

Avances en el manejo de la sepsis: Nuevos aspectos terapéuticos

Advances in the management of sepsis: New therapeutic aspects

Juan Santiago Serna – Trejos* ;  Stefanya Geraldine Bermudez – Moyano; 
Luis Miguel Ramírez – Burbano;  Laura Carolina Neira – Ruiz 

*** Autor para correspondencia.**

Correspondencia a: Juan Santiago Serna - Trejos

Correo electrónico: juansantiagosernatrejos@gmail.com

Keywords: Sepsis; Systemic Inflammatory Response Syndrome; Inflammation; Therapeutics.

SR. EDITOR:

La sepsis se define como aquel estado generado por un agente microbiano que genera una respuesta inmune de forma desregulada que conlleva a una posterior disfunción orgánica. El panorama global por sepsis supone una entidad con altos índices de mortalidad, dado que según datos de la organización mundial de la salud (OMS) anualmente se registran 31

* Departamento de Epidemiología, Universidad Libre – Seccional Cali. Cali, Colombia; Departamento de Docencia Universitaria, Universidad Piloto - Bogotá, Colombia; Grupo interdisciplinario de investigación en epidemiología y salud pública, Cali, Colombia, Hospital Universitario del Valle, Unidad de Cuidado Intensivo, Cali- Colombia; 2Facultad de Medicina, Universidad Santiago de Cali, Cali – Colombia; 3Facultad de Medicina, Universidad de Caldas, Manizales – Colombia; 4Facultad de Medicina, Universidad Santiago de Cali, Palmira – Colombia

millones de casos de pacientes con sepsis, dentro de los cuales fallecen aproximadamente 6 millones de pacientes, principalmente en países de bajos a medianos ingresos (Bracht *et al.*, 2019).

El manejo de la sepsis está caracterizado por la identificación temprana de este estado, así como las siguientes acciones encaminadas a estabilizar al paciente en su descompensación sistémica. Las acciones comúnmente instauradas o el manejo en el paciente séptico consisten en: manejo hídrico avanzado, disminución del lactato, toma de cultivos oportunamente, instauración de agentes vasopresores e inotrópicos según corresponda el caso, uso de esteroides en estados profundos o refractarios y uso de terapia antimicrobiana. El uso de terapia antimicrobiana constituye la piedra angular de la erradicación del patógeno que instaura estos estados de alto riesgo para el paciente, sumado a lo anterior se sobrepone el problema de resistencia antimicrobiana, cobrando más vidas de pacientes con sepsis y por ende obligando a replantear nuevas estrategias para el manejo de este estado (Ji *et al.*, 2021).

El estado de sepsis está generado como bien se mencionó previamente por un estado de reacción inmune desregulada que ocasiona una eventual falla orgánica o multiorgánica en el peor de los casos, por años se ha tenido la creencia de que el tratamiento para la sepsis tiene características estandarizadas, cuando en realidad cada paciente debe de individualizarse en su fenotipo inflamatorio, es en este último punto que están encaminadas las nuevas terapias y/o ayudas terapéuticas en el manejo de la sepsis para reducir su carga de mortalidad (Ji *et al.*, 2021).

