

INMUNOMODULACIÓN EN EL PACIENTE CRITICO

Farmacología aplicada y estrategias traslacionales







INMUNOMODULACIÓN EN EL PACIENTE CRÍTICO





INMUNOMODULACIÓN EN EL PACIENTE CRÍTICO

Jorge Luis Vélez Páez
Andrea Jara
Fernando Enrique Rueda Barragán
Pablo Andrés Vélez Páez
Fernanda Elizabeth López Yépez
Esteban Ochoa Robles
Glenda de Fátima Jiménez Alulima
Christian Alberto Castro Bustamante
Estefanía Isabel León Hernández
Juan Pablo Monge Casanova
Doryz Catalina Almeida Posso
Pedro R. Torres C.
Daniel Alfonso Torres Carpio
Alfredo Aguirre
Santiago Xavier Aguayo Moscoso
Laisa Micaela Lascano Cañas
Ornella Pierucci
Jhonny Manuel Carranza Jara
Gustavo Velarde
Alexandra Noboa
Mario Montalvo
Yanira Montalvo
Cristian Montalvo
Sol Montalvo
Rubén Mauricio Navarrete Arauz
Wendy Milagros Tercero Martínez
Gabriela Zambrano Sánchez
Lenin Stalin Saltos Íñiguez
Juan Pablo Rojas
Katherine Johanna Andrade Sánchez
Diego Enrique Salazar Erazo
Sandra Carolina Romero Andrade
Fabricio González-Andrade





IMPORTANTE

La información aquí presentada no pretende sustituir el consejo profesional en situaciones de crisis o emergencia. Para el diagnóstico y manejo de alguna condición particular es recomendable consultar un profesional acreditado.

Cada uno de los artículos aquí recopilados son de exclusiva responsabilidad de sus autores.



ISBN: 978-9942-568-73-1

Una producción © Cuevas Editores

Septiembre de 2025

Av. República del Salvador, Edificio TerraSol 7-2 Quito, Ecuador

Quito, Ecuador

www.cuevaseditores.com

Impreso en Ecuador - Printed in Ecuador

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Editores:

Jorge Luis Vélez Páez

Mario Patricio Montalvo Villagómez

Santiago Xavier Aguayo Moscoso

Pablo Andrés Vélez Páez

Daniel Alfonso Torres Carpio



ÍNDICE

Capítulo 1: Introducción a la terapéutica inmunológica en el paciente crítico: de la inmunosupresión a la inmunomodulación	11
Jorge Luis Vélez Páez Andrea Jara	
Capítulo 2: Inhibidores del sistema JAK-STAT y su rol en la sepsis	19
Fernando Rueda	
Capítulo 3: Inhibidores del receptor de interleucina-6, mecanismos y aplicación terapéutica	29
Pablo Andrés Vélez Páez Fernanda Elizabeth López Yépez	
Capítulo 4: Bloqueadores TNF-α	37
Esteban Ochoa Robles	
Capítulo 5: Inhibidores del receptor de IL-1	47
Glenda de Fátima Jiménez Alulima	
Capítulo 6: Inhibidores del receptor Toll-like 4	63
Christian Alberto Castro Bustamante	
Capítulo 7: Factor estimulante de colonias de granulocitos monocitos	77
Estefanía Isabel León Hernández Juan Pablo Monge Casanova	
Capítulo 8: Interleucina-7 y su importancia en la inmunomodulación en el paciente crítico	91
Doryz Catalina Almeida Posso	
Capítulo 9: Actividad CTLA-4 y PD-1 en la activación de los linfocitos T e inhibición de los puntos de control inmunitario	109
Pedro R. Torres C	
Capítulo 10: Ictus isquémico: transformación a través de la inmunomodulación	123
Daniel Torres Carpio Alfredo Aguirre Enríquez	
Capítulo 11: Neuroinflamación y epilepsia	143
Santiago Xavier Aguayo Moscoso Laisa Micaela Lascano Cañas	
Capítulo 12: Terapia inmunomoduladora en el síndrome de distrés respiratorio agudo	157
Ornella Pierucci	
Capítulo 13: Recambio plasmático total terapéutico por plasmaféresis o plasmaseparación por membrana en el paciente crítico	173
Jhonny Manuel Carranza Jara	
Capítulo 14: Hemoperfusión e inmunomodulación	191
Gustavo Velarde Alexandra Noboa	



Capítulo 15: Glucocorticoides como agentes de inmunomodulación o inmunosupresión en el paciente crítico	205
Mario Montalvo Yanira Montalvo Cristian Montalvo Sol Montalvo	
Capítulo 16: Inmunonutrición en el paciente crítico	221
Rubén Mauricio Navarrete Arauz Wendy Milagros Tercero Martínez	
Capítulo 17: Inmunomodulación en COVID-19	227
Gabriela Zambrano Sánchez	
Capítulo 18: Probióticos en el paciente crítico	237
Lenin Stalin Saltos Íñiguez Juan Pablo Rojas	
Capítulo 19: Fármacos biológicos y citostáticos, el rol de la enfermera y el farmacéutico	249
Katherine Johanna Andrade Sánchez Diego Enrique Salazar Erazo	
Capítulo 20: Del fenotipo al genotipo en la sepsis	261
Sandra Carolina Romero Andrade Fabricio González Andrade	



CAPÍTULO 1

Introducción a la terapéutica inmunológica en el paciente crítico: de la inmunosupresión a la inmunomodulación

Jorge Luis Vélez Páez

Andrea Jara

PUNTOS CLAVE

- **Las respuestas autoinflamatorias y autoinmunes constituyen desregulaciones de la inmunidad innata y adaptativa. Son frecuentes en pacientes críticos y pueden presentarse de manera primaria o secundaria.**
- **La inmunosupresión bloquea globalmente las respuestas inmunológicas, mientras que la inmunomodulación busca regular o activar vías específicas mediante el bloqueo o la activación selectiva de moléculas o receptores.**
- **La inmunomodulación se perfila como una estrategia razonable para revertir procesos de inmunoparálisis y modular respuestas proinflamatorias excesivas, con el potencial de mejorar los desenlaces clínicos.**

RESUMEN

Durante la evolución de la pandemia causada por el SARS-CoV-2, la intervención en vías inmunológicas específicas se volvió posible y de uso extendido.

Las respuestas autoinflamatorias y autoinmunes representan desregulaciones de la inmunidad innata y adaptativa, respectivamente, que son comunes en pacientes críticamente enfermos y ocurren de forma primaria o secundaria.

La inmunosupresión busca bloquear de forma global las respuestas inmunes, mientras que la inmunomodulación se orienta a regular o activar vías específicas, mediante el bloqueo o la estimulación selectiva de moléculas o sus receptores.

Este capítulo analiza cómo la inmunomodulación parece ser un objetivo razonable para revertir procesos de inmunoparálisis y modular respuestas proinflamatorias excesivas, mejorando los resultados clínicos.

Palabras clave: inmunomodulación; inmunosupresión; paciente crítico; SDRA; NF- κ B

ABSTRACT

During the COVID-19 pandemic, targeted intervention in specific immunological pathways emerged as a clinically validated strategy supported by robust evidence. Autoinflammatory and autoimmune responses, representing dysregulations of innate and adaptive immunity, respectively, are common in critically ill patients. While immunosuppression aims to globally block immune responses, immunomodulation seeks to regulate or activate specific pathways by selectively targeting molecules or their receptors. This



chapter explores how immunomodulation represents a rational strategy to reverse immunoparalysis and mitigate excessive proinflammatory responses, ultimately improving clinical outcomes.

Keywords: immunomodulation; immunosuppression; critically ill patients

INTRODUCCIÓN

Para introducir las estrategias dirigidas a disminuir la respuesta inmunológica proinflamatoria en el paciente crítico, se toma como paradigma una entidad emblemática de la medicina intensiva: el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Este síndrome presenta una fisiopatología común, aunque puede originarse en múltiples etiologías —infecciosas (bacterianas o virales), autoinmunes, traumáticas o inflamatorias—. Todas ellas convergen en una intensa reacción inflamatoria que ocasiona daño epitelial alveolar, lesión endotelial, disrupción de cadherinas, alteración del glicocálix, aumento de la permeabilidad capilar y apoptosis, lo que se traduce en un edema pulmonar agudo no cardiogénico. (1,2)

Desde el punto de vista molecular, el factor nuclear kappa B (NF- κ B) es una proteína de unión al ADN que regula la expresión de diversas moléculas proinflamatorias. Los glucocorticoides inhiben la transcripción nuclear de este factor y, en consecuencia, la cascada inflamatoria en el pulmón. Meduri et al. demostraron que su uso permite disminuir de forma sostenida la concentración de procolágeno tipos I y III en el lavado broncoalveolar. (3,4,5)

En cuanto a la temporalidad de su administración, se han descrito dos momentos clave: precoz (dentro de las primeras 72 horas), con el objetivo de atenuar la severidad y evitar la progresión, o tardío (>7 días), para reducir la evolución hacia fibrosis pulmonar, desenlace habitual de los casos graves de SDRA. (1,2)

En este contexto, reconocer que existe un componente inmunológico proinflamatorio en el síndrome hace que resulte lógico —y tentador— recurrir a estrategias farmacológicas, como el empleo de esteroides, orientadas a inmunosuprimir y/o desinflamar, con el propósito de controlar la respuesta inflamatoria desregulada y mejorar desenlaces clínicos como la gravedad del cuadro y la mortalidad.

¿Qué resultados se han obtenido al administrar corticoides?

La evidencia es heterogénea, en parte debido a la falta de homogeneización de los criterios diagnósticos desde que el síndrome fue descrito por Ashbaugh en 1967. (6,7) En la actualidad, los criterios de Berlín son los más aceptados, aunque aún presentan vacíos relevantes. (1)

La dificultad para sistematizar el uso de estos fármacos radica en la variabilidad respecto al tipo de corticoide empleado (dexametasona, hidrocortisona o metilprednisolona), la dosis (altas frente a bajas), el momento de inicio (precoz frente a tardío), la duración del tratamiento y la etiología del SDRA. Con excepción de condiciones específicas, como la neumonía bacteriana con hipoxemia severa o la COVID-19 grave, los resultados han sido inconsistentes e incluso desfavorables en infecciones como la influenza, en las



que los corticoides prolongan la eliminación viral y aumentan el riesgo de sobreinfecciones.

Un metanálisis publicado en 2021 abordó varias de estas interrogantes y evaluó el impacto de los corticoides en el SDRA. El trabajo incluyó 18 estudios con más de 2800 pacientes y realizó un análisis por subgrupos en relación con: el tipo de corticoide utilizado (metilprednisolona, dexametasona o hidrocortisona), el momento de inicio de la terapia tras el diagnóstico de SDRA (precoz, ≤ 72 horas; o tardío, > 72 horas), la duración del tratamiento (≤ 7 días frente a > 7 días), la dosis (por debajo de la mediana diaria, < 88 mg en equivalentes de metilprednisolona) y la etiología del SDRA (COVID-19 o no COVID-19).

Las conclusiones del estudio fueron que los corticoides reducen la mortalidad y la duración de la ventilación mecánica en pacientes con SDRA, y se asocian con pocos efectos adversos, siendo la hiperglucemia el más relevante. Los beneficios fueron independientes del tipo de corticoide, del momento de inicio y de la dosis; sin embargo, los tratamientos más prolongados resultaron más eficaces que los de corta duración. Aun así, en todas las conclusiones el nivel de certeza fue bajo. Pese a ello, los autores recomendaron que todos los pacientes con SDRA reciban corticoides. (8) Estos resultados coinciden con un ensayo clínico aleatorizado realizado por Villar y colaboradores, en el cual la administración temprana de dexametasona redujo tanto los días de ventilación mecánica como la mortalidad. (9)

De lo anterior se desprende que la desregulación del sistema inmunológico innato y adaptativo puede ser perjudicial, y que su bloqueo mediante esteroides —es decir, la inmunosupresión— tiene cabida, aunque aún no ofrece certezas definitivas. Pero surge una pregunta: ¿qué sucede si, en lugar de bloquear de manera global la respuesta proinflamatoria, optamos por modularla a través de la inmunomodulación, atacando vías específicas y personalizando la terapia? Esta interrogante comenzó a responderse durante la pandemia por COVID-19, cuando el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos a blancos inmunológicos específicos —como el receptor de interleucina 6 (IL-6) con tocilizumab (10) o el bloqueo de la vía JAK-STAT con baricitinib (11)— mostró resultados favorables en la reducción de la mortalidad en pacientes seleccionados con cuadros clínicos graves.

Inmunomodulación: blancos moleculares

¿Debemos inmunosuprimir (por ejemplo, con esteroides) o inmunomodular? Esta pregunta fue abordada en una carta al editor publicada en 2023 por Janssen et al., titulada “*Targeted immunomodulation: a primer for intensivists*”. En dicho trabajo se expone con claridad por qué la inmunosupresión no resulta la estrategia más adecuada y, en cambio, se argumenta a favor de la inmunomodulación. Esta última propone dos objetivos fundamentales: modular la hiperinflamación y revertir la inmunoparálisis (inmunosenescencia). (Figura 1) (12)

En relación con este segundo aspecto, la inmunoparálisis es frecuente en el paciente crítico crónico y puede dar lugar a un fenotipo envejecido con



inmunidad innata alterada. Dicho fenotipo se caracteriza por una menor proporción de células naïve frente a células T de memoria, una producción tímica reducida, acortamiento de los telómeros linfocitarios, un mayor número de células T senescentes funcionalmente inactivas y una menor cantidad de linfocitos B reguladores. Las consecuencias clínicas incluyen mayor susceptibilidad a infecciones, desarrollo de enfermedades autoinmunes y trastornos inflamatorios crónicos, así como peores desenlaces clínicos. (13)

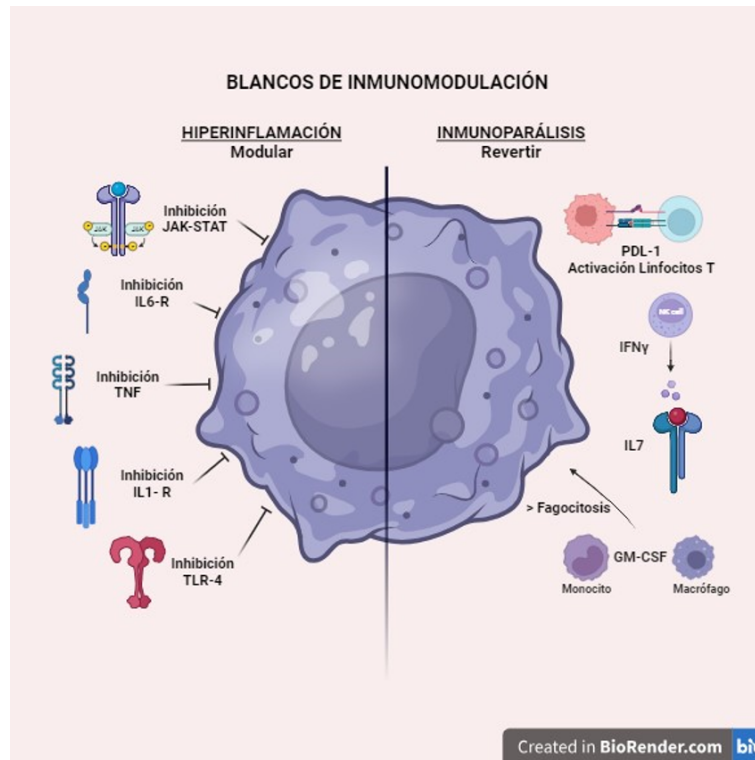


Figura 1. Blancos moleculares para inmunomodulación.

Abreviaturas

IL-1: interleucina 1; IL-6: interleucina 6; TNF: factor de necrosis tumoral; TLR: receptor tipo Toll; IL-7: interleucina 7; GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos; IFN: interferón; PD-L1: ligando de PD-1; PAMP: patrón molecular asociado a patógenos; DAMP: patrón molecular asociado a daño.

Los pacientes críticos presentan respuestas heterogéneas, tanto intra como interindividualmente, ante un mismo escenario clínico (sepsis, SDRA, entre otros). Estas pueden ir desde respuestas autoinflamatorias desreguladas (inmunidad innata) y autoinmunes (inmunidad adaptativa) hasta reacciones idiosincráticas. Por lo tanto, no existe un tratamiento único aplicable a todos los casos. (12)

Surge entonces la pregunta: **¿a quién debemos inmunomodular?** La respuesta puede estar en la identificación de fenotipos a través de la genética, la proteómica, la epigenética, la clínica, la epidemiología y el análisis de biomarcadores. Este enfoque permitiría intervenir de manera precisa en vías específicas y avanzar hacia una medicina de precisión. Este concepto ya ha sido aplicado en la práctica clínica; por ejemplo, en la infección por SARS-CoV-2 se definieron, mediante biomarcadores como la IL-6 o el dímero D,



fenotipos proinflamatorios o protrombóticos, respectivamente, lo que permitió individualizar el tratamiento. (12,14)

Un ensayo clínico relevante, el PROVIDE, demostró que en pacientes con síndrome de activación macrófaga (desregulación autoinflamatoria) y en inmunoparálisis (determinada por un bajo porcentaje de monocitos CD14+ que expresan HLA-DR), la inhibición del receptor de IL-1 con anakinra y la estimulación con interferón gamma, respectivamente, fueron terapias dirigidas que arrojaron resultados clínicos alentadores. (12,15)

Otro blanco a considerar son los pacientes con choque séptico y actividad elevada de endotoxina ($>0,6$). En estos, especialmente en los casos más graves, con síndrome de activación macrófaga y síndrome hemolítico urémico atípico asociados (fenotipo delta), se observaron beneficios con la remoción de endotoxina mediante hemoperfusión con filtro de polimixina (ensayo EUPHRATES). No obstante, estos hallazgos deben interpretarse con cautela, ya que la evidencia sobre este abordaje sigue siendo discordante. Aun así, ejemplifican un uso real de la inmunomodulación a través de técnicas extracorpóreas. (16)

Finalmente, la cuestión central es: **¿cómo inmunomodular?** Sin duda, la vía no es la supresión global de los mecanismos de defensa (inmunosupresión), sino la identificación de dianas específicas de la inmunidad innata, de la inmunidad adaptativa o de factores propios de los patógenos (tabla 1). Estas estrategias buscan regular la señalización celular, modular las respuestas efectoras y evitar la activación sistémica inflamatoria caótica, principalmente mediada por macrófagos activados en respuesta a patrones moleculares asociados a patógenos. (12)

Tabla 1. Blancos moleculares de inmunomodulación, mecanismo de acción y efecto terapéutico.

Molécula Blanco	Acción	Efecto
Vía JAK-STAT	Inhibición	Disminuye el efecto proinflamatorio de mediadores en sus células diana.
Receptor IL-6 (IL-6-R)	Inhibición	Modulación del efecto proinflamatorio.
Receptor IL-1 (IL1-R)	Inhibición	Modulación del efecto proinflamatorio.
TNF alfa	Inhibición	Modulación del efecto proinflamatorio.
Tirosinquinasa (Imatinib)	Inhibición	Modula disfunción endotelial inflamatoria
TLR-4	Inhibición	Disminución de la producción de PAMPs y DAMPs por las células inflamatorias.
IL-7	Estimulación	Proliferación de linfocitos T y efectos antiapoptóticos.



GM-CSF	Estimulación	Estimula las respuestas inmunes tanto innatas como adaptativas y restaura la secreción de citocinas.
IFN gamma	Estimulación	Supera la parálisis inmune.
PDL-1	Inhibición	Activación e incremento de la vida media de linfocitos.
CTLA-4	Inhibición	Activación e incremento de la vida media de linfocitos.
Endotoxina	Remoción extracorpórea	Eliminación de endotoxina con hemoadsorción con filtro de polimixina

Abreviaturas. IL-1: interleukina 1, IL-6: interleukina 6, TNF: factor de necrosis tumoral, TLR: receptor tipo toll, IL-7: interleukina 7, GM-CSF: factor estimulante de colonias granulocitos-monocitos, IFN: interferón, PDL-1: ligando de PD1, PAMP: patrón molecular asociado a patógenos, DAMP: patrón molecular asociado a daño.

CONCLUSIONES

- Las respuestas autoinflamatorias y autoinmunes representan desregulaciones de la inmunidad innata y adaptativa respectivamente, son comunes en pacientes críticos y ocurren de manera primaria o secundaria.
- La inmunosupresión consiste en bloquear globalmente las respuestas inmunes y la inmunomodulación consiste en regular o activar vías específicas, mediante la activación selectiva o el bloqueo de moléculas o sus receptores.
- La inmunomodulación parece ser un objetivo razonable para revertir procesos de inmunoparálisis y modular respuestas proinflamatorias excesivas, mejorando los resultados clínicos.

REFERENCIAS

1. Gordo Vidal F, Delgado Arnaiz C, Calvo Herranz E. Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica [Mechanical ventilation induced lung injury]. Med Intensiva. 2007 Jan-Feb;31(1):18-26. Spanish. doi: 10.1016/s0210-5691(07)74765-4. PMID: 17306136.
2. Vélez, Jorge Luis, Montalvo, Mario, Aguayo, Santiago, Vélez, Pablo Andrés, Velarde, Gustavo, Jara González, Fernando E., & Barboza-Meca, Joshuan. (2019). Glicocáliz endotelial: relevancia clínica y enfoque traslacional. *Horizonte Médico (Lima)*, 19(4), 84-92. doi: 10.24265/horizmed.2019.v19n4.12
3. Meduri GU, Muthiah MP, Carratu P, Eltorky M, Chrousos GP. Nuclear factor-kappaB- and glucocorticoid receptor alpha- mediated mechanisms in the regulation of systemic and pulmonary inflammation during sepsis and acute respiratory distress syndrome. Evidence for inflammation-induced target



- tissue resistance to glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*. 2005;12(6):321-38. doi: 10.1159/000091126. PMID: 16557033.
4. Meduri GU, Carratu P, Freire AX. Evidence of biological efficacy for prolonged glucocorticoid treatment in patients with unresolving ARDS. *Eur Respir J Suppl*. 2003 Aug;42:57s-64s. doi: 10.1183/09031936.03.00420903. PMID: 12946002.
 5. Meduri GU, Tolley EA, Chinn A, Stentz F, Postlethwaite A. Procollagen types I and III aminoterminal propeptide levels during acute respiratory distress syndrome and in response to methylprednisolone treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Nov;158(5 Pt 1):1432-41. doi: 10.1164/ajrccm.158.5.9801107. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Dec 15;188(12):1477. PMID: 9817690.
 6. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967 Aug 12;2(7511):319-23. doi: 10.1016/S0140-6736(67)90168-7. PMID: 4143721.
 7. Slutsky AS. History of Mechanical Ventilation. From Vesalius to Ventilator-induced Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 May 15;191(10):1106-15. doi: 10.1164/rccm.201503-0421PP. PMID: 25844759.
 8. Chaudhuri D, Sasaki K, Karkar A, Sharif S, Lewis K, Mammen MJ, Alexander P, Ye Z, Lozano LEC, Munch MW, Perner A, Du B, Mbuagbaw L, Alhazzani W, Pastores SM, Marshall J, Lamontagne F, Annane D, Meduri GU, Rochwerg B. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2021 May;47(5):521-537. doi: 10.1007/s00134-021-06394-2. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33876268; PMCID: PMC8054852.)
 9. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, Aguilar G, Alba F, González-Higueras E, Conesa LA, Martín-Rodríguez C, Díaz-Domínguez FJ, Serna-Grande P, Rivas R, Ferreres J, Belda J, Capilla L, Tallet A, Añón JM, Fernández RL, González-Martín JM; dexamethasone in ARDS network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Mar;8(3):267-276. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32043986.
 10. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 May 1;397(10285):1637-1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0. PMID: 33933206; PMCID: PMC8084355.
 11. RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet*. 2022 Jul 30;400(10349):359-368. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01109-6. Erratum in: *Lancet*. 2022 Oct 1;400(10358):1102. PMID: 35908569; PMCID: PMC9333998.



12. Janssen M, Endeman H, Bos LDJ. Targeted immunomodulation: a primer for intensivists. *Intensive Care Med.* 2023 Apr;49(4):462-464. doi: 10.1007/s00134-023-07009-8. Epub 2023 Mar 3. PMID: 36867231; PMCID: PMC9982766.)
13. Aguayo S. et al. Quiescencia y senescencia: enfoque traslacional al paciente oncológico y críticamente enfermo. *Revista científica INSPILIP V.* (4), Número 1, Guayaquil, Ecuador.
14. Luszczek ER, Ingraham NE, Karam BS, Proper J, Siegel L, Helgeson ES, Lotfi-Emran S, Zolfaghari EJ, Jones E, Usher MG, Chipman JG, Dudley RA, Benson B, Melton GB, Charles A, Lupei MI, Tignanelli CJ. Characterizing COVID-19 clinical phenotypes and associated comorbidities and complication profiles. *PLoS One.* 2021 Mar 31;16(3):e0248956. doi: 10.1371/journal.pone.0248956. PMID: 33788884; PMCID: PMC8011766.
15. Leventogiannis K, Kyriazopoulou E, Antonakos N, Kotsaki A, Tsangaris I, Markopoulou D, Grondman I, Rovina N, Theodorou V, Antoniadou E, Koutsodimitropoulos I, Dalekos G, Vlachogianni G, Akinosoglou K, Koulouras V, Komnos A, Kontopoulou T, Prekates A, Koutsoukou A, van der Meer JWM, Dimopoulos G, Kyprianou M, Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ. Toward personalized immunotherapy in sepsis: The PROVIDE randomized clinical trial. *Cell Rep Med.* 2022 Nov 15;3(11):100817. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100817. PMID: 36384100; PMCID: PMC9729870.
16. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, Foster DM, Klein DJ, Marshall JC, Palevsky PM, Weisberg LS, Schorr CA, Trzeciak S, et al. Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: the EUPHRATES randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320(14):1455–63.



