM, Allard MF, Hogg JC, Walley KR. Myocardial morphometric changes related to decreased contractility after endotoxin. *Am J Physiol* 1996; 270 (Heart Circ Physiol 39): H 1446-52.
16. Wesnich C, Parschalk P, Hasenhundl M, Griesmacher A, Graninger W. Polymorphonuclear leukocyte dysregulation in patients with gram-negative septicemia assessed by flow cytometry. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 418-24.
17. Carreras MC, Pargament GA, Catz SD, Poderoso JJ, Boveris A. Kinetics of nitric oxide production and formation of peroxynitrite during the respiratory burst of human neutrophils. *FEBS Lett* 1994; 341: 65-8.
18. Carreras MC, Catz SD, Pargament GA, Del Bosco CG, Poderoso JJ. Decreased production of nitric oxide by human neutrophils during septic multiple organ dysfunction syndrome. *Inflammation* 1994; 18: 151-61.

How does one get started as a writer? ... I think it is important to set up a disciplined schedule. If you write only when the muse sits on your shoulder, it is unlikely that your project will ever get completed. I work five or six days a week from ten in the morning to six in the evening, with a short break for lunch. I live with my characters, as they live with me. ...If your readers do not empathize with your characters, your story, no matter how clever, must surely fail. Make them love your characters or hate them. Let the reader be envious of them or repelled or fascinated; but make the reader believe. There is only one way to do that: You must believe. And when you have created that magic world, with characters that move and breathe and feel joy and sorrow, as you feel joy and sorrow, then, ah, then, you will have come as close as any mortal can to reaching out and touching the stars.

¿Cómo empieza uno a escribir? Creo que es importante tener un horario o plan disciplinado. Si escribe sólo cuando la musa se instala sobre su hombro, es poco probable que su proyecto llegue a término. Yo trabajo cinco o seis días a la semana de diez de la mañana a seis de la tarde con un corto intervalo para almorzar. Vivo con mis personajes como ellos conmigo... Si los lectores no simpatizan con sus personajes, su cuento, por más ingenioso que sea, con seguridad que fracasará. Haga que quieran a sus personajes, o que los odien. Deje que el lector los envidie, que le repelan o que le fascinen; pero consiga que el lector *lo crea*. Hay una sola manera de conseguirlo: *Usted* debe creer. Y cuando haya creado este mundo mágico, con personajes que se mueven y respiran y sienten alegría y pesar, al igual que Ud siente alegría y pesar, entonces, ah, entonces, Ud estará tan cerca como le es posible a cualquier mortal de proyectarse hacia afuera y alcanzar las estrellas.

Sidney Sheldon

The magical world of the novelist. In: *The writer's handbook.* Sylvia K. Burak (ed), Boston: The Writer Inc., 1983, p 73