Dentro de los avances terapéuticos para este grupo de pacientes en estado de sepsis, se encuentran fármacos dirigidos a patrones moleculares asociados a patógenos, especialmente gérmenes como *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* mediante la administración de fármacos lisosomales dirigidos a toxinas tipo *neumolisina* y *estreptolisina* o con la finalidad de secuestrar el uso de estas toxinas. Uno de los agentes liposomales más prometedores es el CAL02, con vida media de ocho horas sumado a su alta penetración a pulmón. En un ensayo clínico controlado, la administración de CAL02 redujo considerablemente los niveles de procalcitonina y proteína C reactiva, lo cual implica una disminución de enlaces fatales, sin embargo, es necesario realizar más ensayos clínicos aleatorizados para respaldar esta evidencia. Otro pilar innovador en el manejo de la sepsis es el atribuido a la generación de nuevos anticuerpos contra bacterias, dirigidos a los patógenos más frecuentemente aislados, Tal es el caso de bezlotoxumab empleado contra infecciones por *Clostridium difficile*. El MEDI4893 es un anticuerpo empleado para *Staphylococcus aureus* con afinidad para bloquear la toxina alfa del microorganismo. El MEDI3902 supone un anticuerpo con importante actividad anti *Pseudomonas aeruginosa* uniéndose al dominio *PcrV* como también al *exopolisacárido Psl* en la superficie de la bacteria, previniendo su acción citotóxica. La limitación de esta terapia está dada en la alta heterogeneidad de las infecciones en las unidades de cuidado intensivo, supondría el empleo simultáneo de diferentes anticuerpos (Ali *et al.*, 2019; Xiang-Qing Yu *et al.*, 2017).

Otro blanco terapéutico importante en la modulación de la sepsis, son los relacionados con el sistema de la coagulación como la *Trombomodulina* bajo nombre comercial de ART-123, el cual supone una glicoproteína con efecto anticoagulante y antiinflamatorio, dicho efecto se ejerce mediante su acción en la trombina, lo cual propicia un cambio en el estado coagulante de la trombina a un estado anticoagulante, mejorando por consiguiente los parámetros en estados de coagulación intravascular diseminada en el paciente séptico, su contraindicación principal está dada en el uso de paciente con injuria renal aguda, pues su aclaramiento y *lo* depuración es menos óptima en este caso según lo demostrado en el estudio realizado por *Vincent et al.*, (*Nakashima et al.*, 1998; *Vincent et al.*, 2013).

El endotelio vascular supone otro blanco terapéutico en el manejo de la sepsis, dado que la adrenomedulina se encuentra en concentraciones elevadas en pacientes sépticos, permitiendo permeabilidad vascular y llegada masiva de mediadores inflamatorios con una hipotensión secundaria a la vasodilatación, por consiguiente, medicamentos como Adrecizumab, un importante anticuerpo monoclonal dirigido a degradar la adrenomedulina, con la finalidad de reprimir la disfunción endotelial. La disfunción endotelial conlleva de igual forma al uso de vasopresores en estados de shock moderado a severo. Dentro de los vasopresores empleados de forma rutinaria en el shock séptico se encuentran: norepinefrina y vasopresina. Este punto de manejo en la sepsis es fundamental para un control adecuado de la tensión arterial media, la cual se disminuye por disfunción endotelial. La Selepresina es un novedoso agente vasopresor, con mayor afinidad que la vasopresina y la cual alcanza mejores cifras de tensión arterial media respecto a la vasopresina y en menores cantidades plasmáticas, considerándolo un medicamento más eficaz y asociado a mejores tasas de supervivencia en las unidades de cuidado intensivo según estudios realizados por *Laterre et al.*, 2019.

Existen otras diversas terapias alternativas coadyuvantes en el manejo del paciente séptico, muy prometedoras, como el uso de fosfatasa alcalina recombinante humana en el paciente que presenta injuria renal aguda como disfunción orgánica en un proceso séptico demostrado mediante la realización de ensayos clínicos aleatorizados realizados por *Pickkers et al.* Los últimos avances en biología molecular están direccionados a la modulación de la respuesta inmune del huésped, el desarrollo de fármacos de tipo anticuerpos monoclonales, receptores de superficie, terapia tipo ADN recombinante, entre otros. Tales como: receptor desencadenante expresado en células mieloides-1 (*TREM-1*); *Interleucina- 7 humana recombinante (RhIL-7)*; *Nivolumab*, los cuales están direccionados en el control de la respuesta inmune y por consiguiente logran disminuir los efectos colaterales propios de la sobreexpresión del sistema inmune ante la respuesta a un agente microbiano como la expresión de aquellas células reprimidas ante un proceso de sepsis (*Pickkers et al.*, 2012)

La sepsis es un proceso patológico ampliamente estudiado de forma interdisciplinar, con alto impacto en la mortalidad global, se hacen necesarios más estudios o ensayos clínicos controlados aleatorizados para dictaminar nuevas directrices en el control de la sepsis.