CAPÍTULO 2

Inhibidores del sistema JAK-STAT y su rol en la sepsis

Fernando Rueda

PUNTOS CLAVE

- Actualmente, la sepsis es altamente prevalente en las unidades de cuidados intensivos en todo el mundo y se asocia con tasas de mortalidad aún elevadas.
- La vía JAK/STAT desempeña un papel fundamental en la interacción de las interleucinas y en la amplificación de la respuesta en el organismo.
- La desregulación de la vía JAK/STAT incrementa la señalización mediada por interleucinas y es responsable de un estado hiperinflamatorio.
- Los inhibidores de la vía JAK/STAT regulan esta respuesta; sin embargo, su beneficio en sepsis proviene, hasta ahora, principalmente de evidencia experimental.

RESUMEN

La sepsis continúa siendo una enfermedad responsable de elevadas tasas de ingreso en las unidades de cuidados intensivos y se asocia con una alta mortalidad. A pesar de los avances, su tratamiento presenta todavía múltiples incógnitas, ya que no se ha identificado una medida eficaz para frenar el evento hiperinflamatorio característico.

En las últimas décadas se han estudiado los receptores que interactúan con las moléculas inflamatorias, entre ellos la vía JAK/STAT, cuya relevancia radica en que su estimulación puede tener efectos tanto proinflamatorios como antiinflamatorios. Cuando la respuesta de este mecanismo es excesiva, predomina la inflamación y se amplifica la lesión orgánica.

En este contexto, se investiga una serie de fármacos capaces de inhibir la vía JAK/STAT y limitar la respuesta inflamatoria. Hasta la fecha no existen estudios consolidados en humanos; sin embargo, los resultados iniciales son prometedores. Se requieren investigaciones adicionales que respalden su uso frente a esta entidad infecciosa.

Palabras clave: JAK/STAT, sepsis, citoquinas, falla multiorgánica, inhibidores JAK/STAT.

ABSTRACT

Sepsis remains a disease responsible for high admission rates to intensive care units and is associated with considerable mortality. Despite advances, its treatment still presents many uncertainties, as no effective measure has yet been identified to halt the characteristic hyperinflammatory event.



In recent decades, receptors interacting with inflammatory molecules have been studied, including the JAK/STAT pathway, which is relevant because its stimulation can exert both pro- and anti-inflammatory effects. When this mechanism is excessively activated, the inflammatory response predominates, amplifying organ damage.

In this context, several drugs that may inhibit the JAK/STAT pathway and limit the inflammatory response are under investigation. To date, there are no consolidated studies in humans; however, initial results appear promising. Further studies are needed to support their use in addressing this infectious entity.

Keywords: JAK/STAT, sepsis, cytokines, multi-organ failure, JAK/STAT inhibitors.

INTRODUCCIÓN

Según la Sociedad Americana de Cuidados Intensivos (SCM), en su reporte estadístico de 2023 (1), la sepsis constituye una de las cinco principales causas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. En 2020 se reportó una incidencia mundial de 48,9 millones de casos, con 11 millones de muertes atribuibles a esta entidad (2). En Estados Unidos, la sepsis genera un coste anual estimado en 16,7 billones de dólares (3).

Por estas razones, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado que la sepsis representa un problema de salud global. Sin embargo, hasta la fecha no se ha logrado establecer un tratamiento específico para contrarrestar esta condición. Según la definición Sepsis-3 (4), la sepsis es una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped frente a la infección. Esto implica que constituye un claro ejemplo de alteración en la respuesta inflamatoria del huésped, lo que vuelve indispensable la búsqueda de estrategias capaces de frenar esta reacción exagerada.

FUNCIÓN DEL SISTEMA JAK/STAT DURANTE LA SEPSIS

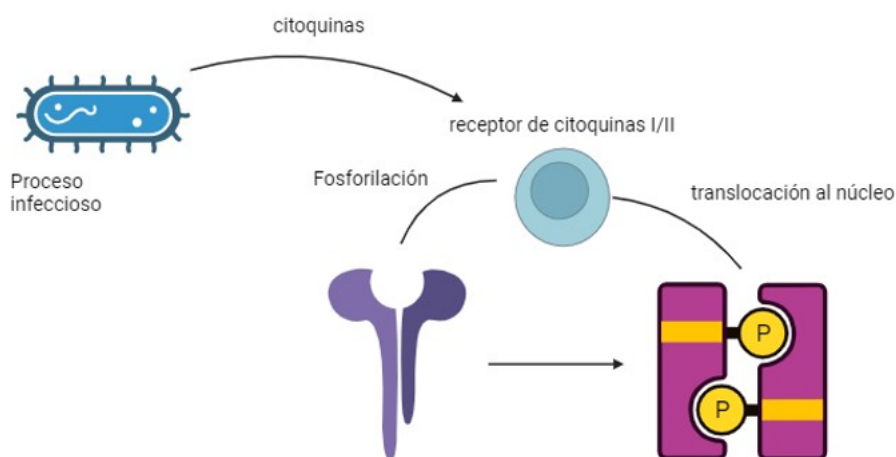
Durante la sepsis, la infección desencadena no solo un mecanismo proinflamatorio, sino también uno antiinflamatorio; el desbalance entre ambos determina la magnitud de la respuesta en el huésped (5). Por un lado, el organismo libera citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL)-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (6). Estas interactúan con receptores de reconocimiento de patrones, entre los cuales destacan cuatro: los receptores tipo Toll, los receptores de lectina tipo C, los receptores similares al gen inducible por ácido retinoico 1 y los receptores similares al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (5).

Asimismo, se ha descrito la interacción de estas interleucinas con la vía Janus quinasa/transductor de señales y activador de la transcripción (JAK/STAT). Se ha demostrado que IL-4, IL-6, IL-10, IL-12 e interferón (IFN)- γ se relacionan con los receptores de citocinas tipo I/II, los cuales interactúan con la vía JAK/STAT para inducir la respuesta inflamatoria en el huésped (6,7).



El sistema JAK/STAT está conformado por dos componentes. Por un lado, las Janus quinasas (JAK), enzimas citoplasmáticas descritas en 1990 (8), compuestas por JAK1, JAK2, JAK3 y TyK2, cuya función es facilitar la transmisión de señales desde la superficie celular hacia el interior. Por otro lado, los transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT), descritos inicialmente en 1992 (9), conformados por siete proteínas distintas: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b y STAT6.

Para comprender las implicaciones de esta vía en la sepsis, es necesario conocer primero su funcionamiento normal (7). Este proceso ocurre en tres pasos, que se ilustran en la Figura 1.



Created in BioRender.com bio

Figura 1. Esquema del sistema JAK/STAT

En un proceso infeccioso se liberan citocinas que se unen a sus receptores tipo I/II. Esto activa las proteínas JAK, que se fosforilan y, a su vez, fosforilan residuos de tirosina. Este paso activa a las proteínas STAT, permitiendo su fosforilación, dimerización y translocación al núcleo, donde inducen la transcripción de genes y la activación de la respuesta inmune.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 1. Sistema JAK/STAT y su relación con las diferentes citocinas

se presentan los componentes del sistema JAK/STAT y las citocinas que interactúan con ellos.

componente JAK	Citoquina relacionada	Componente STAT	Citoquina relacionada
JAK 1	IL-2R, IL-4R, IL-6, IL-7R, IL-9R, IL-10, IL-15R, IFN-A/B	STAT 1	Familia de IFN, IL-2, IL-6
JAK 2	IL3, IL5	STAT 2	IFN



JAK 3	IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R, IL-15R, IL-21R	STAT 3	IL-6, IL-10, IL-21、 IL-27
TYK2	IL-6, IL10, IFNA/B	STAT 4	IFN, IL12, IL23
		STAT5a, STAT5b	IL2, IL3, IL5
		STAT 6	IL-4, IL-13

IL: interleucina; **IFN:** interferón.

Fuente: elaboración propia, modificado de Hu et al. (10)

Como se mencionó previamente, la sepsis surge del desbalance entre inflamación y antiinflamación. En una primera fase se genera una respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), seguida de una respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS). En este contexto, la vía JAK/STAT adquiere relevancia, ya que puede activarse por ambos mecanismos. La respuesta tipo CARS estimula STAT3 (11), STAT6, JAK1 y JAK2 (6), promoviendo la liberación de IL-10. Esta interleucina suprime la fosforilación de STAT1 y activa STAT3, lo que limita la producción de factor de necrosis tumoral (TNF) e IL-6, contribuyendo a reducir el estado inflamatorio (12).

No obstante, el sistema también tiene implicaciones proinflamatorias. Una vez iniciada la cascada inflamatoria, diversas citocinas interactúan con la vía JAK/STAT, generando respuestas específicas. Se ha demostrado que, a las dos horas de iniciado el proceso, se libera JAK2 a nivel pulmonar, modulando el daño multiorgánico característico de la sepsis e incrementando la liberación de TNF- α e IL-6 (13), con lo cual se potencia la respuesta inmunitaria innata (14). Asimismo, la activación de JAK2 y STAT1 se asocia a la inducción de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) (15), vinculada con la vasodilatación propia del choque séptico. El dominio JAK2/STAT5 se relaciona con una mayor expresión de IL-6, una citocina clave en la respuesta proinflamatoria de la sepsis (16). De igual forma, se ha demostrado que la activación del complejo JAK3/STAT3 a nivel endotelial favorece la disfunción miocárdica al incrementar la lesión endotelial (17).

Las vías de señalización más relevantes en este proceso inflamatorio son STAT1, STAT4, TYK2 y JAK2, ya que inducen una mayor producción de citocinas proinflamatorias (18). El endotelio desempeña un papel central en la sepsis, pues desarrolla endotelopatía y altera sus funciones normales (19). Se ha descrito que JAK3 se expresa en el endotelio, fosforilando STAT3; una sobreexpresión de este mecanismo promueve la liberación de moléculas de adhesión endotelial como ICAM-1 y VCAM-1. Esto facilita la trans migración de leucocitos y plaquetas, incrementa la permeabilidad vascular y favorece la fuga capilar característica de la vasodilatación séptica (20,21).

Un concepto relativamente reciente es la relación entre sepsis, trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) y el sistema JAK/STAT. Se ha demostrado que la vía JAK1/STAT3 regula la formación de NETs (22), y que su estimulación



favorece la formación de microtrombos, un sello distintivo de la falla multiorgánica en la sepsis (23,24).

En la Figura 2 se esquematizan las consecuencias de la hiperestimulación del sistema JAK/STAT sobre el organismo.

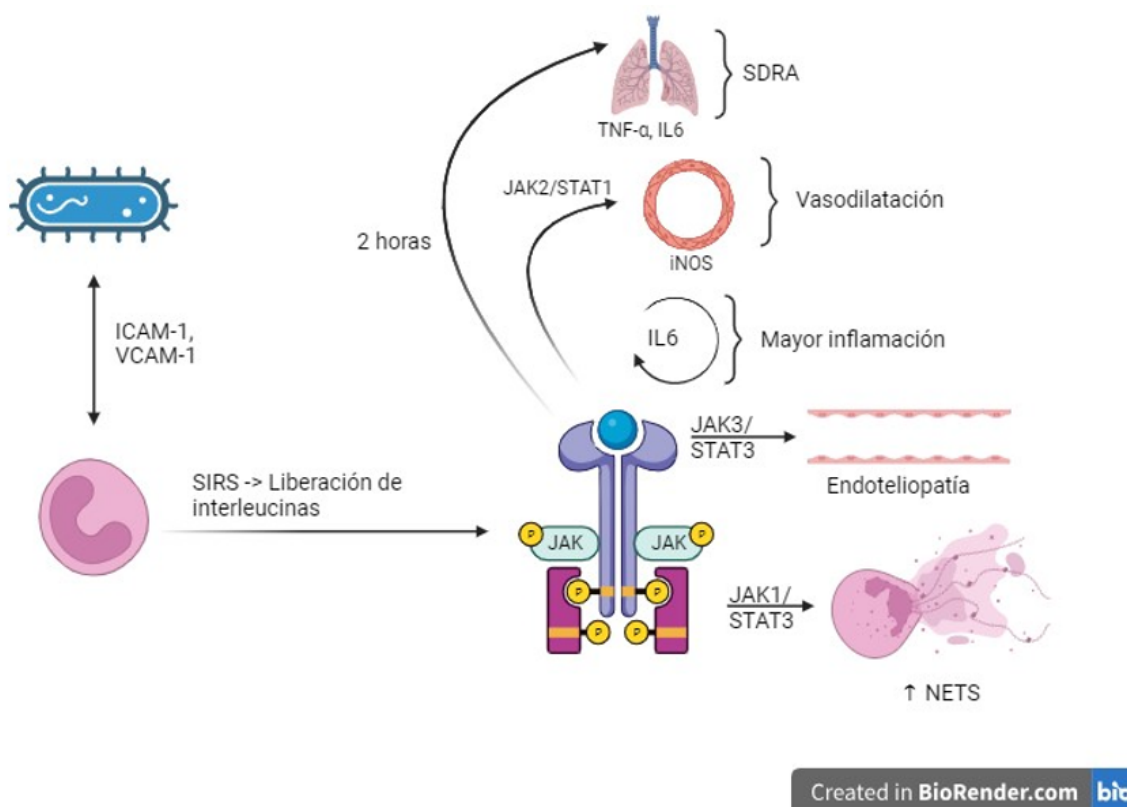


Figura 2. Efectos de la hiperestimulación del sistema JAK/STAT

Tras un proceso infeccioso, la activación de leucocitos mediante ICAM-1 y VCAM-1 inicia una respuesta inflamatoria caracterizada por la liberación de citocinas proinflamatorias. Al interactuar con la vía JAK/STAT, esta respuesta se amplifica, destacando la liberación de IL-6, que contribuye a la denominada “tormenta de citocinas”. Se ha observado que, a nivel pulmonar, la máxima concentración se alcanza a las dos horas, con un aumento de TNF- α e IL-6, lo cual, de no controlarse, favorece la progresión hacia el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).

La estimulación de JAK2/STAT1 incrementa la producción de iNOS, lo que favorece la vasodilatación. Asimismo, la sobreexpresión de JAK3/STAT3 y JAK1/STAT3 provoca mayor daño endotelial, incremento de la fuga capilar y liberación de NETs, perpetuando el estado hiperinflamatorio propio de la sepsis.

ICAM-1: molécula de adhesión intercelular-1; VCAM-1: molécula de adhesión de células vasculares; IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; iNOS: óxido nítrico sintasa inducible.

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 2. Tratamientos que bloquean el sistema JAK/STAT, sitio de acción y resultados**

Estudio	Fármaco	Sitio de acción	Resultado
Zhang et al., 2023 (25)	Tofacitinib	JAK-STAT1/STAT 3	En ratas con sepsis disminuyó la lesión pulmonar aguda (LPA).
Wu et al, 2018 (26)	Ulinastatin	JAK2/STAT 3	Redujo la progresión hacia LPA y los marcadores inflamatorios pulmonares.
Zhang et al, 2013 (27)	LXM-10	JAK2/STAT 3	Disminuyó la liberación de IL-6 y TNF- α
Peña et al, 2010 (28)	AG490	JAK2	En modelos animales bloqueó la formación de TNF y protegió frente a endotoxemia.
Xie et al, 2021 (29)	Piceatanol	JAK2/STAT3	Mejóro la función cardíaca previniendo apoptosis de miocitos y reduciendo la inflamación.
Jiang et al, 2022 (30)	1-Deoxynojirimycin	JAK2/STAT6	Disminuyó la inflamación cardíaca, mitigando el estrés oxidativo y la apoptosis.
Lee et al, 2012 (31)	Janex-1	JAK3	Redujo la expresión de ICAM-1 y TNF- α en modelos de endotoxemia

LPA: lesión pulmonar aguda; **TNF- α :** factor de necrosis tumoral alfa; **ICAM-1:** molécula de adhesión intercelular 1; **IL:** interleucina.

Fuente: elaboración propia a partir de las referencias citadas.

Con lo mencionado, resulta evidente comprender que aún no se desarrollan estudios en seres humanos; sin embargo, los resultados iniciales de fase II/III tienen resultados donde la respuesta inflamatoria y su acción sobre el organismo se ve atenuada.

CONCLUSIÓN

El sistema JAK/STAT parece ser un componente clave en la fisiopatología de esta entidad, modular su expresión podría mitigar la respuesta inflamatoria que se genera en tipo de pacientes, resulta interesante conocer que una sobreexpresión de este sistema puede implicar un incremento en el estado inflamatorio y exacerbar los fallos multiorgánicos en el paciente, de ahí nace la idea de bloquear este sistema, hasta el momento solo se cuenta con fármacos aprobados para enfermedades inmunológicas que cumplan este cometido, en el contexto del paciente crítico los trabajos de nivel II/III tienen resultados prometedores para mitigar las consecuencias de la sepsis, con base en nuestro trabajo se debe continuar investigando sobre estos inmunomoduladores ya que su potencial terapéutico apunta a ser muy amplio.



REFERENCIAS

1. Society of Critical Care. Critical Care Statistics. 2023.
2. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020 Jan;395(10219):200–11.
3. Chalupka AN, Talmor D. The economics of sepsis. *Crit Care Clin*. 2012 Jan;28(1):57–76, vi.
4. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801.
5. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2013 Aug 29;369(9):840–51.
6. Cai B, Cai J ping, Luo Y long, Chen C, Zhang S. The Specific Roles of JAK/STAT Signaling Pathway in Sepsis. *Inflammation*. 2015 Aug 13;38(4):1599–608.
7. Torres-Carpio DA, Lanas-Mendoza ES, Rueda-Barragán FE, Vélez Páez PA, Torres-Cabezas PR, Jara González FE, et al. Importancia de la ruta de señalización JAK/STAT en la sepsis. *ACTA MEDICA PERUANA*. 2022 Aug 13;39(2).
8. Krolewski JJ, Lee R, Eddy R, Shows TB, Dalla-Favera R. Identification and chromosomal mapping of new human tyrosine kinase genes. *Oncogene*. 1990 Mar;5(3):277–82.
9. Fu XY. A transcription factor with SH2 and SH3 domains is directly activated by an interferon α -induced cytoplasmic protein tyrosine kinase(s). *Cell*. 1992 Jul;70(2):323–35.
10. Hu X, li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Nov 26;6(1):402.
11. Mukherjee S, Allen RM, Lukacs NW, Kunkel SL, Carson WF. STAT3-Mediated IL-17 Production by Postseptic T Cells Exacerbates Viral Immunopathology of the Lung. *Shock*. 2012 Nov;38(5):515–23.
12. Clere-Jehl R, Mariotte A, Meziani F, Bahram S, Georgel P, Helms J. JAK–STAT Targeting Offers Novel Therapeutic Opportunities in Sepsis. *Trends Mol Med*. 2020 Nov;26(11):987–1002.
13. Hui L, Yao Y, Wang S, Yu Y, Dong N, Li H, et al. Inhibition of Janus Kinase 2 and Signal Transduction and Activator of Transcription 3 Protect Against Cecal Ligation and Puncture-Induced Multiple Organ Damage and



- Mortality. *Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care*. 2009 Mar;66(3):859–65.
14. Peña G, Cai B, Deitch EA, Ulloa L. JAK2 inhibition prevents innate immune responses and rescues animals from sepsis. *J Mol Med*. 2010 Aug 15;88(8):851–9.
 15. Dell’Albani P, Santangelo R, Torrisi L, Nicoletti VG, de Vellis J, Giuffrida Stella AM. JAK/STAT signaling pathway mediates cytokine-induced iNOS expression in primary astroglial cell cultures. *J Neurosci Res*. 2001 Sep 28;65(5):417–24.
 16. Kimura A, Naka T, Muta T, Takeuchi O, Akira S, Kawase I, et al. Suppressor of cytokine signaling-1 selectively inhibits LPS-induced IL-6 production by regulating JAK–STAT. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005 Nov 22;102(47):17089–94.
 17. Verbsky JW, Bach EA, Fang YF, Yang L, Randolph DA, Fields LE. Expression of Janus Kinase 3 in Human Endothelial and Other Non-lymphoid and Non-myeloid Cells. *Journal of Biological Chemistry*. 1996 Jun;271(24):13976–80.
 18. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK–STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs*. 2017 Apr 3;77(5):521–46.
 19. Vélez JL, Montalvo M, Aguayo S, Vélez PA, Velarde G, Jara González FE, et al. Glicocálix endotelial: relevancia clínica y enfoque traslacional. *Horizonte Médico (Lima)* [Internet]. 2019 Dec 30 [cited 2023 Mar 6];19(4):84–92. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2019000400012&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 20. Carey AJ, Tan CK, Ulett GC. Infection-induced IL-10 and JAK-STAT. *JAKSTAT*. 2012 Jul 20;1(3):159–67.
 21. Tomicic Flores V, Guerrero Peralta J. Endotelio y sepsis. *Med Intensiva*. 2005 Apr;29(3):142–50.
 22. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and Development of Janus Kinase (JAK) Inhibitors for Inflammatory Diseases. *J Med Chem*. 2014 Jun 26;57(12):5023–38.
 23. Seif F, Khoshmirsafa M, Aazami H, Mohsenzadegan M, Sedighi G, Bahar M. The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells. *Cell Communication and Signaling*. 2017 Dec 21;15(1):23.
 24. Wolach O, Sellar RS, Martinod K, Cherpokova D, McConkey M, Chappell RJ, et al. Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Sci Transl Med*. 2018 Apr 11;10(436).



25. Zhang X, Wang X, Sun L, Gao G, Li Y. Tofacitinib reduces acute lung injury and improves survival in a rat model of sepsis by inhibiting the JAK-STAT/NF- κ B pathway. *J Inflamm.* 2023 Feb 3;20(1):5.
26. Wu J, Yan X, Jin G. Ulinastatin protects rats from sepsis-induced acute lung injury by suppressing the JAK-STAT3 pathway. *J Cell Biochem.* 2019 Feb 22;120(2):2554–9.
27. Zhang W, Sun Q, Gao X, Jiang Y, Li R, Ye J. Anti-Inflammation of Spirocyclopiperazinium Salt Compound LXM-10 Targeting $\alpha 7$ nAChR and M4 mAChR and Inhibiting JAK2/STAT3 Pathway in Rats. *PLoS One.* 2013 Jun 28;8(6):e66895.
28. Peña G, Cai B, Deitch EA, Ulloa L. JAK2 inhibition prevents innate immune responses and rescues animals from sepsis. *J Mol Med.* 2010 Aug 15;88(8):851–9.
29. Xie L, Wu Y, Zhou C, Tan Z, Xu H, Chen G, et al. Piceatannol protects against sepsis-induced myocardial dysfunction via direct inhibition of JAK2. *Int Immunopharmacol.* 2021 Jul;96:107639.
30. Jiang L, Zhang L, Yang J, Shi H, Zhu H, Zhai M, et al. 1-Deoxynojirimycin attenuates septic cardiomyopathy by regulating oxidative stress, apoptosis, and inflammation via the JAK2/STAT6 signaling pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2022 Nov;155:113648.
31. Kang K. Janex-1, a JAK3 inhibitor, ameliorates tumor necrosis factor- α -induced expression of cell adhesion molecules and improves myocardial vascular permeability in endotoxemic mice. *Int J Mol Med.* 2012 Feb 16.





CAPÍTULO 3

Inhibidores del receptor de interleucina-6, mecanismos y aplicación terapéutica

Pablo Andrés Vélez Páez
Fernanda Elizabeth López Yépez

PUNTOS CLAVE

- La interleucina 6 (IL-6) es una citocina proinflamatoria prototípica, cuya activación desencadena una cascada inflamatoria exacerbada.
- La señalización de la IL-6 opera a través de tres vías: la clásica, la de transeñalización y la de transpresentación.
- La IL-6 desempeña un papel fundamental en la respuesta inmune innata. Por ello, la inhibición de su acción proinflamatoria, específicamente mediante el bloqueo de la transeñalización, podría ser clave en la evolución de la sepsis.
- Se ha demostrado que inhibir la señalización de la IL-6, ya sea bloqueando su receptor o a través de la vía JAK-STAT, reduce la mortalidad.
- La inhibición de la IL-6 con anticuerpos monoclonales como el tocilizumab redujo la mortalidad en pacientes críticos con COVID-19. Este resultado ha impulsado la investigación sobre su potencial eficacia en otras enfermedades infecciosas, como la sepsis.

RESUMEN

Las citocinas son moléculas de señalización cuya función principal es transmitir información a células específicas y órganos distantes. Entre ellas, la interleucina 6 (IL-6) se caracteriza por su potente acción proinflamatoria, mediada por la activación de vías como la JAK-STAT. Una respuesta exacerbada de IL-6 se asocia con un mal pronóstico, principalmente en patologías infecciosas. Dentro de sus funciones fisiológicas, destaca su capacidad para estimular los linfocitos B, promoviendo así la producción de anticuerpos. Sin embargo, la IL-6 posee una naturaleza dual, ya que también puede desempeñar un papel antiinflamatorio. Esta plasticidad funcional depende de procesos bioquímicos específicos que dirigen la señalización de la citocina hasta su transcripción nuclear. En el ámbito terapéutico, se han desarrollado fármacos orientados a bloquear esta vía en puntos estratégicos, con el objetivo de modular su función proinflamatoria y controlar estados infecciosos graves como la sepsis.

Palabras clave: Interleucina 6, JAK-STAT, linfocitos B, inflamación, antiinflamatorio, transcripción, sepsis.



ABSTRACT

Cytokines are signaling molecules whose main function is to transmit information to specific cells and distant organs. Among them, Interleukin 6 (IL-6) is characterized by its potent pro-inflammatory action, mediated by the activation of pathways such as JAK-STAT. An exacerbated IL-6 response is associated with a poor prognosis, particularly in infectious diseases. Among its physiological functions is a notable ability to stimulate B cells, thereby enhancing antibody production. However, IL-6 has a dual nature, as it can also play an anti-inflammatory role. This functional plasticity depends on specific biochemical processes that direct the cytokine's signaling cascade to its point of nuclear transcription. Therapeutically, drugs have been developed to block this pathway at strategic sites, with the aim of modulating its pro-inflammatory function and controlling severe infectious states such as sepsis.

Keywords: Interleukin 6, JAK-STAT, B cells, inflammation, anti-inflammatory, transcription, sepsis.

INTRODUCCIÓN

En el contexto de la enfermedad crítica, patologías como la sepsis o el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) de origen viral, presentan escenarios donde predomina una respuesta inflamatoria exacerbada. La deficiencia de mecanismos inmunomoduladores y de citocinas antiinflamatorias, como la interleucina 10 (IL-10), puede conducir a desenlaces fatales. (4)

Las citocinas son moléculas de señalización celular cuya función principal es regular la respuesta inmune. Su acción pleiotrópica, especialmente en la inmunidad innata, las ha convertido en un objeto de estudio de gran relevancia en los últimos años. (1)

Una de estas citocinas, identificada en la década de 1980 por su capacidad para estimular los linfocitos B y así potenciar la producción de anticuerpos, es la interleucina 6 (IL-6). Esta molécula pertenece a una familia de citocinas que lleva su nombre y que incluye a la interleucina 11 (IL-11), la interleucina 27 (IL-27), entre otras. (2, 3) Estructuralmente, la IL-6 está conformada por cuatro hélices alfa fusionadas mediante bucles. (4)

En condiciones de infección, inflamación o neoplasias, una gran variedad de células secretan IL-6. Su producción es el resultado de la activación de factores de transcripción clave, como el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B), el factor nuclear para IL-6 (NF-IL-6) y el factor-1 α inducible por hipoxia (HIF-1 α). Estos a su vez responden a estímulos de receptores tipo Toll, de la IL-1 o a cambios en el metabolismo celular. (1)

Es crucial destacar la naturaleza dual de la IL-6: aunque es conocida por su rol proinflamatorio, también ejerce efectos antiinflamatorios que son fundamentales para la inmunidad innata, la adaptativa y la correcta eliminación de patógenos. Por esta razón, cualquier estrategia terapéutica dirigida a inhibir



la acción proinflamatoria de esta interleucina debe considerar el riesgo de suprimir simultáneamente sus beneficiosos efectos antiinflamatorios. (5, 6, 7)

SEÑALIZACIÓN DE LA IL-6

La transducción de señales de la interleucina 6 (IL-6) se efectúa a través de tres vías principales, las cuales convergen en la activación de la ruta JAK-STAT, un blanco terapéutico clave.

1. **Señalización Clásica (Acción Antiinflamatoria):** Esta vía se activa cuando la IL-6 se une a su receptor de membrana (IL-6R), presente principalmente en hepatocitos, macrófagos y células T. Este complejo IL-6/IL-6R se asocia con alta afinidad a la glicoproteína 130 (gp130), una proteína de señalización ubicua. La IL-6 por sí sola no puede unirse a gp130; requiere obligatoriamente de su receptor IL-6R. Esta vía está predominantemente asociada con los efectos antiinflamatorios y regenerativos de la IL-6. (1)
2. **Transeñalización (Acción Proinflamatoria):** En estados infecciosos e inflamatorios, la IL-6 se une a una forma soluble de su receptor (sIL-6R). El sIL-6R se genera por la escisión del receptor de membrana por la enzima ADAM-17. El complejo IL-6/sIL-6R puede unirse directamente a la gp130 en la superficie de células que no expresan IL-6R, como las células endoteliales y del músculo liso. Esto amplifica masivamente la respuesta proinflamatoria, extendiendo la acción de la IL-6 a casi todos los tipos celulares del organismo. (1, 8)
3. **Transpresentación:** Esta es una variante de la transeñalización que ocurre en la sinapsis inmunológica. Una célula presentadora de antígeno (como una célula dendrítica) que expresa el complejo IL-6/IL-6R en su membrana, "presenta" la señal directamente a una célula T adyacente que posee gp130. Este contacto célula a célula permite una activación muy específica y dirigida. (1, 9)

INHIBIDORES DE LA SEÑALIZACIÓN DE LA IL-6

El principal regulador endógeno de la señalización de IL-6 es la forma soluble de la gp130 (sgp130), la cual actúa como un sistema de amortiguación al secuestrar y neutralizar el complejo proinflamatorio IL-6/sIL-6R. Sin embargo, en estados hiperinflamatorios como la sepsis meningocócica o el síndrome de liberación de citocinas, este mecanismo se ve sobrepasado debido a un aumento drástico (hasta 10 veces) en los niveles de sIL-6R. (1, 4, 10)

Cuando falla la regulación endógena, se recurre a la inhibición farmacológica, que puede lograrse a través de dos estrategias principales:

- **Bloqueo del Receptor:** Utiliza anticuerpos monoclonales dirigidos contra componentes del complejo de señalización. La inhibición específica de la IL-6, de su receptor IL-6R o de la gp130 es suficiente para bloquear completamente todas las vías de señalización. Esta estrategia es altamente selectiva.
- **Inhibición de la Vía JAK-STAT:** Consiste en el uso de moléculas pequeñas que bloquean las quinasas JAK. Aunque es un mecanismo viable y eficaz



para detener la señalización de la IL-6, carece de selectividad, ya que la vía JAK-STAT es utilizada por muchas otras citocinas. Por lo tanto, su inhibición puede tener efectos inmunosupresores más amplios. (4, 10)

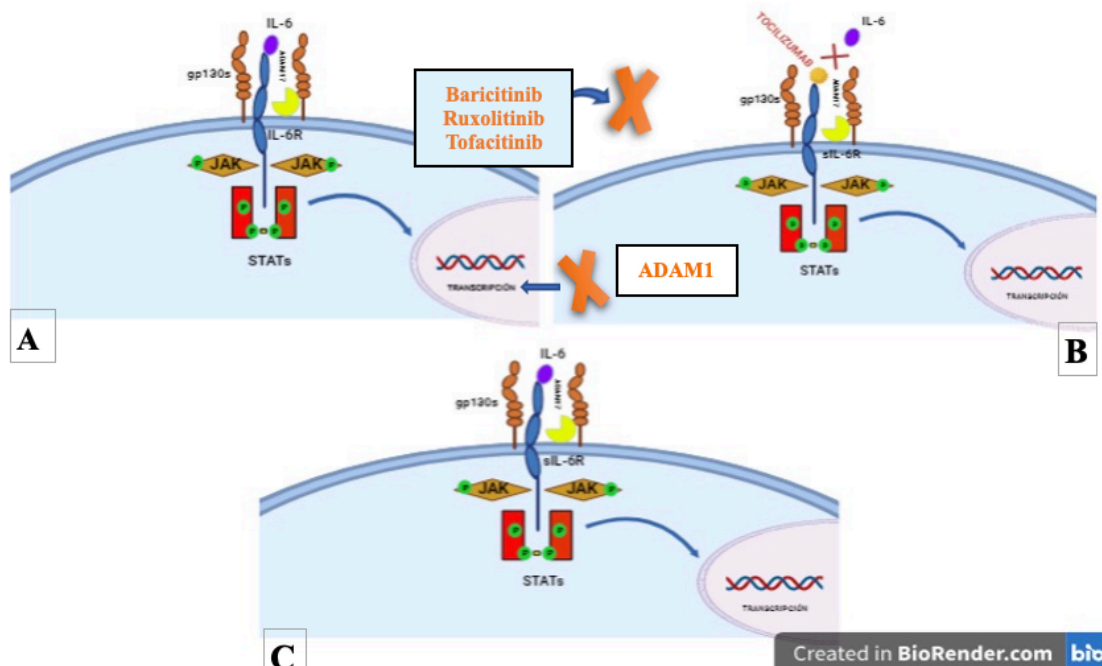


Figura 1. A: Señalización normal de IL-6. B: Inhibición del receptor de IL-6 por tocilizumab, bloqueo de la vía JAK-STATs por baricitinib, ruxolitinib y tofacitinib. C: Bloqueo de señalización de IL-6 por inhibición de ADAM17.

Fuente: Elaboración propia

Tabla 1. Anticuerpos monoclonales inhibidores de IL-6. Interleucina 6 (IL-6), receptor de interleucina 6 (IL-6R).

Anticuerpo monoclonal	Mecanismo de acción	Vía de administración	Aplicación terapéutica	Comentario
Tocilizumab	Inhibición de IL-6R	Subcutánea o intravenosa	Artritis reumatoide, enfermedad de Castleman, síndrome de liberación de citocinas. COVID-19 con hipoxia e inflamación sistémica	No discrimina entre señalización clásica o transeñalización, sino que bloquea toda la señalización de IL-6R
Situximab	Inhibe sitio 1 de la IL-6	Intravenosa	Enfermedad de Castleman multicéntrica idiopática	No discrimina entre señalización clásica o transeñalización, sino que bloquea toda la señalización de IL-6R



Sarilumab	Inhibición de IL-6R	Subcutánea	Artritis reumatoide	No discrimina entre señalización clásica o transeñalización, sino que bloquea toda la señalización de IL-6R
-----------	---------------------	------------	---------------------	---

Tomado de: (1) (7) (10)

Tabla 2. Inhibidores de moléculas pequeñas en la señalización de IL-6. Jano cinasas (JAK)

Inhibidores de moléculas pequeñas	Mecanismo de Acción	Vía de administración	Aplicación Terapéutica
Baricitinib	Inhibición de JAK1 y JAK2	Oral	Artritis reumatoide
Ruxolitinib	Inhibición de JAK1 y JAK2	Oral	Mielofibrosis y policitemia rubra vera
Tofacitinib	Inhibición de JAK1, JAK2 y JAK3	Oral	Artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, espondilitis anquilosante y enfermedad de Crohn

Fuente: (1) (10)

Tabla 3. Inhibidores de la señalización de IL-6 en estudio. Dominio metalopeptidasa 17.

Nombre	Mecanismo de Acción	Vía de administración	Aplicación Terapéutica	Inhibidores de moléculas pequeñas
Olamkicept sgp130Fc	Inhibición de trans señalización de IL-6	Intravenosa	Colitis ulcerosa (fase IIb)	Modelos animales sepsis, pancreatitis, curación de fracturas óseas e infarto de miocardio, tiene futuro prometedor.
A17pro	Inhibidor de ADAM 17	No se dispone de información	Cáncer asociado a la inflamación, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, sepsis, pancreatitis aguda, fibrosis renal y adenocarcinoma de pulmón	Mayor biodisponibilidad en comparación con olamkicept

Fuente: (1) (10)



Bloqueo de la Señalización de IL-6 en la Sepsis

La interleucina 6 (IL-6) desempeña un papel fundamental en la respuesta inmune innata. Por ello, la inhibición de su acción proinflamatoria, específicamente mediante el bloqueo de la vía de transeñalización, podría ser clave en el curso evolutivo de la sepsis (11, 12).

El uso de anticuerpos monoclonales como el tocilizumab para inhibir la IL-6 ya ha demostrado eficacia en la reducción de la mortalidad en pacientes críticos con COVID-19 (13). Inspirados por estos resultados, diversos estudios empíricos han buscado evaluar la eficacia de inhibir la respuesta proinflamatoria de esta citocina en el contexto de la sepsis.

Un estudio de aleatorización mendeliana, dirigido por Fergus W. Hamilton et al. (12), evaluó el efecto del bloqueo del receptor de IL-6 (IL-6R). Para ello, utilizaron polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) localizados en el gen de este receptor y sus cercanías, analizando sus efectos sobre la sepsis y otras infecciones. La evidencia sugiere que el efecto protector del bloqueo funcional de IL-6R se incrementa con la gravedad de la enfermedad, mostrando un potencial para reducir la mortalidad a corto plazo y los ingresos a la unidad de cuidados intensivos (UCI) en casos de sepsis e infección respiratoria. No obstante, los mismos datos también sugieren que este bloqueo podría aumentar la susceptibilidad a infecciones primarias. Los autores señalan que el tamaño reducido de la muestra pudo generar cierta imprecisión en los resultados; sin embargo, el estudio abre la puerta a nuevas investigaciones que refuercen los datos obtenidos.

En otro enfoque, Sufang Jiang et al. (14) llevaron a cabo un ensayo clínico con veinticinco pacientes (12 con sepsis y 13 sin ella). En el grupo con sepsis, observaron un aumento significativo de los niveles de IL-6 —hasta 30 veces su valor basal— 24 horas después del ingreso a la UCI. La fase preclínica de este estudio se realizó en modelos murinos (ratones), a los que se les indujo un estado séptico. Una hora antes o después de la inducción, los ratones fueron tratados con sgp130, un inhibidor selectivo de la transeñalización de IL-6. Los resultados fueron notables: el inhibidor mejoró la tasa de supervivencia y redujo la inflamación sistémica, el daño a la barrera hematoencefálica, el estrés oxidativo y el posterior deterioro cognitivo.

Conclusiones

- La IL-6 posee una naturaleza dual, con un comportamiento tanto proinflamatorio como antiinflamatorio. Por lo tanto, cualquier objetivo terapéutico enfocado en controlar su acción proinflamatoria debe considerar y evitar la supresión concomitante de sus efectos protectores.
- La señalización de la IL-6 utiliza preferentemente la vía JAK-STAT para la transducción de señales intracelulares. Esta vía se ha consolidado como un blanco terapéutico prioritario para desarrollar fármacos que inhiban eficazmente la acción de la IL-6.



- La inhibición de la IL-6 con anticuerpos monoclonales como el tocilizumab ha demostrado ser eficaz en la reducción de la mortalidad en pacientes críticos de COVID-19. Además, existen estudios prometedores que sugieren una eficacia similar en el tratamiento de la sepsis de diversos orígenes.

REFERENCIAS

1. McElvaney OJ, Curley GF, Rose-John S, McElvaney NG. Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2021;9(6):643–54. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00103-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00103-X)
2. Kang S, Narazaki M, Metwally H, Kishimoto T. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. *J Exp Med*. 2020;217(5):1–10.
3. Dinarello C a. Historical Review of Cytokines. *Eur J Immunol*. 2007;37(Suppl 1):S34–45.
4. Garbers C, Heink S, Korn T, Rose-John S. Interleukin-6: Designing specific therapeutics for a complex cytokine. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2018;17(6):395–412. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd.2018.45>
5. Voiriot G, Razazi K, Amsellem V, Tran Van Nhieu J, Abid S, Adnot S, et al. Interleukin-6 displays lung anti-inflammatory properties and exerts protective hemodynamic effects in a double-hit murine acute lung injury. *Respir Res*. 2017;18(1):1–14.
6. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res*. 2011;1813(5):878–88.
7. Rose-John S, Winthrop K, Calabrese L. The role of IL-6 in host defence against infections: Immunobiology and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(7):399–409.
8. Grebenciucova E, VanHaerents S. Interleukin 6: at the interface of human health and disease. *Front Immunol*. 2023;14(September):1–10.
9. Heink S, Yogev N, Garbers C, Herwerth M, Aly L, Gasperi C, et al. Trans-presentation of interleukin-6 by dendritic cells is required for priming pathogenic T H 17 cells. *Nat Immunol*. 2017;18(1):74–85.
10. Rose-John S, Jenkins BJ, Garbers C, Moll JM, Scheller J. Targeting IL-6 trans-signalling: past, present and future prospects. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(10):666–81.
11. Yamamoto R, Sasaki J, Shibusawa T, Nakada TA, Mayumi T, Takasu O, et al. Accuracy for Mortality Prediction With Additive Biomarkers Including Interleukin-6 in Critically Ill Patients: A Multicenter Prospective Observational Study. *Crit Care Explor*. 2021;3(4):E0387.



12. Hamilton FW, Thomas M, Arnold D, Palmer T, Moran E, Mentzer AJ, et al. Therapeutic potential of IL-6R blockade for the treatment of sepsis and sepsis-related death: A Mendelian randomisation: Pleasenotethatallinstancesof study }Mendeli. PLoS Med. 2023;20(1).
13. Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, Spiga F, et al. Association between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. JAMA - J Am Med Assoc. 2021;326(6):499–518.
14. Jiang S, Shi D, Bai L, Niu T, Kang R, Liu Y. Inhibition of interleukin-6 trans-signaling improves survival and prevents cognitive impairment in a mouse model of sepsis. Int Immunopharmacol [Internet]. 2023;119(April):110169. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110169>



CAPÍTULO 4

Bloqueadores TNF- α

Esteban Ochoa Robles

PUNTOS CLAVE

- El TNF- α desempeña un papel crucial en el componente inflamatorio tanto de enfermedades autoinmunes como en pacientes críticamente enfermos, y su desregulación puede contribuir directamente al desarrollo de un fallo multiorgánico.
- Como citocina ligada a la inmunidad innata, la inflamación y la apoptosis, el TNF- α activa diversas vías de señalización. Una desregulación en su función puede conducir a enfermedades autoinmunes o a una hiperinflamación exagerada en el contexto de la sepsis.
- Los estudios clínicos que evalúan el bloqueo del TNF- α en la sepsis han mostrado resultados variables; por ello, la administración simultánea de anticuerpos contra TNF- α e IL-6 podría considerarse una estrategia terapéutica adicional.

RESUMEN

El Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) es una citocina pleiotrópica fundamental en la respuesta inmunitaria. Sin embargo, su desregulación es un mediador clave en la fisiopatología de diversas enfermedades autoinmunes y contribuye de manera significativa al fallo orgánico en pacientes en estado crítico. Este contexto ha impulsado el desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en su inhibición, mediante fármacos como Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab y Golimumab.

Producido como una proteína trimérica que se une a los receptores TNF-R1 y TNF-R2, el TNF- α desencadena cascadas de señalización cruciales para la inmunidad innata, la inflamación y la apoptosis. En la sepsis, desempeña un papel patogénico central. No obstante, a pesar de resultados prometedores en modelos animales, la aplicación clínica de terapias antagonistas del TNF- α ha arrojado resultados inconsistentes en humanos. La investigación en modelos preclínicos sugiere que la administración simultánea de anticuerpos contra TNF- α e Interleucina 6 (IL-6) podría constituir una estrategia terapéutica combinada.

La discrepancia entre los resultados preclínicos y clínicos subraya la complejidad de la respuesta mediada por TNF- α en la sepsis, un proceso evolutivamente conservado donde el bloqueo de una única citocina puede resultar insuficiente o incluso perjudicial. Por ello, se postula que la inmunomodulación selectiva podría ser más beneficiosa que la inhibición general. La eficacia de los inhibidores de TNF- α en la sepsis continúa siendo un área de intensa investigación, lo que destaca la importancia de abordar los



múltiples factores que determinan la mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico.

Palabras clave: TNF- α , inhibidores de TNF- α , sepsis, respuesta inmune, inmunomodulación.

ABSTRACT

Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) is a pleiotropic cytokine essential for the immune response. However, its dysregulation is a key mediator in the pathophysiology of various autoimmune diseases and significantly contributes to organ failure in critically ill patients. This dual role has driven the development of therapeutic strategies based on its inhibition, utilizing drugs such as Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab, and Golimumab.

As a trimeric protein that binds to TNF-R1 and TNF-R2 receptors, TNF- α triggers signaling pathways crucial for innate immunity, inflammation, and apoptosis. It plays a central pathogenic role in sepsis, yet the clinical application of TNF- α antagonist therapies has yielded inconsistent outcomes in human trials, despite promising results in animal models. Preclinical research suggests that the simultaneous administration of antibodies against TNF- α and Interleukin-6 (IL-6) may offer a potential combination strategy.

This discrepancy between preclinical and clinical findings highlights the complexity of the TNF- α -mediated response in sepsis—an evolutionarily conserved process where blocking a single cytokine may be insufficient or even detrimental. Consequently, selective immunomodulation is postulated to be more beneficial than broad inhibition for certain septic patients. The efficacy of TNF- α inhibitors in sepsis remains an area of intense investigation, emphasizing the need to consider the multiple factors influencing mortality in patients with sepsis and septic shock.

Keywords: TNF- α , TNF- α inhibitors, sepsis, immune response, immunomodulation.

INTRODUCCIÓN

El Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) es una citocina proinflamatoria que desempeña un papel fundamental tanto en la fisiopatología de múltiples enfermedades autoinmunes como en la evolución del paciente en estado crítico. Descubierta en 1984 como un producto de monocitos y macrófagos activados, el TNF- α es una molécula con una función dual: mientras que es crucial para una respuesta inmunológica equilibrada, su producción excesiva o desregulada tiene consecuencias patológicas severas (1).

La potencia biológica del TNF- α reside en la expresión ubicua de sus receptores y en su capacidad para activar diversas vías de transducción de señales. Esto le permite modular la expresión de una vasta cantidad de genes que codifican para factores de crecimiento, otras citocinas, factores de transcripción y proteínas de fase aguda, coordinando así la respuesta de defensa del huésped frente a infecciones (2,3).



No obstante, esta misma capacidad mediadora puede ser perjudicial. Una producción alterada de TNF- α está directamente implicada en el desarrollo de enfermedades como la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal y la uveítis no infecciosa. En pacientes críticos, su sobreproducción es un motor central de la "tormenta de citocinas", un estado de hiperinflamación que conduce al fallo multiorgánico y aumenta la susceptibilidad a infecciones secundarias debido a una respuesta inmune disfuncional (3,4).

Dada su implicación patogénica, el TNF- α se ha consolidado como una diana terapéutica clave. Se han desarrollado fármacos biológicos diseñados para inhibir su acción, ya sea bloqueando la molécula soluble o su receptor. Entre estos se encuentran agentes bien establecidos como Infliximab, Etanercept y Adalimumab, así como otros de desarrollo más reciente como Golimumab y Certolizumab (3,5,6).

El presente capítulo tiene como objetivo revisar en detalle el impacto del TNF- α en la fisiopatología de la sepsis y evaluar la evidencia actual sobre el uso de sus inhibidores como estrategia terapéutica en este complejo escenario clínico.

DEFINICIÓN

El Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) es una citocina pleiotrópica que media procesos fundamentales de la inmunidad innata, la inflamación y la apoptosis, además de participar en la defensa del huésped mediante la inhibición de la tumorigénesis y la replicación viral (3).

Molecularmente, el TNF- α se sintetiza como una proteína transmembrana tipo II de 212 aminoácidos que forma homotrímeros. Su forma activa y soluble es liberada de la membrana celular mediante la escisión proteolítica por la enzima convertidora de TNF (TACE), también conocida como la metaloproteasa ADAM17. La señalización del TNF- α es mediada por dos receptores de membrana distintos: el receptor tipo 1 (TNF-R1 o CD120a) y el receptor tipo 2 (TNF-R2 o CD120b).

Existe una clara diferenciación funcional entre ambos receptores. El TNF-R1 presenta una expresión ubicua en la mayoría de los tejidos y, aunque participa en procesos homeostáticos como la proliferación y supervivencia celular, es el principal responsable de inducir las respuestas citotóxicas y proinflamatorias del TNF- α . Por el contrario, la expresión del TNF-R2 está mayoritariamente restringida a células del sistema inmunitario, donde modula respuestas biológicas más específicas.

La unión del ligando a estos receptores induce un cambio conformacional que desencadena la activación de al menos tres vías de señalización intracelular principales: la del factor nuclear kappa B (NF- κ B), la de las quinasas de proteínas activadas por mitógenos (MAPK) y la de la apoptosis o muerte celular programada (3,4,7). (Figura 1).

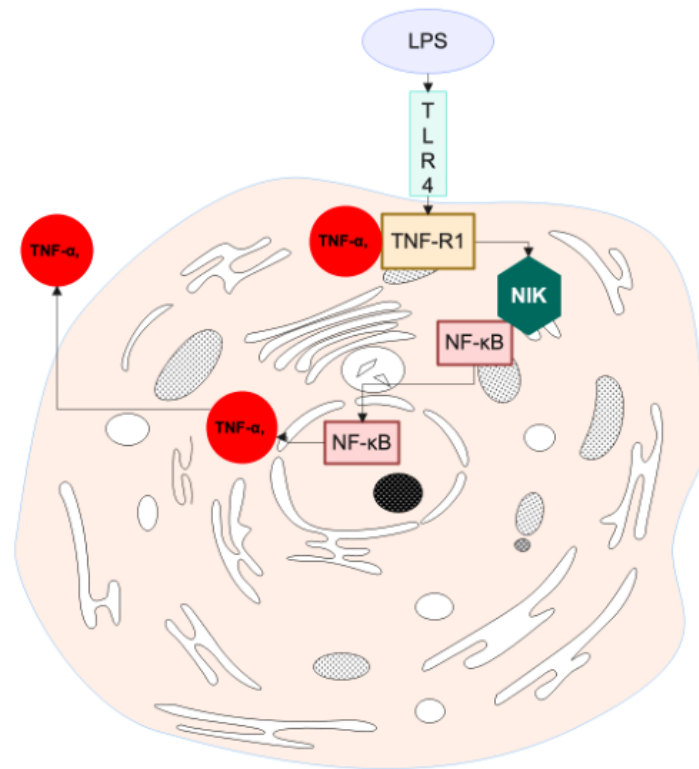


Figura 1. Vía de señalización del receptor tipo toll 4 (TLR4) que conduce a la producción de citoquinas proinflamatorias. El proceso se inicia cuando un estímulo externo, como el lipopolisacárido (LPS) proveniente de la pared bacteriana, se une a su receptor específico en la superficie celular, el TLR4. Esta unión desencadena una cascada de señalización intracelular que activa complejos de quinasas, los cuales a su vez fosforilan al inhibidor de NF-κB (IκB). La degradación de IκB libera al factor de transcripción NF-κB, permitiendo su traslocación al núcleo. Una vez en el núcleo, NF-κB se une a secuencias específicas de ADN y activa la transcripción de genes diana, lo que resulta en una mayor producción y secreción de citoquinas proinflamatorias como el TNF-α.