REFERENCIAS

- Ali, S. O., Yu, X. Q., Robbie, G. J., Wu, Y., Shoemaker, K., Yu, L., DiGiandomenico, A., Keller, A. E., Anude, C., Hernandez-Illas, M., Bellamy, T., Falloon, J., Dubovsky, F., & Jafri, H. S. (2019). Phase 1 study of MEDI3902, an investigational anti-Pseudomonas aeruginosa PcrV and Psl bispecific human monoclonal antibody, in healthy adults. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(5), 629.e1-629.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.08.004>
- Bracht, H., Hafner, S., & Weiß, M. (2019). Sepsis-Update : Definition und Epidemiologie Einführung Definition der Sepsis. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*, 54, 10–20.
- Geven, C., Blet, A., Kox, M., Hartmann, O., Scigalla, P., Zimmermann, J., Marx, G., Laterre, P. F., Mebazaa, A., & Pickkers, P. (2019). A double-blind, placebo-controlled, randomised, multicentre, proof-of-concept and dose-finding phase II clinical trial to investigate the safety, tolerability and efficacy of adreuzumab in patients with septic shock and elevated adrenomedullin concentrat. *BMJ Open*, 9(2), 1–11. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024475>
- Ji, W., Meng, Y., Bo, L., Wan, X., & Deng, X. (2021). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. In *Chinese Journal of Anesthesiology* (Vol. 41, Issue 12). <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn131073.20211210.01201>
- Laterre, P. F., Berry, S. M., Blemings, A., Carlsen, J. E., François, B., Graves, T., Jacobsen, K., Lewis, R. J., Opal, S. M., Perner, A., Pickkers, P., Russell, J. A., Windeløv, N. A., Yealy, D. M., Asfar, P., Bestle, M. H., Muller, G., Bruel, C., Brulé, N., ... Angus, D. C. (2019). Effect of Selepressin vs Placebo on Ventilator- and Vasopressor-Free Days in Patients with Septic Shock: The SEPSIS-ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 322(15), 1476–1485. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14607>

- Nakashima, M., Kanamaru, M., Umemura, K., & Tsuruta, K. (1998). Pharmacokinetics and safety of a novel recombinant soluble human thrombomodulin, ART-123, in healthy male volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology*, 38(1), 40–44. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1998.tb04375.x>
- Pickkers, P., Heemskerk, S., Schouten, J., Laterre, P. F., Vincent, J. L., Beishuizen, A., Jorens, P. G., Spapen, H., Bulitta, M., Peters, W. H. M., & van der Hoeven, J. G. (2012). Alkaline phosphatase for treatment of sepsis-induced acute kidney injury: A prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. *Critical Care*, 16(1), R14. <https://doi.org/10.1186/cc11159>
- Vincent, J. L., Ramesh, M. K., Ernest, D., Larosa, S. P., Pacht, J., Aikawa, N., Hoste, E., Levy, H., Hirman, J., Levi, M., Daga, M., Kutsogiannis, D. J., Crowther, M., Bernard, G. R., Devriendt, J., Puigserver, J. V., Blanzaco, D. U., Esmon, C. T., Parrillo, J. E., ... Kaul, I. (2013). A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b Study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. *Critical Care Medicine*, 41(9), 2069–2079. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828e9b03>
- Xiang-Qing Yu, G. J. R., Yuling Wu, M. T. E., Jensen, K., Schwartz, H. I., Terramika Bellamy, a M. H.-I., & Jafria, H. S. (2017). Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI4893, an Investigational, Extended-Half-Life, Anti-Staphylococcus aureus Alpha-Toxin Human Monoclonal Antibody, in Healthy Adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(1), 1–9. doi:10.1128/AAC.01020-16

Recibido: 22 de febrero de 2023

Aceptado: 07 de marzo de 2022