Adaptado de: Webster NR, Galley HF. Immunomodulation in the critically ill. Br J Anaesth.

Modificado por: Esteban Ochoa Robles y traducido al español.

Dado que el Factor de Necrosis Tumoral se encarga de regular múltiples funciones celulares, la gran capacidad que tiene de estimular la respuesta inmunitaria innata e inflamación en el huésped lo implica muy estrechamente en la patogénesis de la sepsis. Los productos bacterianos como el lipopolisacárido, peptidoglicano, constituyen potentes estimuladores para la liberación de TNF in vitro, motivo por el cual generan un aumento de las moléculas de adhesión en leucocitos, trombocitos, células epiteliales y endoteliales, además de activar vías trombóticas y fibrinolíticas en células endoteliales, estimular otras vías inflamatorias y generar la liberación de potentes vasodilatadores como el óxido nítrico (7,8).

PRINCIPALES INHIBIDORES DEL TNF-α

Los inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-α) son fármacos biológicos diseñados para neutralizar específicamente esta citocina proinflamatoria, que actúa como una diana terapéutica clave. Estos agentes son proteínas de ingeniería inmunológica, principalmente anticuerpos



monoclonales (mAbs), aunque también incluyen proteínas de fusión que funcionan como receptores señuelo.

El objetivo de esta terapia es ejercer un efecto inmunomodulador preciso. Al bloquear la actividad del TNF- α , se interrumpe la cascada inflamatoria y las vías de apoptosis que subyacen a la fisiopatología de diversas enfermedades autoinmunes y de estados hiperinflamatorios como la sepsis (3,9). (Figura 2).

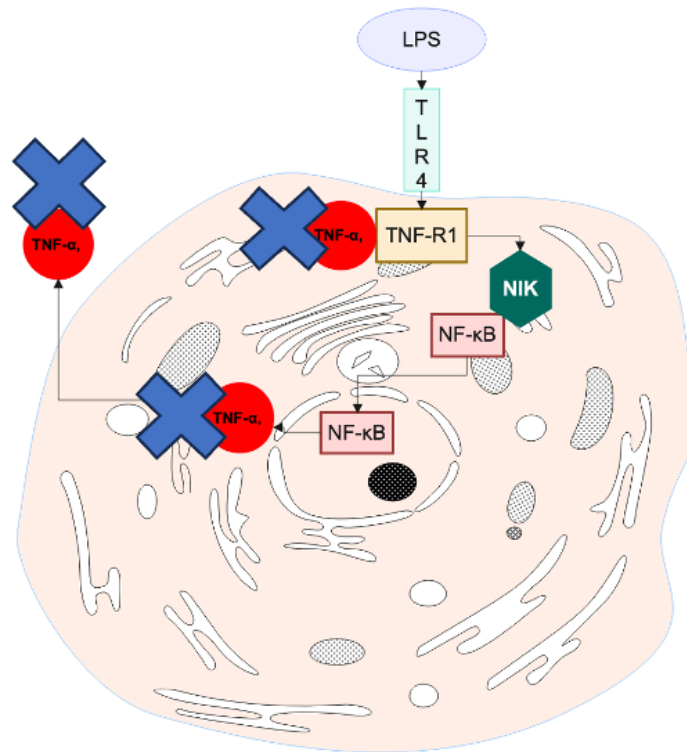


Figura 2. Mecanismos de acción de los inhibidores del TNF- α

Fuente: Adaptado de Webster & Galley (2009). Modificación y traducción por Esteban Ochoa Robles

INFLIXIMAB

Infliximab es un anticuerpo monoclonal (mAb) quimérico compuesto por una región variable de origen murino (ratón) y una región constante de inmunoglobulina G1 (IgG1) humana.

Su mecanismo de acción principal consiste en neutralizar tanto la forma soluble como la transmembrana del TNF- α , impidiendo su unión a los receptores TNF-R1 y TNF-R2. Adicionalmente, ejerce efectos biológicos complejos, como la inducción de apoptosis en células productoras de TNF- α y la inhibición de la producción de interferón gamma (IFN- γ), lo que potencia su efecto antiinflamatorio. A nivel celular, reduce la expresión de moléculas de adhesión endotelial —como ICAM-1 y VCAM-1— y modula el equilibrio entre las metaloproteinasas de matriz (MMPs) y sus inhibidores tisulares.

Con una vida media de 8 a 10 días, Infliximab fue aprobado inicialmente para la enfermedad de Crohn, y su uso se ha extendido posteriormente a la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica (1,3).



ETANERCEPT

Etanercept es una proteína de fusión dimérica. Está formada por la unión del dominio extracelular del receptor de TNF tipo 2 (TNF-R2) con el fragmento Fc de la inmunoglobulina G1 (IgG1) humana. Esta estructura funciona como un "receptor señuelo" que se une y neutraliza al TNF- α , bloqueando eficazmente su interacción con los receptores celulares.

Su acción farmacológica se traduce en un alivio de los síntomas y en la detención de la progresión de la enfermedad en diversas artropatías inflamatorias. A nivel molecular, se ha demostrado que modula genes proinflamatorios regulados por NF- κ B en patologías como la psoriasis en placas.

Presenta una vida media de 3 a 3.5 días tras su administración subcutánea. Este fármaco ha sido aprobado por la FDA para la artritis idiopática juvenil, la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante. Sin embargo, no ha demostrado una eficacia significativa en el tratamiento de la uveítis no infecciosa (1,3).

ADALIMUMAB

Posee una estructura idéntica a la inmunoglobulina G1 (IgG1) humana, por lo que genera un bloqueo directo del factor de necrosis tumoral (TNF). Su vida media es prolongada, de 10 a 13 días aproximadamente, y presenta una menor inmunogenicidad y mejor tolerancia que el infliximab. Gracias a estas características, se puede utilizar en el tratamiento de la enfermedad de Crohn y en pacientes que han desarrollado reacciones alérgicas al infliximab.

Además, su administración puede disminuir los niveles de TNF e interleucina 6 (IL-6) e inhibir la interleucina 17 (IL-17), entre otras funciones. Fue aprobado en 2022 por la FDA para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y uveítis no infecciosa (1,3).

CERTOLIZUMAB PEGOL

Es un anticuerpo monoclonal (Mab) que consta de un fragmento Fab pegilado y carece de la región Fc, por lo que no induce citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Debido a su pegilación, puede distribuirse más eficazmente en tejidos inflamados en comparación con el infliximab y el adalimumab.

Su vida media es de aproximadamente 15 días. Fue aprobado en 2018 para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil, la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante y la psoriasis en placas (1,3).

GOLIMUMAB

El golimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano y de alta especificidad para el TNF- α . Es considerablemente más potente que el adalimumab y el infliximab. Este fármaco bloquea la infiltración de leucocitos mediante la inhibición de la E-selectina, la molécula de adhesión intercelular 1



(ICAM-1) y la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), además de inhibir la secreción de otras citocinas proinflamatorias.

Este anticuerpo monoclonal fue aprobado en 2009 para el tratamiento de la artritis reumatoide en combinación con metotrexato. Asimismo, se utiliza en el tratamiento de la colitis ulcerosa, la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica (1,3).

TNF- α y sepsis

La sepsis representa una respuesta inmunológica desequilibrada en la cual el microorganismo causal ha superado la respuesta inmunitaria adecuada del huésped. Los mecanismos inmunológicos activados en defensa del organismo se tornan nocivos, caracterizándose por una inflamación excesiva y una supresión inmunológica concomitante (5).

La terapia inmunomoduladora en la sepsis se enfoca en regular e inhibir la hiperinflamación. Particularmente, las citocinas inflamatorias TNF- α e IL-1 β se consideraron durante mucho tiempo los principales efectores de la tormenta citoquímica en la sepsis temprana. Esta suposición se basó en modelos preclínicos, en los cuales se administraban dosis elevadas de bacterias o sus mediadores inflamatorios a animales. En estudios clínicos, se ha observado que el incremento de los niveles de TNF- α en pacientes con sepsis se asocia con una mayor mortalidad (10).

En este contexto, se evidenció que el bloqueo de TNF- α confería efectos protectores en modelos animales. Sin embargo, la administración de antagonistas de TNF- α y otras citocinas en humanos ha arrojado resultados decepcionantes. Esto ha llevado a concluir que los modelos experimentales de desafío no reproducen fielmente la fisiopatología de la sepsis humana (5,11).

Es importante considerar que las citocinas proinflamatorias no son los únicos factores implicados en la respuesta anómala de la sepsis. Los neutrófilos, por ejemplo, secretan proteasas, especies reactivas de oxígeno y liberan trampas extracelulares (NETs). Estos procesos contribuyen a la activación de la cascada de coagulación inducida por sepsis, favoreciendo un estado protrombótico que predomina en esta condición (5).

Algunas de las evidencias más relevantes que implican al TNF en la patogénesis de la sepsis provienen de modelos in vivo, en los cuales la administración de antagonistas selectivos de TNF incrementó la supervivencia y redujo el daño orgánico. Uno de los primeros agentes investigados fue un anticuerpo monoclonal contra TNF- α , que demostró ser muy eficaz en la prevención de la mortalidad por endotoxemia en un modelo de primates.

Sin embargo, los estudios posteriores en humanos no mostraron beneficios significativos en términos de mortalidad. El primer ensayo clínico, denominado NORASEPT, incluyó a 971 pacientes y no demostró diferencias en la mortalidad con el uso del anticuerpo monoclonal anti-TNF- α . No obstante, se observó una tendencia hacia una mejora en la supervivencia entre los pacientes en estado de choque, especialmente evidente al tercer día (12).



El estudio INTERSEPT, por su parte, reclutó únicamente a pacientes con choque séptico, alcanzando un total de 564 casos. Aunque nuevamente no se evidenciaron diferencias significativas en la mortalidad, sí se observó una tendencia hacia una reversión más rápida del estado de choque (13).

Una publicación del año 2014 sobre el uso del anticuerpo anti-TNF- α AZD9773 en 296 pacientes adultos mayores de 18 años, con diagnóstico de sepsis, sepsis grave y/o choque séptico, no demostró mejoría en la mortalidad a los 29 días, ni reducción en los días libres de ventilación mecánica o días libres de sepsis. No obstante, se observó una buena tolerancia a la administración del fármaco, además de una disminución considerable en los niveles circulantes de TNF- α (14).

Ese mismo año, se publicó un metanálisis que incluyó 17 estudios con un total de 8971 pacientes con sepsis grave (en estadios previos al choque séptico). Este análisis concluyó que la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales anti-TNF- α logró una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad a los 28 días (OR = 0,91; IC 95%: 0,83–0,99; $p = 0,04$) (15).

Más recientemente, en 2022, se publicó un ensayo en China en el que se evaluó el efecto de una proteína de fusión triple específica (TAL-6) compuesta por un anticuerpo anti-TNF- α , un anticuerpo contra el receptor de IL-6 y albúmina humana. Esta combinación mostró potentes efectos terapéuticos en un modelo animal de sepsis (ratones), sugiriendo que el bloqueo simultáneo de mediadores inflamatorios clave como TNF- α e IL-6 podría representar una estrategia terapéutica adicional a considerar en combinación con antibióticos durante el tratamiento clínico de la sepsis (16).

Es importante tener presente que la eficacia del tratamiento en sepsis se ha evaluado tradicionalmente en función de la supervivencia a los 28 días. Sin embargo, la mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico depende de múltiples factores, incluyendo la enfermedad subyacente, condiciones premórbidas, complicaciones asociadas, oportunidad y adecuación de la terapia instaurada, así como de las preferencias del paciente respecto al manejo del final de la vida. Por esta razón, solo una fracción del riesgo de muerte en estos pacientes puede modificarse mediante tratamientos específicos (5).

CONCLUSIONES

La respuesta biológica mediada por el TNF- α y otras citocinas involucradas en la sepsis constituye un proceso evolutivamente conservado, fundamental para la supervivencia frente a infecciones. El papel esencial del TNF- α en la defensa antimicrobiana ha sido ampliamente documentado en estudios preclínicos, especialmente en el contexto de infecciones del tracto urinario y neumonía, que representan las principales fuentes de sepsis a nivel mundial.

El proceso séptico involucra múltiples vías biológicas interconectadas y redundantes. Por ello, el bloqueo aislado de una sola de estas vías —como el TNF- α — puede resultar insuficiente o incluso contraproducente, afectando negativamente la supervivencia. Ante la falta de evidencia robusta que



respalde el uso de inhibidores de TNF- α en el manejo clínico de pacientes sépticos, y considerando que la respuesta antiinflamatoria ocurre en fases muy tempranas del proceso, podría hipotetizarse que algunos pacientes se beneficiarían más de una inmunoestimulación dirigida que de una inmunosupresión. Sin embargo, este enfoque excede el alcance del presente capítulo.

REFERENCIAS

1. Lis K, Kuzawińska O, Bałkowiec-Iskra E. Tumor necrosis factor inhibitors - state of knowledge. Arch Med Sci [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2024 Mar 19];10(6):1175–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25624856/>
2. Janssen M, Endeman H, Bos LDJ. Targeted immunomodulation: a primer for intensivists. Intensive Care Med [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Mar 19];49(4):462–4. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-023-07009-8>
3. Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. Int J Mol Sci [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Mar 19];22(5):1–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33800290/>
4. Qiu P, Cui X, Barochia A, Li Y, Natanson C, Eichacker PQ. The evolving experience with therapeutic TNF inhibition in sepsis: considering the potential influence of risk of death. Expert Opin Investig Drugs [Internet]. 2011 Nov [cited 2024 Mar 19];20(11):1555. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21555555/>
5. Vincent JL, van der Poll T, Marshall JC. The End of “One Size Fits All” Sepsis Therapies: Toward an Individualized Approach. Biomedicines [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2024 Mar 19];10(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36140361/>
6. Webster NR, Galley HF. Immunomodulation in the critically ill. Br J Anaesth [Internet]. 2009 [cited 2024 Mar 19];103(1):70–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19474216/>
7. Munro N. Immunology and Immunotherapy in Critical Care: An Overview. AACN Adv Crit Care [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 Mar 19];30(2):113–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31151943/>
8. Moore BA, Barnett JE. Oxford Clinical Psychology Military Psychologists ' Desk Reference. Case Studies in Clinical Psychological Science: Bridging the Gap from Science to Practice [Internet]. 2015 [cited 2024 Mar 19]; (August):1–7. Available from: https://www.researchgate.net/publication/301722685_Immunotherapy_in_critical_illness



9. van Ton AMP, Kox M, Abdo WF, Pickkers P. Precision Immunotherapy for Sepsis. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Sep 5 [cited 2024 Mar 19];9(SEP). Available from: [/pmc/articles/PMC6133985/](https://pmc/articles/PMC6133985/)
10. Gharamti AA, Samara O, Monzon A, Montalbano G, Scherger S, DeSanto K, et al. Proinflammatory cytokines levels in sepsis and healthy volunteers, and tumor necrosis factor-alpha associated sepsis mortality: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2024 Mar 19];158. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36044827/>
11. Beutler B, Milsark IW, Cerami AC. Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science* [Internet]. 1985 [cited 2024 Mar 19];229(4716):869–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3895437/>
12. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, Perl TM, Nasraway S, Levy H, et al. Efficacy and Safety of Monoclonal Antibody to Human Tumor Necrosis Factor α in Patients With Sepsis Syndrome: A Randomized, Controlled, Double-blind, Multicenter Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 1995 Mar 22 [cited 2024 Mar 19];273(12):934–41. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/387619>
13. Cohen J, Carlet J. INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis. International Sepsis Trial Study Group. *Crit Care Med* [Internet]. 1996 [cited 2024 Mar 19];24(9):1431–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8797612/>
14. Bernard GR, Francois B, Mira JP, Vincent JL, Dellinger RP, Russell JA, et al. Evaluating the efficacy and safety of two doses of the polyclonal anti-tumor necrosis factor- α fragment antibody AZD9773 in adult patients with severe sepsis and/or septic shock: randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb study*. *Crit Care Med* [Internet]. 2014 Mar [cited 2024 Mar 19];42(3):504–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24335445/>
15. Lv S, Han M, Yi R, Kwon S, Dai C, Wang R. Anti-TNF- α therapy for patients with sepsis: a systematic meta-analysis. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2014 [cited 2024 Mar 19];68(4):520–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24548627/>
16. Chen X, Tan S, Yan M, Nie K, Zheng Q, Wang Y, et al. The Therapeutic Effect of an Anti-TNF- α /HSA/IL-6R Triple-Specific Fusion Protein Under Experimental Septic Conditions. *Inflammation* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Mar 19];45(2):919. Available from: [/pmc/articles/PMC8776363/](https://pmc/articles/PMC8776363/)



CAPÍTULO 5

Inhibidores del receptor de IL-1

Glenda de Fátima Jiménez Alulima

PUNTOS CLAVE

- La interleucina 1 (IL-1) forma parte tanto de la inmunidad innata, responsable de la inflamación necesaria para la defensa inespecífica del huésped, como de la inmunidad adquirida, donde actúa como adyuvante para las células T y B, contribuyendo de manera específica a la defensa del organismo.
- Las terapias biológicas aprobadas dirigidas contra IL-1, que bloquean la activación del receptor IL-1R —tales como anakinra, rilonacept y canakinumab—, ofrecen un equilibrio entre la mejora de la inmunidad innata y el control de la inflamación desregulada.

RESUMEN

La interleucina 1 (IL-1) es una citocina proinflamatoria que, al unirse a su receptor (IL-1R), actúa como mediador clave de la inflamación. Su desregulación se asocia con diversas patologías. La inmunomodulación dirigida contra IL-1, mediante antagonistas del receptor, receptores señuelo o inhibidores de su vía de señalización, permite restaurar el equilibrio de la inmunidad innata.

Hasta la fecha, se han aprobado tres agentes terapéuticos dirigidos a IL-1: el antagonista del receptor de IL-1 anakinra, el receptor señuelo soluble rilonacept y el anticuerpo monoclonal neutralizante anti-IL-1 β canakinumab. Estos fármacos han sido evaluados en múltiples patologías, mostrando resultados clínicos favorables.

En el presente capítulo se revisa el papel de la IL-1 en la respuesta inflamatoria, su implicación en las enfermedades del paciente crítico, así como las estrategias terapéuticas basadas en su inmunomodulación.

Palabras clave: inflamación, interleucina 1, antagonistas del receptor de IL-1

ABSTRACT

Interleukin-1 (IL-1) is a proinflammatory cytokine that, upon binding to its receptor (IL-1R), acts as a key mediator of inflammation. Its dysregulation is associated with various pathological conditions. Immunomodulation of IL-1 through receptor antagonists, decoy receptors, or signaling inhibitors helps restore the balance of innate immunity.

To date, three IL-1-targeting agents have been approved: the IL-1 receptor antagonist anakinra, the soluble decoy receptor rilonacept, and the neutralizing



anti-IL-1 β monoclonal antibody canakinumab. These therapies have been evaluated in a range of diseases, yielding favorable outcomes.

This chapter reviews the role of IL-1 in the inflammatory response, its relevance in critically ill patients, and therapeutic approaches based on its immunomodulation.

Keywords: inflammation, interleukin-1, IL-1 receptor antagonists

INTRODUCCIÓN

La interleucina 1 (IL-1) fue la primera interleucina descrita, y actúa como una citocina proinflamatoria que fortalece la respuesta inmunitaria de primera línea, tanto innata como adaptativa, desempeñando un papel crucial en el mantenimiento del equilibrio homeostático. No obstante, en diversas condiciones patológicas —como la sepsis, sepsis grave y choque séptico—, su producción exagerada puede manifestarse clínicamente como inestabilidad hemodinámica, alteraciones metabólicas o fallo multiorgánico (1,2).

Históricamente, la IL-1 fue estudiada bajo diferentes denominaciones: hematopoyetina 1, pirógeno endógeno y mediador endógeno leucocitario, en el contexto de la investigación sobre fiebre, activación linfocitaria y hematopoyesis. Su denominación definitiva como IL-1 se estableció en la década de 1980, cuando se identificaron tres miembros principales de su familia: IL-1 α , IL-1 β y el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1Ra) (3).

Para ejercer su acción biológica, la IL-1 se une al complejo del receptor de IL-1 (IL-1R), compuesto por IL-1R1 y la proteína accesoria IL-1R3. Esta unión activa una cascada de señalización intracelular que culmina en una respuesta inflamatoria. El IL-1Ra es un antagonista natural glicosilado que se une al IL-1R1 y bloquea la interacción de este receptor con IL-1 α e IL-1 β , inhibiendo así su acción proinflamatoria (3).

El bloqueo terapéutico de la IL-1 y su receptor mediante productos biológicos —como anticuerpos monoclonales (mAb) o proteínas receptoras recombinantes fusionadas a fragmentos de inmunoglobulina G humana (IgG)— ha sido aprobado para el tratamiento de diversos trastornos mediados por el sistema inmunológico, particularmente en enfermedades autoinflamatorias (4).

En el presente capítulo se revisarán las generalidades de la IL-1, su mecanismo de acción, su impacto sobre diferentes tipos celulares y los enfoques terapéuticos basados en su inhibición, con énfasis en su relevancia en las enfermedades del paciente crítico.

INTERLEUQUINA-1 (IL-1)

La interleuquina 1 forma parte de los principales componentes de la inmunidad innata. Su estudio se remonta a mediados del siglo XX, cuando se intentaba comprender la génesis de la fiebre, la inflamación y la infección, estableciéndose como una proteína que actúa como pirógeno endógeno y media la comunicación entre leucocitos. Cronológicamente, su denominación ha evolucionado desde 1943, cuando fue descrita por primera vez como



"pirexina"; en 1970 se le denominó "pirógeno leucocítico" y, finalmente, en 1980 recibió los nombres de IL-1 α e IL-1 β tras su purificación y clonación (5,6).

Además de su papel en la inmunidad innata —responsable de la inflamación necesaria para la defensa inespecífica del huésped, con el consecuente aumento de la temperatura central, la infiltración de glóbulos blancos y la destrucción de bacterias—, la IL-1 participa también en la inmunidad adquirida. Contribuye específicamente a la defensa del huésped al actuar como adyuvante para las células T y B (7).

La IL-1 β es producida por células hematopoyéticas como los monocitos sanguíneos, los macrófagos tisulares, las células dendríticas de la piel y la microglía cerebral. Por su parte, el precursor de IL-1 α se encuentra presente en las capas epiteliales de todo el tracto gastrointestinal, pulmón, hígado, riñón, así como en células endoteliales y astrocitos (8).

Habitualmente, se reconocen dos tipos de interleuquina: IL-1 α e IL-1 β , cada una con un peso molecular entre 31 y 33 kDa. No obstante, la familia de estas citocinas es mucho más amplia, ya que incluye tres tipos de ligandos: siete con actividad agonista (IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ), tres con actividad antagonista (IL-1Ra, IL-36Ra, IL-38) y una citocina antiinflamatoria (IL-37) (9).

RECEPTORES DE IL-1

Los receptores de IL-1 (IL-1R) forman parte de la superfamilia de receptores IL-1/Toll-Like (TLR), los cuales participan en la respuesta inmune innata y en la inflamación. Todos los receptores de esta superfamilia comparten secuencias similares en sus regiones citosólicas. Esta región se conoce como **dominio TIR** (Receptor Toll/Interleuquina-1), el cual constituye un módulo de interacción proteica presente en proteínas transmembranales y citosólicas involucradas en la inmunidad innata (10).

Se han identificado diez tipos de receptores pertenecientes a la familia IL-1R:

- IL-1R1 (IL-1RI)
- IL-1R2 (IL-1RII)
- IL-1R3 (IL-1RAcP)
- IL-1R4 (ST2)
- IL-1R5 (IL-18R α)
- IL-1R6 (IL-1Rp2, IL-36R)
- IL-1R7 (IL-18R β)
- IL-1R8 (TIR8, también conocido como SIGIRR)
- IL-1R9 (TIGIRR-2)
- IL-1R10 (TIGIRR-1) (11)

De estos receptores, seis cadenas conforman cuatro complejos de señalización, mientras que otros actúan como receptores señuelo (IL-1R2,



IL-18BP) y reguladores negativos (TIR8 o SIGIRR, IL-1RAcPb). La regulación estricta mediante antagonistas de receptores, receptores señuelo e inhibidores de señalización proporciona un equilibrio crucial entre el fortalecimiento de la inmunidad innata y la prevención de una inflamación descontrolada (9).

Tabla 1 Funciones principales de los miembros de la familia de IL-1

Citocina	Nombre alternativo	Receptor	Correceptor	Nomenclatura propuesta		Actividad
				Receptor	Correceptor	
IL-1 α	IL-F1	IL-1R1 IL-1R2	IL-1RAcP		IL-1R3	Alarmina, inflamación, respuestas de las células Th17.
IL-1 β	IL-1F2	IL-1R1 IL-1R2	IL-1RAcP		IL-1R3	Resistencia a los antimicrobianos, inflamación, respuestas de las células Th17.
IL-1Ra	IL-1F3	IL-1R1				Inhibición de la inflamación
IL-18	IL-1F4	IL-18R α	IL-18R β	IL-1R5	IL-1R7	Inflamación, respuestas de las células Th1.
IL-33	IL-1F11	ST2	IL-1RAcP	IL-1R4	IL-1R3	Inflamación, respuestas de las células Th2.
IL-36 α	IL-1F6	IL-1Rrp2 (IL-36R)	IL-1RAcP	IL-1R6	IL-1R3	Inflamación de la piel y los pulmones.
IL-36 β	IL-1F7	IL-1Rrp2 (IL-36R)	IL-1RAcP	IL-1R6	IL-1R3	
IL-36 γ	IL-1F8	IL-1Rrp2 (IL-36R)	IL-1RAcP	IL-1R6	IL-1R3	
IL-36Ra	IL-1F5	IL-1Rrp2 (IL-36R)		IL-1R6		Inhibición de la inflamación



IL-37	IL-1F7	IL-18R α				Inhibición de la inflamación
IL-38	IL-1F10	IL-1Rrp2 (IL-36R)				Inhibición de la inflamación
		TIR8 (SIGIRR)		IL-1R8		Inhibición de la inflamación
		TIGIRR-1 (IL1RAP L2)		IL-1R9		No conocida
		TIGIRR-2		IL-1R10		No conocida
		IL-1R1	IL-1RAcP _b		IL-1R3b	Inhibición de la inflamación

(Traducción adaptada de: Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. Immunity. 2013)

MECANISMO DE INFLAMACIÓN MEDIADA POR IL-1 Y OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

Tanto la expresión como la liberación y las consecuencias funcionales de IL-1 β e IL-1 α están entrecruzadas y se encuentran finamente reguladas en distintos niveles.

Liberación de IL-1

Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y los patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) estimulan la activación del inflamasoma, un complejo intracelular formado por múltiples proteínas, como NLRP4, NLRP1, pirina y NLRP3. La activación del inflamasoma conduce a la activación de las enzimas caspasa 1, 4 y 5, así como de otras proteasas, las cuales escinden y activan las formas precursoras de IL-1 β e IL-1 α .

Adicionalmente, existen vías no inflamatorias que pueden activar la caspasa 8, contribuyendo también a la maduración de estas citocinas.

Una vez activadas, IL-1 β e IL-1 α son liberadas de la célula mediante procesos líticos mediados por gasdermina E, formación de poros a través de gasdermina D y mecanismos de piroptosis. También se ha descrito la participación de la pseudoquinasa MLKL (quinasa similar al dominio de quinasa de linaje mixto) en esta liberación citolítica (8).

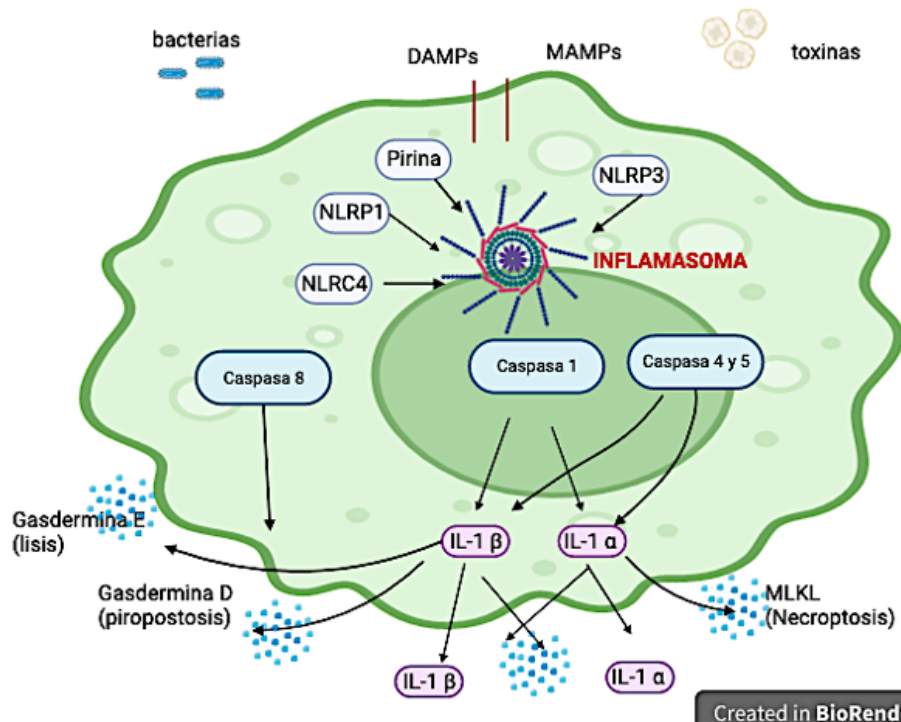


Figura 1. Liberación de IL-1

Fuente: Broderick L, Hoffman HM. IL-1 y enfermedad autoinflamatoria: biología, patogénesis y orientación terapéutica.

Abreviaturas:

- *DAMPs: Patrones moleculares asociados a daño*
- *PAMPs: Patrones moleculares asociados a patógenos*
- *NLRP: Receptor tipo NOD que contiene dominio de pirina*
- *NLRC: Receptor tipo NOD con dominio CARD*
- *MLKL: Pseudoquinasa similar al dominio de quinasa de linaje mixto*

ACTIVACIÓN DE LOS RECEPTORES DE IL-1

Después de ser liberadas, tanto IL-1 β como IL-1 α pueden unirse y activar IL-1R1 en células cercanas. Esta unión requiere un correceptor anclado a la membrana, correspondiente a la proteína accesoria del receptor de IL-1 (IL-1RAcP), formando así un complejo trimolecular: IL-1/IL-1R1/IL-1RAcP (12).

Una vez ensamblado, este complejo inicia un proceso de señalización intracelular dependiente de quinasas, mediado por la proteína adaptadora MyD88 (respuesta primaria de diferenciación mieloide 88). Esta vía activa una serie de eventos intracelulares que involucran a IRAK4, MK2 y NF- κ B, desencadenando un circuito de retroalimentación autoinflamatoria positiva, así como el reclutamiento de neutrófilos y otras células inflamatorias (12).

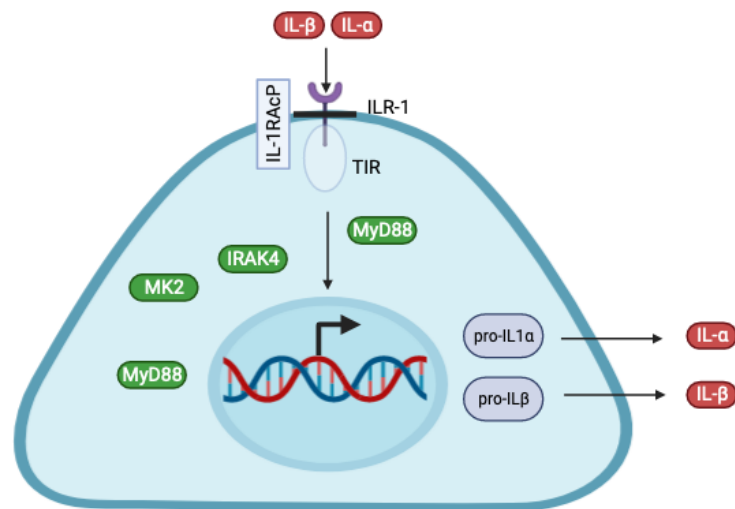


Figura 2. Activación de los receptores de IL-1

Fuente: Broderick L, Hoffman HM. IL-1 y enfermedad autoinflamatoria: biología, patogénesis y orientación terapéutica.

Abreviaturas:

- IL-1R1: Receptor de interleucina 1
- IL-1RAcP: Proteína accesoria del receptor de IL-1
- TIR: Dominio del receptor Toll/interleucina-1
- IRAK4: Quinasa asociada al receptor de IL-1 tipo 4
- MK2: Proteína quinasa activada por mitógenos 2
- MyD88: Respuesta primaria de diferenciación mieloide 88

Nota: Las terapias biológicas aprobadas dirigidas contra IL-1 tienen como objetivo prevenir la activación del receptor IL-1R1. Adicionalmente, múltiples fármacos en diversas fases de investigación se enfocan en los componentes del inflamasoma y en las vías de señalización tanto ascendentes como descendentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La interleucina-1 (IL-1) es una citocina que reduce los umbrales del dolor y promueve el daño tisular. Entre sus manifestaciones clínicas se destacan la autoinflamación, la fiebre, y la inflamación sistémica y/o tisular, ya sea de forma episódica o crónica. Esta citocina afecta prácticamente a todas las células y órganos del organismo, y constituye un mediador clave en múltiples enfermedades degenerativas, con predilección por la piel, el sistema musculoesquelético, las membranas serosas (pleura y peritoneo), el sistema nervioso central (SNC) y la conjuntiva (6,8).

En el contexto de sepsis grave y shock séptico, se liberan grandes cantidades de IL-1, lo que desencadena una inflamación descontrolada y lesión tisular significativa. Por esta razón, IL-1 se considera un marcador temprano de sepsis, con potencial utilidad como biomarcador pronóstico para identificar a pacientes con mayor riesgo de desenlace desfavorable. La producción exagerada de IL-1 se asocia directamente con hipotensión, shock, falla



multiorgánica, discrasias hematológicas y muerte en pacientes con sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y shock séptico (1,13).

El precursor de IL-1 α se libera tras la necrosis celular, fenómeno común en enfermedades isquémicas que afectan a pacientes críticos, tales como el infarto agudo de miocardio (IAM), el accidente cerebrovascular (ACV), la insuficiencia renal y la necrosis tumoral. En estos casos, IL-1 α actúa como una "alarmina", iniciando rápidamente una cascada inflamatoria de citocinas y quimiocinas, lo que explica la inflamación estéril característica de las primeras horas posteriores a un evento isquémico (14,15).

Asimismo, se ha identificado que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-1 beta (IL-1 β) participan en la patogénesis de la disfunción miocárdica observada en procesos como la lesión por isquemia-reperfusión, la sepsis, la insuficiencia cardíaca crónica, la miocarditis viral y el rechazo de aloinjertos cardíacos (16).

En conjunto, IL-1 es un mediador clave en múltiples condiciones autoinflamatorias, autoinmunes, infecciosas y degenerativas, con efectos amplios sobre la mayoría de células y órganos del cuerpo humano (11).

Tabla 2. Efectos de la IL-1.

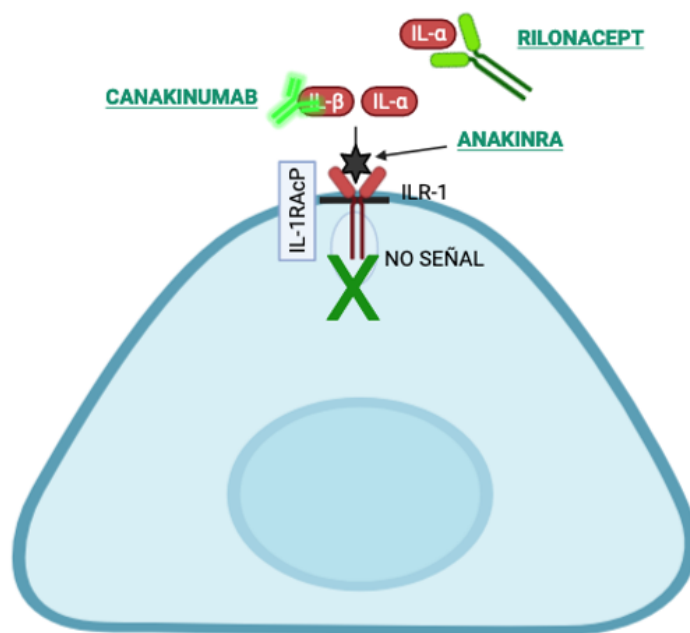
Sistemas y órganos	Efectos
Sistema nervioso central	Provoca fiebre y activa el eje hipotálamo–pituitario–suprarrenal (HPS).
Células endoteliales	Induce moléculas de adhesión y quimiocinas, condicionando la amplificación del reclutamiento de leucocitos y una resistencia innata frente a la infección.
Hígado	Amplifica la resistencia innata mediada por el brazo humoral de la inmunidad innata. Contribuye a la regulación del daño tisular.
Neutrófilos y Monocitos	Prolonga su vida útil y estimula su función efectora.
Células linfoides innatas y adaptativas	Organiza su diferenciación y función.

Efectos de la IL-1 sobre sistemas y órganos

Elaborado por la autora. Fuente: Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. La familia de interleucina-1: regreso al futuro. Inmunidad. 2013. (11)

AGENTES FARMACOLÓGICOS INHIBIDORES DE IL-1

Actualmente existen tres fármacos aprobados que disminuyen la actividad de IL-1 α y/o IL-1 β : anakinra, rilonacept y canakinumab. Además, otros agentes se encuentran en diversas fases de ensayos clínicos.



Created in BioRender.com bio

Figura 3. Inhibidores de IL-1

Fuente: Broderick L, Hoffman HM. IL-1 y enfermedad autoinflamatoria: biología, patogénesis y orientación terapéutica.

ANAKINRA

Es la primera terapia dirigida a IL-1 aprobada; funciona como un antagonista recombinante del receptor de IL-1 (IL-1Ra), con una vida media de 4–6 horas. Es un inmunomodulador seguro, que puede utilizarse en pacientes refractarios al tratamiento con glucocorticoides. (17)

La anakinra se une a IL-1R1 y previene competitivamente la asociación de IL-1α e IL-1β con IL-1R1. Aunque su uso está aprobado para tratar la artritis reumatoide y el síndrome periódico asociado a criopirina (CAPS), anakinra se emplea en el tratamiento de diversas enfermedades, tanto comunes —como la artritis reumatoide, la gota y la pericarditis idiopática— como en enfermedades raras y hereditarias. (18)

Una de las patologías más conocidas en las que se implica la disregulación de la respuesta inmune con aumento de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-2, IL-6, IL-7 o TNF alfa) es la infección por SARS-CoV-2. El ensayo SAVE MORE demostró que el uso temprano de anakinra, en dosis de 100 mg cada 8 horas o cada 6 horas —según el peso del paciente, mayor o menor de 75 kg— disminuyó la mortalidad a los 28 días ($p = 0,0437$). (19)

En patologías cardíacas, se ha observado que la administración diaria de 100 mg de anakinra durante 14 días en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) reduce los niveles de proteína C reactiva (PCR), lo cual mejora la función cardíaca y, a su vez, disminuye la incidencia de insuficiencia cardíaca. Esto se ha demostrado en los estudios VCU-ART y VCU-ART2. En el caso de la



pericarditis, el uso de anakinra reduce el dolor, la necesidad de glucocorticoides y las recurrencias de la enfermedad. (20)(22)

En la sepsis, ante el fracaso de los antibióticos y del control de la fuente, surge la necesidad de terapias inmunomoduladoras complementarias en aquellos pacientes con un patrón proinflamatorio dominante de disfunción orgánica, que se asemeja al síndrome de activación de macrófagos (MAS), en donde el incremento de IL-1 β desempeña un papel importante. (23)

Un ensayo aleatorizado de fase III sobre antagonistas del receptor de interleucina-1 en sepsis grave, publicado en 1997, reportó que la infusión intravenosa continua del fármaco durante 72 horas no logró una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad, en comparación con la terapia estándar. (24)

Sin embargo, Shakoory et al. evidenciaron que el antagonista del receptor de interleucina-1 es efectivo en el síndrome de activación de macrófagos (MAS) y, fundamentados en su semejanza con la sepsis grave, establecieron la hipótesis de que este fármaco podría mejorar los resultados en pacientes con sepsis que presentan disfunción hepatoiliar (DHB) y coagulación intravascular diseminada (CID). De esta manera, realizaron un análisis de subgrupos del ensayo de 1997, en el cual evidenciaron que el bloqueo del receptor de IL-1 se asoció con una mejora significativa en la supervivencia de los pacientes con sepsis y CID/DHB concurrentes. (25)

En el ensayo PROVIDE, se utilizaron 200 mg de anakinra cada 8 horas durante 7 días en pacientes con shock séptico más signos de laboratorio de hiperinflamación fulminante o inmunoparálisis. En este estudio se demostró que no hubo diferencias significativas en la supervivencia a los 28 días; sin embargo, se observó una disminución significativa en la gravedad de la inflamación. No es un estudio concluyente, debido a su interrupción por falta de inscripción de pacientes. (26)

Con respecto al sistema nervioso central, anakinra tiene la capacidad de ingresar al cerebro, por lo que se ha utilizado para suprimir la inflamación en pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular. Asimismo, la administración de anakinra a razón de 3,8–5 mg/kg por día en el síndrome de epilepsia relacionada con infección febril (FIRE) se asoció con una duración más corta de la ventilación mecánica, así como de la estancia en la UCI y en el hospital ($r = 0,46$, $p = 0,03$; $r = 0,50$, $p = 0,01$; y $r = 0,48$, $p = 0,03$, respectivamente). (27)(28)

RILONACEPT

Es una proteína sintética construida mediante tecnología recombinante, compuesta por los dominios extracelulares de IL-1R1 e IL-1R3 (dos moléculas de cada uno), fusionados a un dominio Fc de IgG1 humana. Fue aprobado por la FDA para el tratamiento del síndrome periódico asociado a criopirina (CAPS) en 2008 y actualmente está siendo investigado para otras indicaciones. (29)



Funciona como un **receptor señuelo** y se une a IL-1 β con una afinidad aproximadamente 100 veces mayor que la del receptor de superficie IL-1R1. La afinidad por IL-1 α es comparable o ligeramente menor que la de IL-1 β . (4)

En una revisión sistemática, se identificó que rilonacept fue eficaz y seguro para el tratamiento de CAPS, fiebre mediterránea familiar (FMF), pericarditis recurrente y artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs). De igual modo, el uso de rilonacept con dosis de 160 mg y 320 mg una vez por semana en la enfermedad de Still de aparición en la edad adulta (AODS) logró la remisión completa de la enfermedad en el 65 % de los pacientes y remisión parcial en el 45 %. (30)(31)

CANAKINUMAB

Es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 (IgG1) anti-IL-1 β , que bloquea su unión con el complejo del receptor de IL-1. No se une a IL-1 α ni a IL-1ra. (32)

Al evaluar la eficacia de los inhibidores de IL-1 para el tratamiento de trastornos mediados por el sistema inmunológico en comparación con placebo, se demostró que canakinumab es útil para el tratamiento de CAPS, FMF, gota, síndrome de hiper-IgD, artritis reumatoide, síndrome de Schnitzler, AIJs y el síndrome periódico asociado al receptor del TNF. (30)

En el estudio CANTOS, se concluyó que el tratamiento antiinflamatorio con canakinumab dirigido contra IL-1 β , en una dosis de 150 mg cada 3 meses, reduce significativamente la tasa de eventos cardiovasculares en comparación con placebo, independientemente de la reducción en los niveles lipídicos. (33)

En el ensayo CanCovDia, realizado en pacientes hospitalizados con diabetes tipo 2 más COVID-19, canakinumab no disminuyó significativamente la mortalidad, el tiempo de ventilación mecánica, la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) ni la duración de la hospitalización. Sin embargo, los pacientes requirieron significativamente menos medicamentos contra la diabetes para lograr un control glucémico similar y presentaron niveles séricos de insulina más elevados. Asimismo, los marcadores de inflamación sistémica fueron más bajos después del tratamiento con canakinumab. (34)

OTROS AGENTES EN ENSAYOS CLÍNICOS

Gevokizumab: es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la IL-1 β , que ha sido probado en el tratamiento de la uveítis en pacientes con enfermedad de Behçet, logrando controlar rápidamente las exacerbaciones oculares agudas. (35)

AMG108: anticuerpo monoclonal humano dirigido contra IL-1R1. Se ha evaluado en ensayos aleatorizados controlados con placebo en pacientes con osteoartritis (OA), sin mostrar mejoría clínica en el dolor. (36)

Lutikizumab: anticuerpo dual capaz de unirse simultáneamente a dos moléculas de IL-1 α y dos de IL-1 β . Ha sido probado en el tratamiento de la osteoartritis, sin demostrar mejoría significativa en el dolor ni en la funcionalidad. (37)



CONCLUSIÓN

Los miembros de la familia de la interleucina-1 constituyen importantes activadores de la respuesta inflamatoria, la cual es imprescindible para la defensa del huésped frente a patógenos. Sin embargo, su activación sostenida puede perpetuar estados patológicos, como se observa en enfermedades críticas como la sepsis, que conlleva a fallo multiorgánico y muerte.

El bloqueo específico de la IL-1 reduce su actividad, lo que permite mejorar la condición clínica de muchos pacientes al disminuir un amplio espectro de enfermedades inflamatorias. No obstante, se requieren más estudios que demuestren de forma concluyente una reducción significativa de la mortalidad asociada al uso de estos fármacos.

REFERENCIAS

1. Ge Y, Huang M, Yao Y ming. Recent advances in the biology of IL-1 family cytokines and their potential roles in development of sepsis. *Cytokine & Growth Factor Reviews* [Internet]. 1 de febrero de 2019 [citado 21 de noviembre de 2023];45:24-34. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610118301382>
2. Jarczак D, Nierhaus A. Cytokine Storm-Definition, Causes, and Implications. *Int J Mol Sci*. 3 de octubre de 2022;23(19):11740.
3. Dinarello C. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* [Internet]. 15 de marzo de 1996 [citado 27 de noviembre de 2023];87(6):2095-147. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.V87.6.2095.bloodjournal8762095>
4. Dinarello CA, van der Meer JWM. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. *Semin Immunol* [Internet]. 15 de diciembre de 2013 [citado 23 de noviembre de 2023];25(6):469-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3953875/>
5. Auron PE, Webb AC, Rosenwasser LJ, Mucci SF, Rich A, Wolff SM, et al. Nucleotide sequence of human monocyte interleukin 1 precursor cDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. diciembre de 1984 [citado 20 de noviembre de 2023];81(24):7907-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC392262/>
6. Dinarello CA. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(5 Suppl 27):S1-13.
7. Dinarello CA. Introduction to the interleukin-1 family of cytokines and receptors: Drivers of innate inflammation and acquired immunity [Internet]. 2018 [citado 21 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imr.12624>
8. Broderick L, Hoffman HM. IL-1 and autoinflammatory disease: biology, pathogenesis and therapeutic targeting. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2022



- [citado 20 de noviembre de 2023];18(8):448-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9210802/>
9. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases | Nature Reviews Rheumatology [Internet]. [citado 20 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41584-019-0277-8>
 10. Dunne A, O'Neill LAJ. The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: signal transduction during inflammation and host defense. *Sci STKE*. 25 de febrero de 2003;2003(171):re3.
 11. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 12 de diciembre de 2013;39(6):1003-18.
 12. Malcova H, Milota T, Strizova Z, Cebecauerova D, Striz I, Sediva A, et al. Interleukin-1 Blockade in Polygenic Autoinflammatory Disorders: Where Are We now? *Front Pharmacol* [Internet]. 26 de enero de 2021 [citado 22 de noviembre de 2023];11:619273. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7941751/>
 13. Pruitt JH, Copeland EM, Moldawer LL. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism in sepsis, systemic inflammatory response syndrome, and septic shock. *Shock*. abril de 1995;3(4):235-51.
 14. Chen CJ, Kono H, Golenbock D, Reed G, Akira S, Rock KL. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. *Nat Med*. julio de 2007;13(7):851-6.
 15. Rider P, Carmi Y, Guttman O, Braiman A, Cohen I, Voronov E, et al. IL-1 α and IL-1 β recruit different myeloid cells and promote different stages of sterile inflammation. *J Immunol*. 1 de noviembre de 2011;187(9):4835-43.
 16. Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA, Meng X, Joo KS, Banerjee A, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta synergistically depress human myocardial function. *Crit Care Med*. julio de 1999;27(7):1309-18.
 17. Fields JK, Günther S, Sundberg EJ. Structural Basis of IL-1 Family Cytokine Signaling. *Front Immunol* [Internet]. 20 de junio de 2019 [citado 23 de noviembre de 2023];10:1412. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6596353/>
 18. Dinarello CA, Simon A, van der Meer JWM. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov*. agosto de 2012;11(8):633-52.
 19. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med* [Internet]. 2021 [citado 24 de noviembre de 2023];27(10):1752-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8516650/>



20. Bonaventura A, Thomas GK, Golino M, Mauro AG, Vecchié A, Buono MGD, et al. Novel Pathophysiological, Diagnostic and Therapeutic Concepts in Acute and Recurrent Pericarditis. RCM [Internet]. 3 de marzo de 2023 [citado 25 de noviembre de 2023];24(3):77. Disponible en: <https://www.imrpress.com/journal/RCM/24/3/10.31083/j.rcm2403077>
21. Abbate A, Kontos MC, Grizzard JD, Biondi-Zoccai GGL, Van Tassell BW, Robati R, et al. Interleukin-1 blockade with anakinra to prevent adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction (Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial [VCU-ART] Pilot study). Am J Cardiol. 15 de mayo de 2010;105(10):1371-1377.e1.
22. Abbate A, Van Tassell BW, Biondi-Zoccai G, Kontos MC, Grizzard JD, Spillman DW, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction [from the Virginia Commonwealth University-Anakinra Remodeling Trial (2) (VCU-ART2) pilot study]. Am J Cardiol. 15 de mayo de 2013;111(10):1394-400.
23. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. Front Immunol [Internet]. 31 de enero de 2019 [citado 25 de noviembre de 2023];10:55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6365431/>
24. Opal SM, Fisher CJ, Dhainaut JF, Vincent JL, Brase R, Lowry SF, et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. Crit Care Med. julio de 1997;25(7):1115-24.
25. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of the macrophage activation syndrome: Re-analysis of a prior Phase III trial. Crit Care Med [Internet]. febrero de 2016 [citado 25 de noviembre de 2023];44(2):275-81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5378312/>
26. Leventogiannis K, Kyriazopoulou E, Antonakos N, Kotsaki A, Tsangaris I, Markopoulou D, et al. Toward personalized immunotherapy in sepsis: The PROVIDE randomized clinical trial. CR Med [Internet]. 15 de noviembre de 2022 [citado 31 de octubre de 2023];3(11). Disponible en: [https://www.cell.com/cell-reports-medicine/abstract/S2666-3791\(22\)00376-7](https://www.cell.com/cell-reports-medicine/abstract/S2666-3791(22)00376-7)
27. Emsley H, Smith C, Georgiou R, Vail A, Hopkins S, Rothwell N, et al. A randomised phase II study of interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. octubre de 2005 [citado 26 de noviembre de 2023];76(10):1366-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1739363/>
28. Lai Y, Muscal E, Wells E, Shukla N, Eschbach K, Hyeong Lee K, et al. Anakinra usage in febrile infection related epilepsy syndrome: an



- international cohort. *Ann Clin Transl Neurol* [Internet]. 4 de diciembre de 2020 [citado 25 de noviembre de 2023];7(12):2467-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7732241/>
29. Economides AN, Carpenter LR, Rudge JS, Wong V, Koehler-Stec EM, Hartnett C, et al. Cytokine traps: multi-component, high-affinity blockers of cytokine action. *Nat Med*. enero de 2003;9(1):47-52.
30. 30. Arnold DD, Yalamanoglu A, Boyman O. Systematic Review of Safety and Efficacy of IL-1-Targeted Biologics in Treating Immune-Mediated Disorders. *Front Immunol* [Internet]. 6 de julio de 2022 [citado 26 de noviembre de 2023];13:888392. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9296857/>
31. Junge G, Mason J, Feist E. Adult onset Still's disease-The evidence that anti-interleukin-1 treatment is effective and well-tolerated (a comprehensive literature review). *Semin Arthritis Rheum*. octubre de 2017;47(2):295-302.
32. Boutet MA, Nerviani A, Pitzalis C. IL-36, IL-37, and IL-38 Cytokines in Skin and Joint Inflammation: A Comprehensive Review of Their Therapeutic Potential. *Int J Mol Sci*. 13 de marzo de 2019;20(6):1257.
33. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 21 de septiembre de 2017 [citado 26 de noviembre de 2023];377(12):1119-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>
34. Heprich M, Mudry JM, Gregoriano C, Jornayvaz FR, Carballo S, Wojtuszczyzn A, et al. Canakinumab in patients with COVID-19 and type 2 diabetes - A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *EClinicalMedicine*. noviembre de 2022;53:101649.
35. Tugal-Tutkun I, Kadayifcilar S, Khairallah M, Lee SC, Ozdal P, Özyazgan Y, et al. Safety and Efficacy of Gevokizumab in Patients with Behçet's Disease Uveitis: Results of an Exploratory Phase 2 Study. *Ocul Immunol Inflamm*. febrero de 2017;25(1):62-70.
36. Cohen SB, Proudman S, Kivitz AJ, Burch FX, Donohue JP, Burstein D, et al. A randomized, double-blind study of AMG 108 (a fully human monoclonal antibody to IL-1R1) in patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Research & Therapy* [Internet]. 29 de julio de 2011 [citado 26 de noviembre de 2023];13(4):R125. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/ar3430>
37. Cao Z, Li Y, Wang W, Jie S, Hu X, Zhou J, et al. Is Lutikizumab, an Anti-Interleukin-1 α/β Dual Variable Domain Immunoglobulin, efficacious for Osteoarthritis? Results from a bayesian network meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2020;2020:9013283.





CAPÍTULO 6

Inhibidores del receptor Toll-like 4

Christian Alberto Castro Bustamante

PUNTOS CLAVE

- Los receptores tipo Toll (TLR) fueron descubiertos por primera vez en 1985.
- Los TLR forman parte fundamental de la inmunidad innata y son clave en la activación del proceso inflamatorio.
- Existen 10 TLR identificados en humanos, cada uno con un patrón específico de reconocimiento para distintos tipos de microorganismos.
- La sobreexpresión de estos receptores se asocia con enfermedades como la sepsis, trastornos autoinmunes y ciertos tipos de cáncer.
- El desarrollo de nuevos fármacos que inhiban estos receptores y modulen su respuesta exagerada representa un avance prometedor en el tratamiento molecular de diversas enfermedades.

RESUMEN

La respuesta inmune innata es una reacción temprana, congénita e inespecífica, y constituye el principal mecanismo de defensa en las etapas iniciales de la infección. Comprende barreras naturales como la piel y las mucosas, así como componentes químicos y celulares. La inflamación, la migración de ciertas células como los neutrófilos y la fagocitosis son características de esta respuesta inmune, mediadas por la expresión de receptores como los Toll-like (TLR).

Dentro de estos receptores, el TLR-4 ha sido identificado como el receptor de patrón por excelencia frente al lipopolisacárido (LPS) de bacterias gramnegativas. Estos receptores activan los mecanismos innatos de defensa del organismo. Sin embargo, aunque su expresión es clave para el inicio de la inmunidad, su sobreexpresión también promueve estados proinflamatorios relevantes que pueden desencadenar enfermedad.

Los inhibidores de TLR-4 se clasifican en: inhibidores de molécula pequeña, anticuerpos monoclonales, análogos del lípido A, microARN y nanofármacos. Los resultados de los estudios sobre estos inhibidores han sido prometedores; sin embargo, por el momento se mantienen en fase III, en el mejor de los casos, con aplicación como coadyuvantes del tratamiento, ya que por sí solos no han demostrado reducir globalmente el proceso inflamatorio.

Palabras clave: Citocinas, inmunidad innata, receptores Toll-like 4, inhibidores de los receptores Toll-like 4, paciente crítico.



ABSTRACT

The innate immune response is an early, congenital, and nonspecific reaction, and represents the main defense mechanism during the initial stages of infection. It includes natural barriers such as the skin and mucous membranes, as well as chemical and cellular components. Inflammation, the migration of certain cells such as neutrophils, and phagocytosis are key features of this immune response, which is mediated by the expression of Toll-like receptors (TLRs).

Among these receptors, TLR-4 has been identified as the prototypical pattern recognition receptor for lipopolysaccharide (LPS) from gram-negative bacteria. These receptors activate innate defense mechanisms. However, while their expression is essential for the onset of immunity, their overexpression can promote significant proinflammatory states that contribute to disease development.

TLR-4 inhibitors are classified into small molecule inhibitors, monoclonal antibodies, lipid A analogues, microRNAs, and nanodrugs. Although study results have been promising, these agents currently remain in phase III trials at best, with potential use as adjunct therapies, since they have not yet demonstrated global suppression of the inflammatory response on their own.

Keywords: Cytokines, innate immunity, Toll-like receptor 4, TLR-4 inhibitors, critically ill patient.

INTRODUCCIÓN

La respuesta inmunitaria se ha considerado como el conjunto de procesos que actúan como mecanismos de defensa del organismo frente a patógenos. Esta respuesta puede ser innata o adquirida. La inmunidad innata es una reacción temprana, congénita e inespecífica, que —a diferencia de la inmunidad adquirida— no depende de la producción de anticuerpos ni del desarrollo de memoria inmunológica a través del complejo antígeno-anticuerpo.

La inmunidad innata incluye barreras naturales, como la piel y las mucosas, y barreras químicas, como la temperatura, el pH, las enzimas, las citocinas y el sistema del complemento. También participan células especializadas como neutrófilos, monocitos/macrófagos, eosinófilos, basófilos y células NK. Su principal característica es la inflamación, acompañada por la migración de estas células y la fagocitosis. Esta respuesta inespecífica se produce siempre de la misma manera, independientemente del tipo de patógeno. A nivel molecular, este proceso es mediado por la expresión de receptores como los Toll-like receptors (TLR).

Los TLR fueron descubiertos por primera vez en 1985 y se los considera parte de la familia de receptores de reconocimiento de patrones moleculares (PRR). Actualmente se conocen 10 subtipos en humanos, cada uno con capacidad para reconocer distintos tipos de patógenos. Por ejemplo, los TLR-3, TLR-7, TLR-8 y TLR-9 reconocen patrones de ARN asociados a virus, mientras que el



TLR-4 ha sido identificado como el receptor de patrón por excelencia frente al lipopolisacárido (LPS) de las bacterias gramnegativas.

Estos receptores, mediante vías de señalización intracelulares, desencadenan una respuesta inflamatoria y la proliferación de células encargadas de iniciar la defensa del organismo. Sin embargo, si bien la expresión de los TLR es esencial para el inicio de la inmunidad, su sobreexpresión puede promover estados proinflamatorios que contribuyen al desarrollo de diversas enfermedades.

Por esta razón, los esfuerzos científicos actuales se enfocan en impedir dicha sobreactivación, mediante el diseño de fármacos que bloqueen los ligandos de estos receptores o interrumpan sus vías de señalización. Entre estos se encuentran los anticuerpos monoclonales, oligonucleótidos, análogos del lípido A, microARN y nano-inhibidores. (1)

El presente capítulo resume los efectos de los TLR, su implicación en la fisiopatología de diversas enfermedades, y los principales medicamentos utilizados para inhibir su acción.

RECEPTORES TOLL-LIKE

La respuesta inmunológica frente a un agente patógeno puede ser innata o adquirida. La primera se caracteriza por ser inmediata y no específica, e involucra sistemas complejos pero altamente efectivos. Dentro de esta respuesta se encuentran los receptores Toll-like (TLR), una familia de lipoproteínas que forman parte del glucocálix celular en distintos tipos celulares como macrófagos, neutrófilos, linfocitos, células endoteliales, epiteliales, entre otros.

Los TLR fueron descubiertos por primera vez en 1985, en embriones de la mosca *Drosophila melanogaster*. (2)

Hasta el momento, se han identificado diez subtipos de estos receptores en humanos, numerados del TLR-1 al TLR-10. Su función principal es activar la respuesta inflamatoria y promover la proliferación celular inicial como mecanismo de defensa ante una noxa. No obstante, también se ha documentado su participación en la fisiopatología de diversas enfermedades, incluyendo aquellas de origen autoinmune y neoplásico.

Estos receptores pueden ser activados tanto por moléculas asociadas a patógenos (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMPs) como por moléculas asociadas a daño celular (*damage-associated molecular patterns*, DAMPs). Una vez activados, desencadenan una cascada de señalización intracelular que culmina en la transcripción de genes a nivel nuclear, promoviendo la expresión de nuevos receptores y la síntesis de citocinas proinflamatorias. (Figura 1). (3)

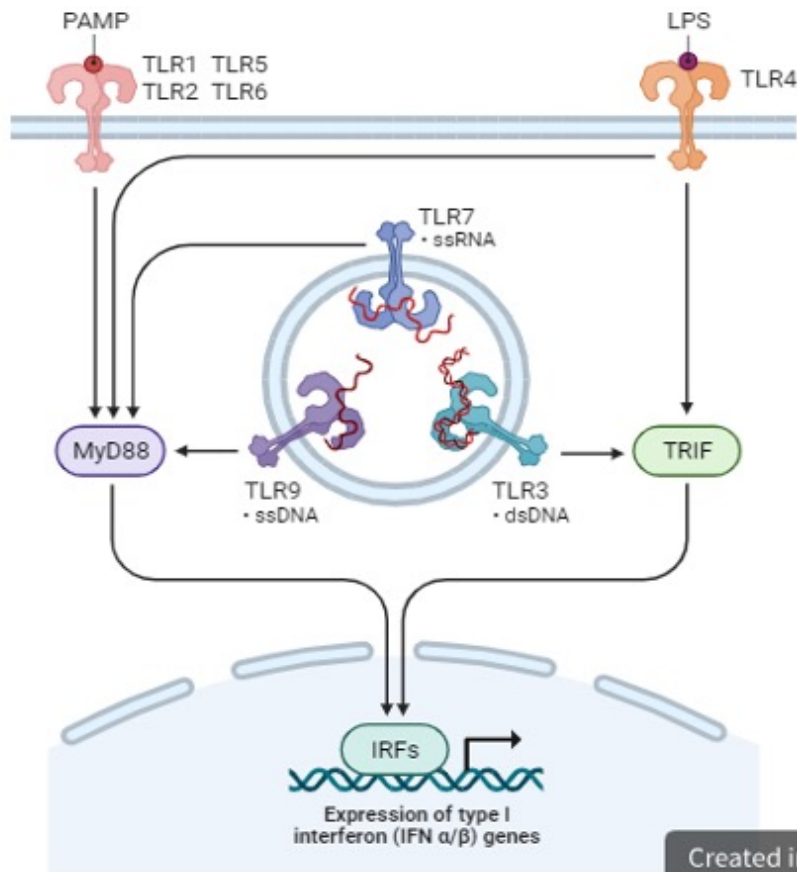


Figura 1. Activación del sistema inmune innato a través de los receptores Toll-like

Moléculas asociadas a patógenos y daño van a activar vía metabólica, que finalmente, a nivel del núcleo, realizará transcripción genética para moléculas proinflamatorias. (4)

Sin embargo, la sobreexpresión de estos receptores se convierte en la pieza fundamental de la producción de enfermedad, como es la sepsis, el cáncer o enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico. Por esta razón, con el advenimiento de fármacos que inhiban de forma selectiva estos receptores, se amplía un nuevo horizonte de tratamientos que actuarían a nivel molecular y, posiblemente, constituirían el tratamiento definitivo de muchas enfermedades. (5)

Se han descubierto, hasta el momento, 10 TLR en la especie humana, siendo el TLR-4 el primero en ser identificado, con una estrecha relación con la inflamación. Los receptores se clasifican en dos grupos (Figura 2):

Clasificación de los TLR

1. TLRs (Toll-like receptors) de la membrana:
TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5, TLR-6, TLR-10
2. TLRs intracelulares:
TLR-3, TLR-7, TLR-8, TLR-9

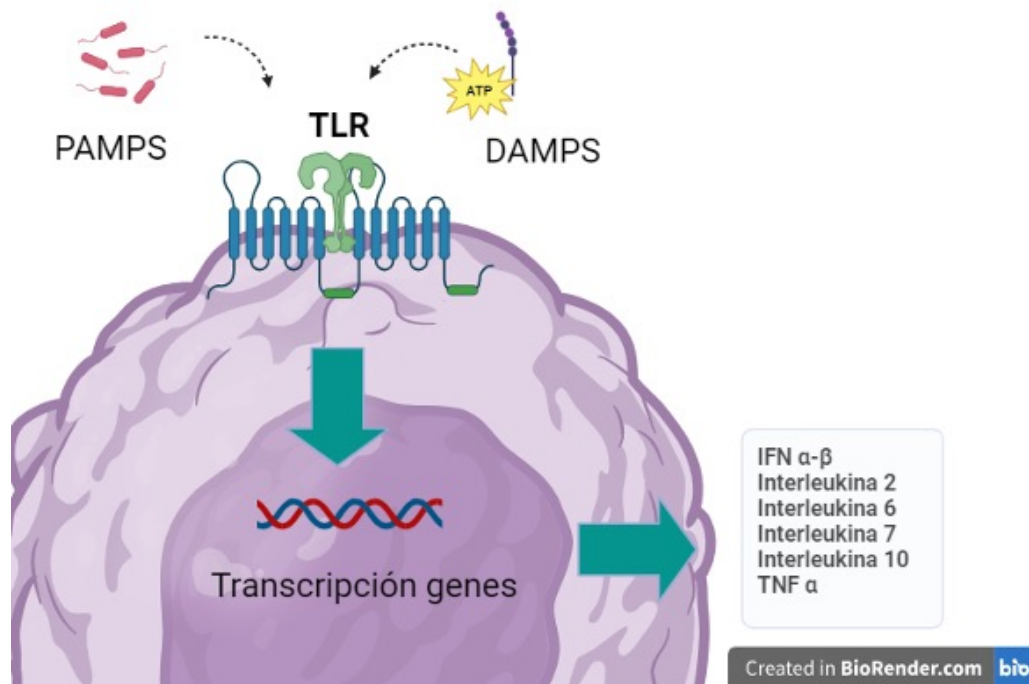


Figura 2. Activación de las vías moleculares del sistema inmune innato a través de los receptores Toll-like

Los receptores Toll-like (TLR) de superficie de membrana (TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5, TLR-6) y los TLR intracelulares (TLR-3, TLR-7, TLR-8, TLR-9) son activados tanto por moléculas asociadas a patógenos (PAMPs) como por moléculas asociadas al daño (DAMPs). (4)

Todos los TLR tipo 3 utilizan la vía metabólica del TRIF (Toll/IL-1 receptor domain-containing adapter inducing IFN- β), lo que determina la transcripción a nivel nuclear de la expresión de interferón tipo 1 (IFN-1).

Por su parte, el resto de los TLR (1, 2, 5, 6, 7, 8, 9) activan la vía del MyD88 (proteína de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88), promoviendo la producción de citoquinas proinflamatorias.

El TLR-4 es el único receptor que comparte ambas vías metabólicas, activando tanto TRIF como MyD88. (6)

RECEPTORES TOLL-LIKE TIPO 4

El TLR-4 está ampliamente expresado en diversas células del organismo, principalmente en células inmunes y endoteliales. Es el primer receptor descubierto de esta familia de glicoproteínas, considerado un mediador clásico de la inflamación, y actúa como molécula de señalización clave tanto entre la inmunidad innata y adaptativa como entre los procesos de inflamación e infección.

El TLR-4 ha sido identificado como el receptor primario de reconocimiento de patrones moleculares (PRR), activado principalmente por el lipopolisacárido (LPS) de la pared celular de las bacterias gramnegativas. La activación de este receptor por el LPS es mediada por la proteína de unión al LPS (LBP), que facilita la transferencia de moléculas individuales de LPS desde el complejo LBP-CD14 de los macrófagos hacia el factor de diferenciación mieloide tipo 2 (MD-2). (6,7)



Este complejo, conformado por el dominio extracelular del TLR-4 unido a LBP-MD-2, presenta una configuración tridimensional en forma de bolsillo, en la cual los glucolípidos del LPS interactúan y desencadenan la activación del sistema inmunológico mediante dos vías de señalización. (8) Ver Figura 3.

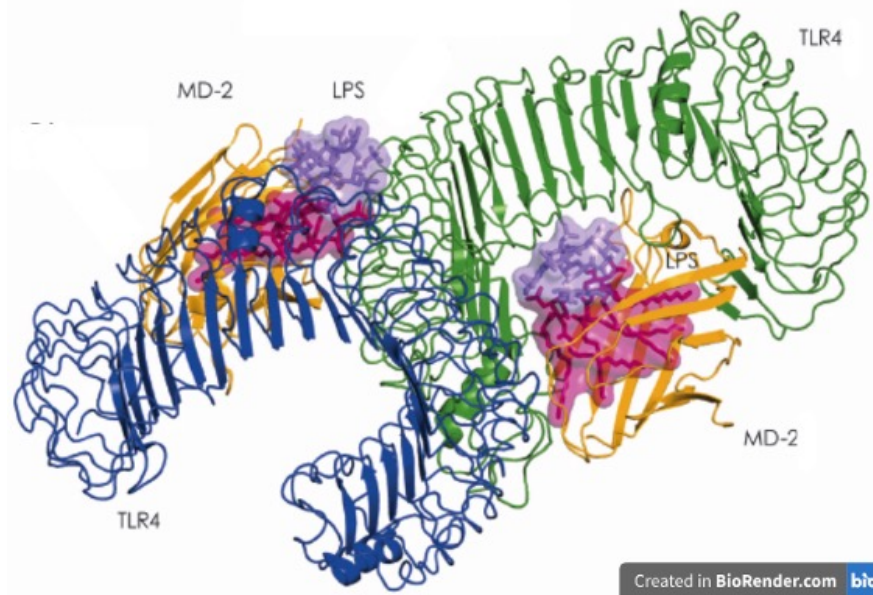


Figura 3. Estructura tridimensional del complejo TLR-4 – LBP – MD-2

Este complejo, al activarse, induce la activación de la vía metabólica dependiente de superficie, mediada por la proteína de diferenciación mieloide 88 (MyD88), la quinasa asociada al receptor de IL-1 (IRAK4) y el factor asociado al receptor de TNF tipo 6 (TRAF6).

Posteriormente, esta vía activa el factor nuclear kappa beta (NF- κ B) y la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), lo que conduce a la transcripción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las interleucinas IL-6, IL-8 e IL-12. (9) Ver Figura 4.

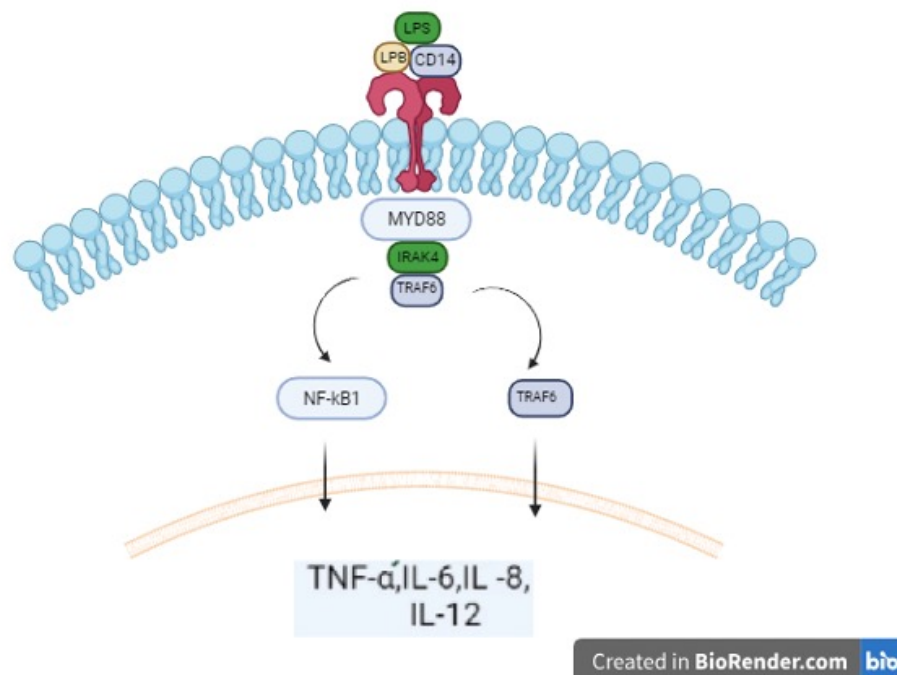


Figura 4. Esquema de vía metabólica de activación de TLR-4



Asimismo, el complejo (TLR-4 – LBP – MD-2) también inducirá la internalización del receptor TLR-4, activando la vía de señalización del endosoma TRIF, la cual, a su vez, se unirá y continuará con la vía de MyD88.

Adicionalmente, esta vía activará el factor regulador de interferón 3 (IRF3) y la producción de interferón β (IFN- β). (8)(9) Ver Figura 2.

INHIBIDORES DE LOS RECEPTORES TOLL-LIKE TIPO 4

Como se describió en los acápites anteriores, el receptor TLR4 desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la sepsis, activando vías metabólicas que se inician a nivel celular, principalmente en los macrófagos. Por esta razón, en los últimos veinte años se han investigado diversas moléculas —naturales, sintéticas, y anticuerpos monoclonales— que actúan directamente sobre el receptor TLR4, su complejo de unión al lipopolisacárido (LPS), o que inhiben distintas vías relacionadas con la expresión de citocinas. (10)

La inhibición de los TLR puede lograrse mediante dos estrategias principales:

- **Extracelular y a nivel de membrana:** consiste en bloquear la unión de los ligandos de TLR al receptor.
- **Intracelular:** busca interferir en las vías de señalización intracelular para detener la transducción de señales. (11)

Se han desarrollado diversos agentes capaces de inhibir la señalización de los TLR y controlar así la inflamación excesiva. Estos pueden clasificarse en las siguientes categorías:

- Inhibidores de moléculas pequeñas.
- Anticuerpos.
- Oligonucleótidos.
- Análogos del lípido A.
- microARN.
- Nano-inhibidores. (12)

En lo que respecta específicamente a los inhibidores de TLR4, se presentan a continuación en una tabla:

Inhibidores de molécula pequeña

TAK-242 o Resatorvid es un fármaco derivado del ciclohexano desarrollado por científicos de Takeda. Actúa sobre las vías de señalización del TLR4, uniéndose a una cisteína en el dominio TIR, lo que finalmente reduce la señalización inducida por lipopolisacárido (LPS) y, en consecuencia, la inflamación. Se llevaron a cabo dos estudios aleatorizados de fase III: en el primero no se logró demostrar una disminución significativa de las citocinas inflamatorias, y el segundo fue suspendido por decisión de la compañía.

Las estatinas constituyen una clase de fármacos hipolipemiantes. Entre ellas, la fluvastatina, la simvastatina y la atorvastatina han mostrado una potente actividad inhibidora del factor nuclear kappa-beta (NF- κ B), con una consecuente reducción de los niveles de TNF- α e IL-6, lo que ejerce un efecto



protector cardiovascular en el endotelio vascular. Adicionalmente, se ha estudiado su acción en los monocitos CD14, observándose una inhibición dosis-dependiente de la expresión del ARNm de TLR4. (13)

Anticuerpos monoclonales

NI-0101 fue el primer anticuerpo monoclonal anti-TLR4 evaluado en estudios clínicos. Tiene la capacidad de inhibir eficazmente la señalización de TLR4 al bloquear su dimerización, de manera independiente del tipo y concentración del ligando. En un ensayo clínico de fase I, se obtuvieron resultados prometedores, con evidencia del potencial para bloquear la liberación de citocinas. Sin embargo, en los estudios de fase II realizados posteriormente, no se logró demostrar que el bloqueo exclusivo de la inmunidad innata sea suficiente para mejorar enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide. (14)

Otro anticuerpo monoclonal dirigido contra TLR4 es 1A6, que se orienta a la porción extracelular del complejo TLR4–MD2, interfiriendo con la unión del LPS y, por ende, con la activación del receptor. En un estudio preclínico, 1A6 mostró un efecto protector frente al shock séptico inducido por bacterias gramnegativas *in vivo*. Asimismo, en un modelo murino de colitis inducida, este anticuerpo demostró potencial para reducir la inflamación y prevenir la progresión de la enfermedad inflamatoria intestinal. No obstante, también se observó que podría interferir negativamente en la cicatrización de la mucosa durante la etapa de recuperación. Este hallazgo constituye una advertencia sobre los posibles efectos adversos del bloqueo temprano de la señalización de TLR4 como estrategia terapéutica en enfermedades inflamatorias intestinales. Por otro lado, aporta evidencia sólida sobre las múltiples funciones que cumplen los TLR en el desarrollo, progresión y resolución de dichas enfermedades. (15)

Análogos del lípido A

El lipopolisacárido (LPS) está conformado por dos regiones: el lípido A, que es un glucolípido, y un heteropolisacárido.

Eritoran (E5564) representa probablemente el desarrollo clínico más prometedor —y al mismo tiempo decepcionante— entre los antagonistas del TLR4. Fue desarrollado por Eisai Research Institute of Boston Inc. en 2011, y constituye la segunda generación de este tipo de fármacos. Su objetivo era unirse competitivamente al co-receptor MD2, imitando la estructura del lípido A, con el fin de prevenir la unión del LPS e inhibir así la señalización de TLR4. (16)

En un estudio clínico de fase I, en el que se administró LPS a voluntarios sanos, el tratamiento con Eritoran logró reducir de manera efectiva los niveles de TNF- α e IL-6 en sangre, disminuyó el recuento de glóbulos blancos y los niveles de proteína C reactiva, y atenuó los síntomas clínicos asociados a la sepsis. La única reacción adversa observada fue flebitis.

Durante la fase II, se llevó a cabo un ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego en pacientes sépticos críticamente enfermos con alto riesgo de



mortalidad. Los resultados fueron positivos: la administración intravenosa de Eritoran en una dosis de 105 mg mostró una tendencia hacia la reducción de la mortalidad. Sin embargo, en el ensayo de fase III, el uso de Eritoran en pacientes con sepsis grave no logró reducir la mortalidad a los 28 días, motivo por el cual la farmacéutica decidió suspender el desarrollo del fármaco. (11,16)

microARN (miARN)

Los microARN (miARN) son pequeñas moléculas de ARN endógeno no codificante (de aproximadamente 22 nucleótidos), con funciones reguladoras postranscripcionales que permiten ajustar con precisión la expresión génica. Esta tecnología fue utilizada en las vacunas desarrolladas contra el SARS-CoV-2 durante la pandemia, y también está siendo aplicada actualmente en el tratamiento de ciertas neoplasias. (17)

MiR-146a fue identificado a partir de una selección de genes regulados por NF- κ B en respuesta al LPS. Se descubrió que inhibe la traducción de TRAF6 (factor asociado al receptor de TNF) e IRAK1, ambos componentes clave en la vía descendente de señalización del TLR4. Estudios adicionales han demostrado que miR-146a podría ejercer un papel de regulación negativa en la autoinmunidad, particularmente mediante el bloqueo de la producción de interferón tipo I (IFN-I) en el lupus, al atacar genes específicos. (16,17)

Este microARN actúa sobre múltiples objetivos dentro de las cascadas de señalización que inducen IFN tipo I mediado por TLR. Se espera que los efectos integrados de la regulación negativa mediada por miR-146a sobre esta vía sean beneficiosos en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES) y, posiblemente, de la artritis reumatoide (AR). (18)

Nano-drogas

Las nano-drogas han emergido como potentes inhibidores del TLR4 a través de una o múltiples vías, gracias a su tamaño reducido, que favorece una farmacocinética y farmacodinamia óptimas. Su bioactividad proviene de sus propiedades fisicoquímicas particulares, las cuales pueden adaptarse a diversas complicaciones médicas.

Una de las más estudiadas es la nanopartícula de heparina no anticoagulante conjugada con lípidos (NAHNP), derivada de la heparina. Como se ha demostrado previamente, la heparina posee efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios. Esta nanopartícula actúa inhibiendo la vía de MyD88 y, posteriormente, bloqueando la activación del factor nuclear kappa-beta (NF- κ B).

Otra nano-droga en desarrollo es la nanopartícula similar a las lipoproteínas de alta densidad (HDL-like NP), diseñada como antagonista de TLR4 mediante el secuestro del LPS. Se sabe que las HDL se unen naturalmente al LPS y lo neutralizan; este concepto ha sido aplicado para reducir la inflamación inducida por LPS. Actualmente, esta estrategia se encuentra en fase de desarrollo experimental preclínico. (19)

Por último, las nanopartículas de oro (GNPs) han captado la atención en el campo de la nanoteranóstica debido a su facilidad de fabricación y



funcionalización, estabilidad química, excelentes propiedades físicas fototérmicas y buena biocompatibilidad. Un ejemplo notable es el complejo GNP unido a TNF- α (CYT-6091), que mostró resultados prometedores en un ensayo clínico de fase I. El mecanismo de acción propuesto para estas moléculas sería la regulación negativa de la expresión de TLR4. (20)

Tabla 1: Inhibidores de TLR 4, tipo de fármaco, uso terapéutico, status del estudio y referencias bibliográficas. (12)

CLASE	COMPONENTE	STATUS	INDICACION	REFERENCIAS
INHIBIDORES DE MOLECULA PEQUEÑA	TAK- 242 (RESATORVID)	FASE 3	SEPSIS	Rice et al., 2010
				Matsunaga et al., 2011
	ESTATINAS (SIMVASTATINA, FLUVASTATINA, ATORVASTATINA)	EXPERIMENTAL	ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	Methe et al., 2005
				Foldes et al., 2008 Fang et al., 2014
ANTICUERPOS	NI-0101	FASE 1	ARTRITIS REUMATOIDE	Monnet et al., 2015, 2017
	1A6	EXPERIMENTAL	SEPSIS	Spiller et al., 2008; Lima et al., 2015
ANALOGO DEL LIPO A	Eritoran (E5564)	FASE 3	SEPSIS	Barochia et al., 2011; Opal et al., 2013
MICRO RNA	miR-146a	ANIMALES	AUTOINMUNE, LES	Taganov et al., 2006; Tang et al., 2009; Boldin et al., 2011; Pan et al., 2012
	miR-21	ANIMALES	ANTI-INFLAMATORIO	Sheedy et al., 2010
NANO DROGAS	NAHNP	EXPERIMENTAL	ANTI-INFLAMATORIO	Babazada et al., 2014a,b
	HDL-like NP	EXPERIMENTAL	ANTI-INFLAMATORIO	Foit and Thaxton, 2016
	Bare GNP	ANIMALES	INFLAMACION	Pereira et al., 2012
	Glycolipid-coated GNP	EXPERIMENTAL	SEPSIS	Rodriguez Lavado et al., 2014
	Peptide-GNP hybrid	EXPERIMENTAL	ANTI-INFLAMATORIO (TLR 2-3-4-5)	Yang et al., 2015, 2016

Otros posibles fármacos y moléculas con efecto sobre los TLR4

Ketamina. Los efectos antiinflamatorios de este fármaco son bien conocidos; sin embargo, su actividad sobre los receptores TLR4 ha sido menos estudiada. En un modelo murino, la administración de ketamina redujo la expresión de TLR4 y NF- κ B en ratas inoculadas con LPS. En otro estudio experimental, la administración de dosis bajas de ketamina sobre células de feocromocitoma de rata (PC12) estimuladas con LPS disminuyó la apoptosis y la producción de citocinas. (21)

Opioides. Se ha demostrado que ciertos opioides pueden influir de manera no estereoselectiva en la señalización de los TLR4, sin ejercer efecto alguno sobre los receptores opioides clásicos. La morfina-3-glucurónido, un metabolito de la morfina carente de actividad en dichos receptores, ha mostrado interacción con TLR4. Estos hallazgos plantean dos hipótesis: en primer lugar, la modulación de TLR4 podría constituir una estrategia potencial en el tratamiento del dolor crónico; en segundo lugar, el uso de morfina y otros opioides en unidades de cuidados intensivos podría interferir con la respuesta inflamatoria frente a estímulos como el LPS. (22)

CONCLUSIONES

- Los TLR forman parte esencial de la inmunidad innata y constituyen un elemento clave en el proceso inflamatorio inespecífico.
- En la actualidad se han identificado diez TLR en humanos, cada uno con un patrón de reconocimiento específico frente a diferentes microorganismos —virus, bacterias, hongos y parásitos—.



- La sobreexpresión de estos receptores se asocia con enfermedades como la sepsis, diversas patologías autoinmunes y ciertos tipos de cáncer, al perpetuar la inflamación crónica.
- El desarrollo de nuevos fármacos capaces de inhibir la activación de TLR y su respuesta desmesurada abre un campo prometedor en el tratamiento de enfermedades a nivel molecular.
- Los inhibidores de TLR4 pueden actuar bloqueando los ligandos o interfiriendo en las vías de señalización intracelular.
- Entre los inhibidores de TLR4 se incluyen las moléculas pequeñas, los anticuerpos monoclonales, los análogos del lípido A, los microARN y las nano-drogas.
- Los resultados de los estudios sobre estos inhibidores son alentadores. No obstante, la mayoría permanece en fases experimentales o preclínicas; algunos han alcanzado fase III. Por ahora, su uso se perfila como coadyuvante, ya que, en forma aislada, no han demostrado una reducción significativa de la mortalidad global.

REFERENCIAS

1. Fitzgerald KA, Kagan JC. Toll-like Receptors and the Control of Immunity. Vol. 180, Cell. Cell Press; 2020. p. 1044-66.
2. Wang Y, Song E, Bai B, Vanhoutte PM. Toll-like receptors mediating vascular malfunction: Lessons from receptor subtypes. Pharmacol Ther [Internet]. 2016;158:91-100. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725815002314>
3. Yu L, Feng Z. The Role of Toll-Like Receptor Signaling in the Progression of Heart Failure. Vol. 2018, Mediators of Inflammation. Hindawi Limited; 2018.
4. Zhang Y, Liang X, Bao X, Xiao W, Chen G. Toll-like receptor 4 (TLR4) inhibitors: Current research and prospective. Eur J Med Chem [Internet]. 2022;235:114291. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523422001933>
5. Garantziotis S, Savani RC. Proteoglycans in Toll-like receptor responses and innate immunity. Vol. 323, American Journal of Physiology - Cell Physiology. American Physiological Society; 2022. p. C202-14.
6. Vaure C, Liu Y. A comparative review of toll-like receptor 4 expression and functionality in different animal species. Vol. 5, Frontiers in Immunology. Frontiers Research Foundation; 2014.
7. Ferwerda B, McCall MBB, Verheijen K, Kullberg BJ, Van Der Ven AJAM, Van Der Meer JWM, et al. Functional consequences of toll-like receptor 4 polymorphisms. Vol. 14, Molecular Medicine. 2008. p. 346-52.



8. Tsukamoto H, Takeuchi S, Kubota K, Kobayashi Y, Kozakai S, Ukai I, et al. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein stimulates CD14-dependent Toll-like receptor 4 internalization and LPS-induced TBK1–IKKε–IRF3 axis activation. *Journal of Biological Chemistry*. junio de 2018;293(26):10186-201.
9. Peri F, Calabrese V. Toll-like receptor 4 (TLR4) modulation by synthetic and natural compounds: An update. Vol. 57, *Journal of Medicinal Chemistry*. American Chemical Society; 2014. p. 3612-22.
10. Wittebole X, Castanares-Zapatero D, Laterre PF. Toll-like Receptor 4 Modulation as a Strategy to Treat Sepsis. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:1-9.
11. Gao W, Xiong Y, Li Q, Yang H. Inhibition of toll-like receptor signaling as a promising therapy for inflammatory diseases: A journey from molecular to nano therapeutics. Vol. 8, *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media S.A.; 2017.
12. Zaffaroni L, Peri F. Recent advances on Toll-like receptor 4 modulation: New therapeutic perspectives. Vol. 10, *Future Medicinal Chemistry*. Future Medicine Ltd.; 2018. p. 461-76.
13. Bahrami A, Parsamanesh N, Atkin SL, Banach M, Sahebkar A. Effect of statins on toll-like receptors: a new insight to pleiotropic effects. *Pharmacol Res*. septiembre de 2018;135:230-8.
14. Monnet E, Choy EH, McInnes I, Kobakhidze T, de Graaf K, Jacqmin P, et al. Efficacy and safety of NI-0101, an anti-toll-like receptor 4 monoclonal antibody, in patients with rheumatoid arthritis after inadequate response to methotrexate: a phase II study. *Ann Rheum Dis*. marzo de 2020;79(3):316-23.
15. Lima CX, Souza DG, Amaral FA, Fagundes CT, Rodrigues IPS, Alves-Filho JC, et al. Therapeutic Effects of Treatment with Anti-TLR2 and Anti-TLR4 Monoclonal Antibodies in Polymicrobial Sepsis. *PLoS One*. 6 de julio de 2015;10(7):e0132336.
16. Neal MD, Jia H, Eyer B, Good M, Guerriero CJ, Sodhi CP, et al. Discovery and Validation of a New Class of Small Molecule Toll-Like Receptor 4 (TLR4) Inhibitors. *PLoS One*. 12 de junio de 2013;8(6):e65779.
17. Zhang H, You X, Wang X, Cui L, Wang Z, Xu F, et al. Delivery of mRNA vaccine with a lipid-like material potentiates antitumor efficacy through Toll-like receptor 4 signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 9 de febrero de 2021;118(6).
18. Ureña-Peralta JR, Pérez-Moraga R, García-García F, Guerri C. Lack of TLR4 modifies the miRNAs profile and attenuates inflammatory signaling pathways. *PLoS One*. 11 de agosto de 2020;15(8):e0237066.
19. Foit L, Thaxton CS. Synthetic high-density lipoprotein-like nanoparticles potently inhibit cell signaling and production of inflammatory mediators



- induced by lipopolysaccharide binding Toll-like receptor 4. *Biomaterials*. septiembre de 2016;100:67-75.
20. Wang L, Zhang H, Sun L, Gao W, Xiong Y, Ma A, et al. Manipulation of macrophage polarization by peptide-coated gold nanoparticles and its protective effects on acute lung injury. *J Nanobiotechnology*. 26 de diciembre de 2020;18(1):38.
 21. Zhao J, Zhang R, Wang W, Jiang S, Liang H, Guo C, et al. Low-dose ketamine inhibits neuronal apoptosis and neuroinflammation in PC12 cells via $\alpha 7$ nAChR mediated TLR4/MAPK/NF- κ B signaling pathway. *Int Immunopharmacol*. abril de 2023;117:109880.
 22. Zhang P, Yang M, Chen C, Liu L, Wei X, Zeng S. Toll-Like Receptor 4 (TLR4)/Opioid Receptor Pathway Crosstalk and Impact on Opioid Analgesia, Immune Function, and Gastrointestinal Motility. *Front Immunol*. 8 de julio de 2020;11.





CAPÍTULO 7

Factor estimulante de colonias de granulocitos monocitos

Estefanía Isabel León Hernández
Juan Pablo Monge Casanova

PUNTOS CLAVE

- El CSF-GM es una citocina que clásicamente se ha conocido como un factor de crecimiento hematopoyético; sin embargo, ha demostrado desempeñar funciones clave en actividades biológicas de la inmunidad innata y adaptativa.
- La estimulación o inhibición del CSF-GM influye en la respuesta celular durante las infecciones, pudiendo desempeñar un papel importante en la reversión de la inmunoparálisis.
- Los anticuerpos anti-CSF-GM constituyen una diana terapéutica prometedora para el tratamiento de diversas patologías infecciosas y autoinmunes, aunque aún requieren estudios adicionales.

RESUMEN

El factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) cumple un rol fundamental en la respuesta inflamatoria, tanto innata como adaptativa. Interviene en varios procesos del organismo, como la respuesta frente a infecciones, enfermedades inmunológicas y reacciones alérgicas, influyendo directamente en la producción celular, su actividad inflamatoria, vitalidad, capacidad de adhesión y respuesta, a través de complejos procesos moleculares.

Se ha observado que la disminución o el bloqueo del GM-CSF repercute en el estado de afectación del sistema inmunitario, conocido como inmunoparálisis, con las consecuencias que ello implica: sepsis, disfunción multiorgánica y muerte. Varios estudios han confirmado el papel del GM-CSF; sin embargo, aún se requieren investigaciones más amplias y rigurosas que permitan esclarecer su vía de administración, dosis, tiempo de acción y momento ideal para su uso.

Palabras clave: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; citocina; respuesta inflamatoria; inmunomodulación; sepsis; sistema inmunitario; inmunoparálisis.

ABSTRACT

The granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) plays a fundamental role in both innate and adaptive inflammatory responses. It is involved in several processes in the organism, such as responses to infections, immunological diseases, and allergic reactions, directly influencing cell



production, inflammatory activity, vitality, adhesion, and response capacity through complex molecular mechanisms.

It has been observed that the decrease or blockade of GM-CSF affects the immune system, leading to immunoparalysis, with consequences such as sepsis, multiorgan dysfunction, and death. Several studies support the role of GM-CSF; however, larger and more rigorous research is still needed to clarify its route of administration, dosage, duration of action, and optimal timing of use.

Keywords: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; cytokine; inflammatory response; immunomodulation; sepsis; immune system; immunoparalysis.

INTRODUCCIÓN

Las células y los procesos que se desarrollan frente a una infección han sido ampliamente estudiados; sin embargo, su base molecular, las vías de señalización y los factores que intervienen continúan en investigación. La participación prácticamente de todo el organismo, junto con los múltiples elementos que influyen, hace que su estudio sea aún más complejo.

Desde 1906 se investigan los procesos bioquímicos responsables de orquestar la producción y funcionalidad de las células inmunitarias. En este contexto, surgió el descubrimiento del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), cuya capacidad para influir en las células progenitoras hematopoyéticas permite determinar su linaje y nivel de reproducción. Posteriormente, se demostró que también interviene en la activación, vitalidad y funcionalidad celular, organizando gran parte del proceso inmunitario e incluso influyendo, de manera directa o indirecta, sobre otros tipos celulares, como linfocitos o células epiteliales, con el fin de lograr una respuesta inflamatoria completa. Incluso se ha observado que puede desempeñar un papel en la modulación o disminución de la respuesta inflamatoria.

Dado que la función inmunitaria es esencial para la supervivencia del ser humano, resulta evidente la importancia de comprender los procesos que la regulan, particularmente aquellos que dirigen la respuesta inflamatoria, como es el caso del GM-CSF. El conocimiento de su participación en procesos inflamatorios resalta su potencial versatilidad como herramienta terapéutica.

Las infecciones bacterianas o virales, así como las alergias y enfermedades autoinmunes, representan causas de alta morbilidad y mortalidad. Conocer a fondo sus mecanismos de desarrollo y los factores implicados es fundamental para lograr tratamientos efectivos y con menos efectos adversos. Patologías como la sepsis y otras enfermedades que conducen a inmunoparálisis requieren una actuación rápida, eficaz y eficiente, pues el desenlace puede condicionar de manera decisiva la línea entre la vida y la muerte.

¿Qué es el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos?

El CSF-GM es una citocina que clásicamente se ha reconocido como un factor de crecimiento hematopoyético, responsable de la diferenciación de las células



progenitoras de la médula ósea en granulocitos y macrófagos. No obstante, ha demostrado desempeñar una amplia gama de actividades biológicas en la inmunidad innata y adaptativa, además de cumplir funciones clave en enfermedades autoinmunes e inflamatorias (1–3).

Desde el punto de vista biológico, el CSF-GM es una pequeña proteína glicosilada monomérica de 23 kDa, codificada por un ARNm de 2,5 kb de longitud que comprende cuatro exones. Se encuentra en niveles basales bajos en el suero sanguíneo bajo condiciones homeostáticas, pero sus concentraciones pueden elevarse rápidamente en estados de inflamación o infección (2,4).

Las células diana del CSF-GM incluyen una amplia variedad de células mieloides, como monocitos, macrófagos, eosinófilos, neutrófilos, células dendríticas (DC) e incluso células cancerosas (4). El CSF-GM ejerce diversos efectos sobre la actividad biológica de estas células, como la activación y proliferación, el aumento de la quimiotaxis y la adhesión, la promoción de la producción de factores proinflamatorios, así como la mejora de la fagocitosis y de las funciones de presentación de antígenos (2).

Rol biológico del Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (CSF - GM)

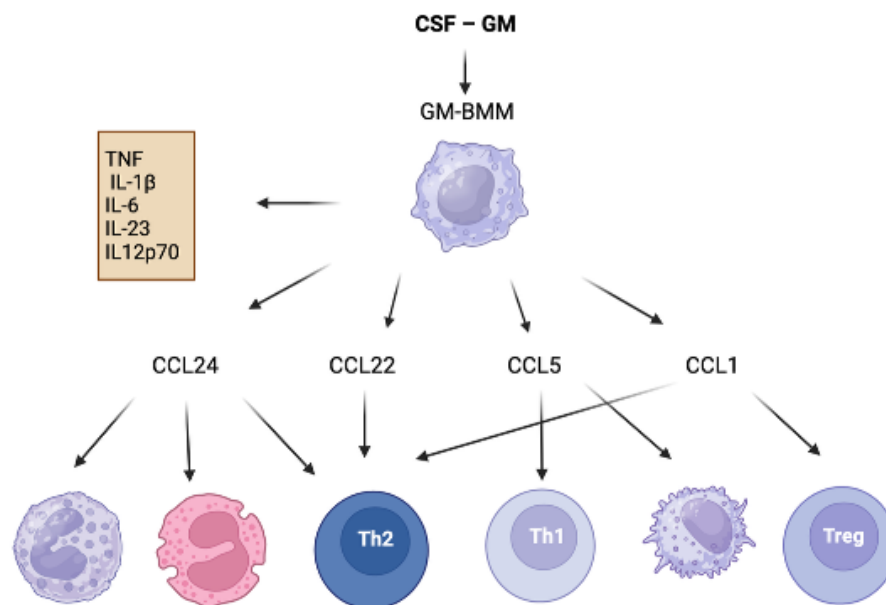
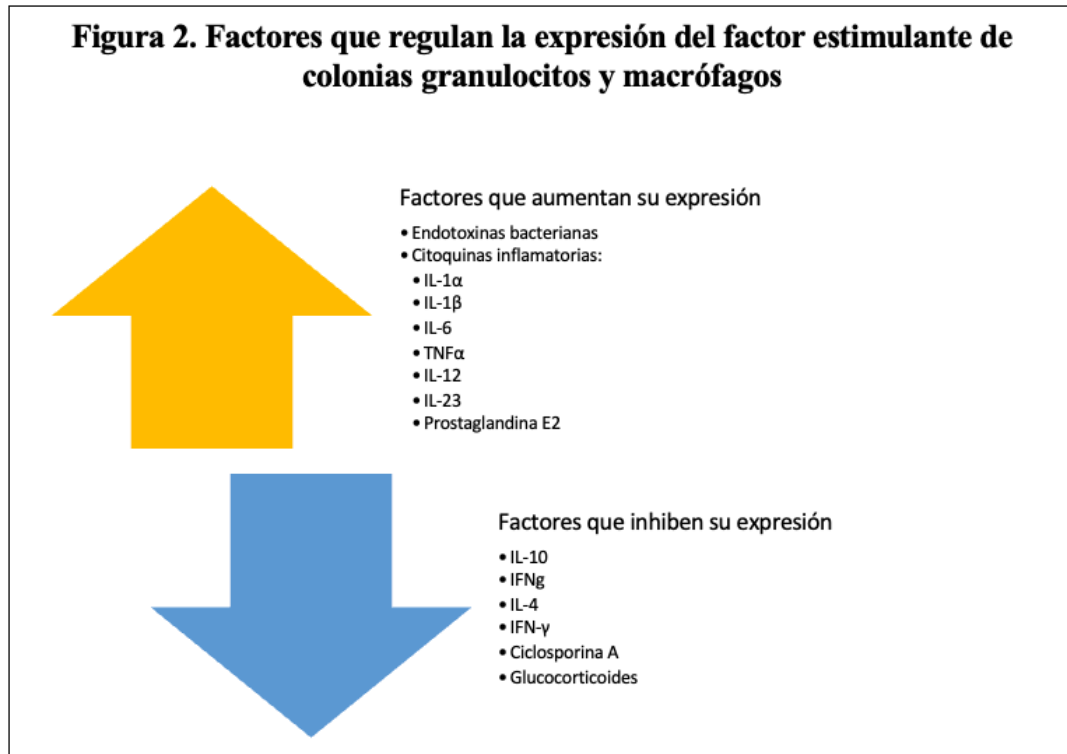


Figura 1: El factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (CSF - GM), actúa sobre los macrófagos derivados de la médula ósea (GM-BMM), los que se caracterizan por su fenotipo proinflamatorio y su buena capacidad de presentación de antígenos. Los GM-BMM producen citocinas proinflamatorias, incluidas TNF, IL-1β, IL-6 e IL-12, así como quimiocinas, como CCL5, CCL22 y CCL24, que reclutan células T CD4+, células NK, eosinófilos y basófilos

Las acciones del CSF-GM dependen de su concentración y se regulan a través de dos residuos de la cadena β: Ser585 y Tyr577 (1). A dosis bajas, como ocurre en tejidos sanos, se activa la señalización mediada por Ser585, lo que favorece la supervivencia de las células mieloides. En cambio, a dosis más elevadas, como sucede en los estados de inflamación, se activa la señalización mediada por Tyr577, generando como resultado la activación, proliferación y supervivencia celular (4).



Al tratarse de una citocina de origen múltiple, el mecanismo molecular de su producción no se encuentra completamente dilucidado. Para la estimulación del CSF-GM en el contexto infeccioso, se requieren factores reguladores de su expresión, tal como se ilustra en la **Figura 2**.



2. ¿Cómo actúa el CSF-GM?

Las actividades biológicas del CSF-GM se ejercen mediante su unión a receptores heteroméricos presentes en la superficie de monocitos, macrófagos, granulocitos, linfocitos, células endoteliales y células epiteliales alveolares. Es importante señalar que este receptor no se expresa en las células T (1).

El CSF-GM transmite sus señales a través de su receptor específico, denominado CSF-2R, compuesto por dos subunidades: una subunidad de unión al ligando (CSF-2R α) y una subunidad de transducción de señales común (CSF-2R β). Esta última es compartida con los receptores de IL-5 (IL-5R) e IL-3 (IL-3R). Tanto la cadena α como la β carecen de un dominio catalítico de tirosina quinasa.

La unión del CSF-GM a CSF-2R desencadena la activación de múltiples vías de señalización intracelular. En primer lugar, induce la autofosforilación de JAK2, lo que a su vez inicia la señalización post-receptor mediada por JAK2. Posteriormente, se activan STAT5, la vía MAPK y la vía PI3K (2,4).

- La señalización JAK2–STAT5 regula la diferenciación celular y los procesos inflamatorios.
- La vía PI3K promueve la proliferación y supervivencia celular.



Receptor del Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (G-CSF - GM)

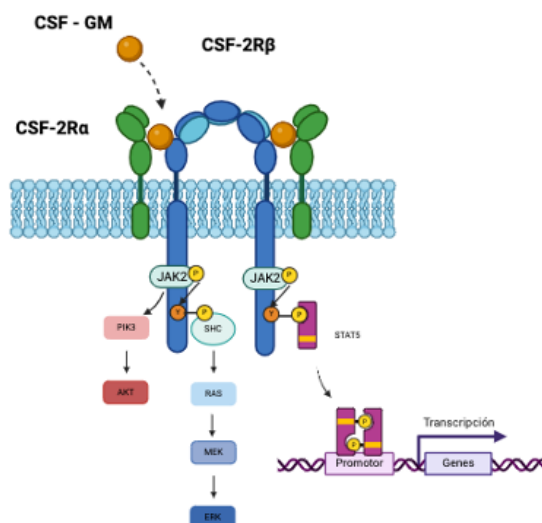


Figura 3: El receptor del CSF -GM consta de un dímero de cadenas comunes α y β . La unión de GM-CSF a la cadena α da como resultado la polimerización de la subunidad β del receptor; esto provoca la activación de JAK2, que fosforila diferentes sitios de tirosina en la cadena β . La tirosina fosforilada recluta STAT5, que luego es fosforilada por JAK2. Las dos moléculas STAT5 fosforiladas forman un dímero homólogo que se traslada al núcleo e inicia la transcripción del gen diana. Además, la activación de PI3K se puede lograr mediante la fosforilación mediada por JAK2 de la subunidad reguladora p85, activando así la vía PI3K-AKT. La activación de la vía MAPK se desencadena por la unión de SHC por una tirosina fosforilada en la subunidad β , que cataliza la activación de RAS, lo que lleva a una activación continua de RAF, MEK y ERK.

Created in BioRender.com **bio**

- La vía MAPK participa en el crecimiento, proliferación y diferenciación celular (2).

3. Papel del CSF-GM ante las infecciones

El papel del CSF-GM en el proceso infeccioso debe comprenderse a partir de sus efectos sobre las células sanguíneas de origen mieloide, ya que orquesta el comportamiento de numerosas células del sistema inmune, tanto innatas como adaptativas (2).

Tabla 1: Acciones del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (CSF-GM) en distintos tipos celulares.

Tipo de célula	Acción del CSF – GM
Macrófagos	- Estimula la diferenciación terminal - Promueve la adquisición de funciones inmunes normales mediante el factor de transcripción PU.1. - Regula la fagocitosis de patógenos microbianos - Aumenta la expresión de TLR2, TLR4 y CD14 - Incrementa la producción de citocinas proinflamatorias (TNF, IL-6, IL-12p70, IL-23, IL-1β) - Regula funciones como la adhesión celular, el catabolismo de lípidos y proteínas surfactantes pulmonares, entre otras.



Células dendríticas	- Favorece el desarrollo de CD103+ y CD11c+, células dendríticas migratorias. - Regula negativamente el desarrollo de DC CD8. - Incrementa la presentación cruzada y la absorción bacteriana - Regula la producción de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-23)
Neutrófilos	- Aumenta la expresión de la integrina CD11b - Regula la fagocitosis, la producción de ROS
Células B	- Producción de IgM
Células T	- Los macrófagos activados y las DC producen citoquinas proinflamatorias como IL-23, IL-1 β e IL-6, que pueden promover la diferenciación de las células Th17 y Th1/17, lo que lleva a una mayor producción de CSF-GM - Las células Th-GM proporcionen CSF-GM para inducir la expresión de IL-23 de las células presentadoras de antígenos y cooperen con las células Th1/17 o Th1 para exacerbar el desarrollo de la inflamación
Células Th1	- Son fuente de CSF-GM, también necesitan del mismo para mediar la inflamación en el sistema nervioso central
Células Th2	- Producen CSF-GM

Sabiendo que el CSF-GM es una citocina pleiotrópica y de origen múltiple, con acción sobre la inmunidad innata y adaptativa, interviene en la diferenciación de las células granulocíticas, como neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, macrófagos y células dendríticas. Su acción se ejerce mediante la unión al receptor celular de CSF-GM, lo que activa diversas vías de señalización, entre ellas JAK2, que induce señales nucleares a través de las rutas JAK-STAT, MAPK, PI3K, entre otras previamente descritas (2).

De esta manera, promueve la activación y proliferación celular, aumenta la quimiotaxis y la adhesión, eleva la producción de factores proinflamatorios y mejora la fagocitosis, además de potenciar las funciones de presentación de antígenos (1,2,5).

En términos específicos:

- La señalización JAK2–STAT5 regula la diferenciación y la inflamación.
- La vía PI3K estimula la proliferación y la supervivencia celular.
- La vía MAPK participa en el crecimiento, proliferación y diferenciación celular (1,2,5).

Asimismo, se ha demostrado en modelos animales que, sobre las células que expresan su receptor, el CSF-GM influye en el recambio, la función y la β -



oxidación de los ácidos grasos mitocondriales, aumenta la actividad del ciclo del ácido tricarboxílico, la fosforilación oxidativa, la producción de ATP, y regula vías metabólicas clave como la glucólisis, la vía de las pentosas fosfato y la síntesis de aminoácidos (6).

En condiciones fisiológicas, las células epiteliales, los macrófagos y los leucocitos residentes patrullan y protegen continuamente los tejidos frente a los patógenos. Durante el proceso infeccioso, el microambiente tisular cambia rápidamente hacia un estado inflamatorio (6).

A continuación, se detallan las acciones del CSF-GM sobre cada tipo celular del sistema inmunitario.

- **Macrófagos**

En los macrófagos, el CSF-GM estimula la diferenciación terminal normal mediante el factor de transcripción PU.1. Asimismo, regula la fagocitosis, incrementa la expresión de receptores de patrones moleculares asociados a patógenos (como lectinas tipo C, receptores de manosa o Dectina-1, receptores eliminadores e integrinas Fcy), y aumenta la expresión de TLR2, TLR4 y CD14. También promueve la producción de citocinas proinflamatorias, como TNF, IL-6, IL-12p70, IL-23 e IL-1 β , lo que favorece la polarización de los macrófagos hacia el fenotipo similar a M1 (clásico).

Por otro lado, también induce la polarización hacia el fenotipo similar a M2 (alternativo), que produce citocinas antiinflamatorias, como IL-10 y CCL2, promoviendo la reparación y remodelación tisular (1).

- **Células dendríticas**

En las células dendríticas (CD), el CSF-GM favorece el desarrollo de CD103⁺ y CD11b⁺, células dendríticas migratorias. Además, induce de manera marcada el desarrollo de CD inflamatorias derivadas de monocitos, aumenta la presentación cruzada, la absorción bacteriana y la producción de citocinas proinflamatorias, como IL-6 e IL-23, en las CD residentes (1).

- **Neutrófilos**

En los neutrófilos maduros, el CSF-GM incrementa la expresión de la integrina CD11b, lo que favorece la adhesión celular y su infiltración en los tejidos. Además, potencia sus funciones antimicrobianas, como la fagocitosis y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). No obstante, estudios recientes sugieren que el CSF-GM no participa directamente en la diferenciación de estas células (1).

- **Células B**

En las células B, el CSF-GM actúa sobre su receptor de manera autocrina e induce la producción de IgM (1).

- **Células T**

Evidencia reciente señala que el GM-CSF desempeña funciones proinflamatorias destacadas y es crítico para la patogenicidad de las células



T CD4+. Por ello, los mecanismos que regulan la diferenciación de estas células productoras de GM-CSF y su papel en el desarrollo de enfermedades autoinmunes e inflamatorias están adquiriendo cada vez mayor relevancia (1).

DATOS DE CONCORDANCIA

Los estudios en modelos murinos han demostrado que, en ausencia de CSF-GM, las células inmunitarias tisulares disminuyen su diferenciación, reclutamiento y supervivencia, tornándose amorfas y afuncionales, lo que conlleva sepsis y disfunción multiorgánica (2,6).

En ratones deficientes en CSF-GM, la administración de CSF-GM recombinante mejoró la respuesta defensiva frente a infecciones, redujo significativamente la mortalidad y previno la necrosis secundaria (2,6).

De igual modo, se ha demostrado que en las enfermedades alérgicas el CSF-GM media la sensibilización Th2 de las vías respiratorias (2,6). Actualmente, se encuentra en fase II de ensayo clínico el anticuerpo humanizado anti-CSF-GM KB003, orientado al tratamiento del asma grave con el objetivo de reducir la hiperreactividad alérgica.

4. Función del CSF-GM en las enfermedades autoinmunes

Al igual que en los procesos infecciosos, el CSF-GM desempeña un papel preponderante en la respuesta inmunitaria en las enfermedades autoinmunes, desencadenando una reacción inflamatoria con retroalimentación positiva. Lo hace mediante procesos inducidos por señales nucleares previamente descritas, estimulando células granulocíticas y monocíticas (proliferación, diferenciación, supervivencia, presentación y reclutamiento celular), además de ejercer influencia sobre los linfocitos. Interviene tanto en células circulantes como en células residentes de los tejidos (2,5).

En un proceso autoinmune, las células inflamatorias reclutadas continúan produciendo CSF-GM, lo que incrementa la proliferación celular y la liberación de factores inflamatorios, alcanzando incluso a los linfocitos T. Este proceso perpetúa la inflamación y conduce al daño tisular (2).

Aunque los linfocitos T no expresan receptores para GM-CSF, este factor influye indirectamente en la generación de células T reguladoras (**Treg**), como se ha demostrado en múltiples modelos de enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas (1,2,5).

A continuación, se describen los principales efectos del CSF-GM sobre los linfocitos y otras células implicadas en la inflamación autoinmune:

• Linfocitos T CD4+

El CSF-GM promueve la diferenciación de células T CD4+, que a su vez son productoras de CSF-GM y otras citocinas. Este factor ejerce funciones proinflamatorias críticas para la patogenicidad de dichas células (1,5,7).



- **Linfocitos Th1**

Las células Th1 también son una fuente de CSF-GM. Intervienen en la inflamación del sistema nervioso central, aunque su producción es menor que la de las células Th17, especialmente en condiciones de cultivo in vitro (3,8).

- **Linfocitos Th2**

Las células Th2 producen CSF-GM, aunque se requieren más investigaciones para dilucidar los mecanismos precisos de su producción y su contribución al desarrollo de enfermedades autoinmunes (2,5,9).

- **Linfocitos Th17**

El CSF-GM es fundamental para la patogenicidad de las células Th17, principales inductores de inflamación tisular y presentes en la mayoría de enfermedades autoinmunes (2,9–11). Las células Th17 “clásicas” producen principalmente IL-17 y no son patógenas; sin embargo, presentan una gran plasticidad, y pueden volverse altamente patógenas al diferenciarse en células Th1/17, bajo la estimulación de IL-1 β , que sensibiliza a las células Th17 a la IL-12. Tanto IL-1 β como IL-12 favorecen esta diferenciación (2,9,12).

- **Linfocitos Th1/17**

Se caracterizan por su capacidad de coproducir IL-17, IFN- γ y GM-CSF, y se identifican por la coexpresión de T-bet, ROR γ t y los receptores de quimiocinas CXCR3 y CCR6 (2,5,8,9).

- **Linfocitos Th-GM**

Son células T CD4⁺ estimuladas por IL-2 o IL-7. Entre sus propiedades se incluye la producción de GM-CSF e IL-3, estando implicadas en enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide y la encefalomiелitis autoinmune experimental. Estas células podrían proporcionar CSF-GM para inducir la expresión de IL-23 en las células presentadoras de antígenos (CPA) y cooperar con células Th1/17 o Th1, exacerbando la inflamación (1,2,5,7).

- **Macrófagos**

El CSF-GM induce la diferenciación de macrófagos tipo M1 y aumenta la producción de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-12, IL-23 e IL-1 β a partir de CPA. Esto conduce a una mayor diferenciación de células Th17 y Th1/17, generando un circuito de retroalimentación positiva (2,5,8).

- **Células dendríticas**

Los macrófagos activados y las células dendríticas (CD) producen citocinas proinflamatorias como IL-23, IL-1 β e IL-6, que promueven la diferenciación de células Th17 y Th1/17, aumentando la producción de CSF-GM por parte de estas últimas (1–3,12).

Los niveles elevados de CSF-GM incrementan la producción de citocinas proinflamatorias por macrófagos y CD, que a su vez generan más IL-1 β y



TNF- α , estimulando la liberación adicional de CSF-GM desde células tisulares residentes, como células endoteliales, epiteliales, fibroblastos o condrocitos. Este proceso amplifica aún más el circuito de retroalimentación positiva (2,5,6,8,12).

- **Rol inmunomodulador**

No obstante, el CSF-GM también cumple un papel inmunomodulador. Ante estímulos inespecíficos (como la reducción en la respuesta de **IL-8**), puede disminuir la inflamación, favoreciendo la **tolerancia inmunológica**. En resumen, el CSF-GM puede **facilitar o inhibir la quimiotaxis de neutrófilos**, dependiendo de las influencias ambientales locales (1–3,6,8,12).

DATOS DE CONCORDANCIA:

En estudios sobre encefalomielitis autoinmune experimental (EAE), se ha informado que la deficiencia de GM-CSF o la neutralización del mismo previenen la aparición de EAE. La administración de GM-CSF recombinante empeoró la enfermedad en EAE y se han informado concentraciones elevadas de GM-CSF en el líquido cefalorraquídeo de pacientes afectados (1).

En esclerosis múltiple (EM) recurrente-remitente o secundaria progresiva, los informes indican que GM-CSF desempeña un papel central en la EM, y que la inhibición de GM-CSF será una estrategia terapéutica útil para la EM (1).

En artritis reumatoide (AR), en el modelo de artritis inducida por colágeno (CIA), los ratones con deficiencia de GM-CSF no desarrollaron artritis, y la administración de anticuerpos neutralizantes anti-GM-CSF mejoró la enfermedad existente, previno la progresión de la enfermedad y redujo las concentraciones de TNF e IL-1. Por otro lado, la administración de GM-CSF exacerbó la artritis en la CIA (1).

Ensayos clínicos actuales han evaluado que la neutralización del GM-CSF era beneficiosa en pacientes con EM y AR. Se encuentra en estudio el anticuerpo monoclonal humano MOR103 en fase Ib como tratamiento para la EM y en fase Ib/IIa para la AR.

También el Mavrilimumab, un anticuerpo humano anti-GM-CSF α , en estudio de fase II en pacientes con AR, informó una eficacia significativa y no se reportaron eventos adversos graves como la proteinosis alveolar pulmonar. Se observó una disminución $\geq 1,2$ puntos desde el valor inicial en la puntuación de actividad de la enfermedad (DAS28-CRP) en la semana 12 en un 55% de los participantes.

5. ¿Cómo se encuentra el GM-CSF en el paciente crítico?

Es así que el GM-CSF tiene una función muy relevante en la respuesta inflamatoria, y en el paciente crítico nos centraremos en su estado de respuesta infecciosa más grave, la sepsis (6).



En la respuesta inflamatoria, las moléculas derivadas del patógeno son reconocidas por los toll-like receptors de las CPA, y se inicia la transcripción de sustancias inflamatorias y la activación de la inmunidad adaptativa, con estimulación de los linfocitos B y T, sus productos y fenómenos de proteólisis (8).

Una respuesta inmune demasiado proinflamatoria conduce al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), con clínica de fiebre, taquicardia, taquipnea, fuga capilar e histología de daño en los tejidos. Posteriormente, a los pocos minutos u horas de la respuesta proinflamatoria, se inicia el síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS), que ralentiza la respuesta inmune a través de la disminución de la señalización intracelular (incluida la internalización de HLA-DR en monocitos), en un estado inmunosupresor hiporreactivo (5,8).

En un paciente inmunocompetente, SIRS y CARS simultáneos se consideran mecanismos fisiológicos complementarios normales, que se equilibran entre sí para restaurar la homeostasis después del inicio de la infección.

Sin embargo, las complicaciones o los sistemas inmunológicos desregulados pueden provocar SIRS o CARS excesivos y alterar el delicado equilibrio. El resultado es la sepsis, que potencialmente puede progresar hasta un síndrome de disfunción orgánica múltiple y la muerte (6).

El GM-CSF orchestra el comportamiento de muchas células inmunes innatas y adaptativas para combatir los patógenos y, al mismo tiempo, evitar una respuesta sistémica abrumadora, mediante la activación de los macrófagos, la maduración de las células dendríticas y el reclutamiento de células T específicas de antígeno para ayudar en la eliminación del patógeno (6). Adquiere importancia la función de los granulocitos, que pueden provocar una pérdida de la integridad tisular, alterando la barrera epitelial-endotelial y propagando el estado inflamatorio (6).

Durante el proceso infeccioso, la insuficiencia de GM-CSF produce disfunción de los fagocitos mononucleares, aumentando su apoptosis, generando incapacidad relativa de las células T, metilación del ADN de los monocitos, con disminución de la señalización inmune, fagocitosis reducida y una expresión reducida de HLA-DR, contribuyendo así al avance del proceso séptico (5,6,8).

En estudios in vitro, se ha demostrado que GM-CSF revierte la hiporrespuesta de los monocitos inducida por la sepsis al normalizar la expresión de HLA-DR, mejorar la presentación del antígeno patógeno a las células de respuesta inmune adaptativa y restaurar la inmunocompetencia. Sin embargo, no está claro el momento ni la concentración de GM-CSF que pueden afectar el grado de respuesta inmune (6).

En cultivos de sangre total ex vivo, de pacientes con sepsis grave, el GM-CSF mejora la defensa antimicrobiana del huésped al favorecer la supervivencia, proliferación, diferenciación, fagocitosis y destrucción bacteriana de neutrófilos y monocitos/macrófagos. Además, GM-CSF puede promover la migración y adhesión de neutrófilos, aumentar la expresión de mHLA-DR y la producción de citoquinas proinflamatorias inducida por endotoxinas (5)



DATOS DE CONCORDANCIA:

Drossou-Agakidou V. et al. evaluaron los efectos de rhu GM-CSF (molgramostim) y rhu G-CSF sobre la expresión de HLA-DR en recién nacidos con sepsis versus controles sanos. La expresión de HLA-DR disminuyó en todos los recién nacidos con sepsis, restableciéndose progresivamente durante 5 días. Se observaron valores normales de expresión de HLA-DR desde el día 1 en los pacientes tratados con molgramostim. Aún no se han establecido la dosis óptima de rhu GM-CSF, la vía de administración ni la duración de la terapia.

Rosenbloom et al. informaron una mayor relación de curación/mejoría de infecciones con GM-CSF (sargramostim) frente a placebo en neumonía infecciosa, infecciones intraabdominales, del sistema nervioso central o del torrente sanguíneo, de diversas etiologías microbianas (grampositivas, gramnegativas, levaduras y polimicrobianas).

Meisel et al. informaron una menor duración de la ventilación mecánica evaluada el día 9, mejores puntuaciones de gravedad de la enfermedad en el día 9 y una menor duración de la estancia en la UCI con inyecciones subcutáneas de sargramostim en pacientes que manifestaban inmunoparálisis.

Wan et al. estudiaron a receptores de trasplante medular inmunocomprometidos e informaron una menor mortalidad relacionada con el trasplante, una menor mortalidad acumulada, una menor mortalidad por enfermedades fúngicas invasivas y una menor mortalidad relacionada con la infección en regímenes profilácticos que contenían molgramostim, en comparación con el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).

6. Su papel en la inmunomodulación: cómo se puede usar para revertir la inmunoparálisis

El GM-CSF desempeña un papel clave en las infecciones bacterianas, fúngicas y virales; su disfunción contribuye al desarrollo de SRIS o CARS, pudiendo provocar hiperinflamación o inmunoparálisis (5).

El estado CARS grave y prolongado, denominado "inmunoparálisis", se refiere a niveles de HLA-DR inferiores a 8000 anticuerpos monoclonales por célula en monocitos CD14+, con menos del 30% de monocitos expresando HLA-DR. Además, las células B y las CD sufren apoptosis, las células T entran en un estado de agotamiento y disminuyen los números de linfocitos T reguladores (Treg) y CD14+ (5). Para la monitorización de inmunoparálisis, en la práctica se utilizan biomarcadores derivados de inflamación (proteína C reactiva [PCR], procalcitonina [PCT], ferritina), pero se justifican más investigaciones sobre biomarcadores más sensibles y específicos (5,6).

Esta inmunosupresión puede ser inducida por factores exógenos, como endotoxinas y fármacos inmunosupresores, o por mediadores endógenos, como IL-10, corticosteroides y catecolaminas (5).

El factor estimulante GM-CSF mejora la defensa antimicrobiana del huésped al potenciar la supervivencia, proliferación, diferenciación y fagocitosis de neutrófilos y monocitos/macrófagos, así como la migración y adhesión de



neutrófilos, la expresión de mHLA-DR y la producción de citoquinas proinflamatorias inducida por endotoxinas. Es decir, la desactivación duradera de los monocitos en la sepsis puede revertirse *in vivo* mediante la aplicación de inmunoestimulantes como GM-CSF o mediante la eliminación de factores inhibidores inflamatorios (1,5,6).

En el estudio de Meisel et al., un grupo fue tratado con GM-CSF (4 µg/kg/d) y otro con placebo durante 8 días; al final se probó la eficacia de GM-CSF para revertir la inmunosupresión asociada a la sepsis. Además, GM-CSF acortó el tiempo de ventilación mecánica, así como la estancia intrahospitalaria y en la UCI (5).

El efecto se mantuvo estable durante el intervalo de tratamiento y los niveles de mHLA-DR se normalizaron en 19 de 19 pacientes tratados con GM-CSF, mientras que solo se normalizaron en 3 de 19 pacientes del grupo placebo durante el intervalo de intervención (5).

Paine et al., Bosteels et al. y Wan L. et al. demostraron que, cuando se administra por diversas vías (inhalación, intravenosa y subcutánea), rhu GM-CSF mejora los resultados clínicos en pacientes en estado crítico, inmunocomprometidos y que padecen infecciones respiratorias. Sin embargo, aún no se han establecido la dosis óptima de rhu GM-CSF, la vía de administración ni la duración de la terapia.

CONCLUSIONES

El GM-CSF tiene múltiples orígenes y funciones a través de las células inmunitarias, orquestando su desarrollo, producción, vitalidad y capacidad funcional. En ocasiones, incluso modifica el tipo de función que debe cumplir la célula según el escenario, lo que ha convertido a este factor en una pieza clave en los procesos infecciosos e inflamatorios.

Aún se necesitan más estudios para identificar los mecanismos moleculares que regulan la producción de GM-CSF y determinar con mayor precisión su papel en el desarrollo de enfermedades infecciosas e inflamatorias, lo que podría conducir al diseño de nuevas e innovadoras estrategias terapéuticas.

REFERENCIAS

1. Shiomi A, Usui T. Pivotal roles of GM-CSF in autoimmunity and inflammation. Vol. 2015, Mediators of Inflammation. Hindawi Publishing Corporation; 2015.
2. Chen Y, Li F, Hua M, Liang M, Song C. Role of GM-CSF in lung balance and disease. Vol. 14, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2023.
3. Burgess AW, Metcalf D. B IL0 OD The Nature and Action of Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factors [Internet]. Vol. 56, Blood. 1980. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/56/6/947/583485/947.pdf>



4. Ushach I, Zlotnik A. Biological role of granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) on cells of the myeloid lineage. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Nov 28];100(3):481. Available from: [/pmc/articles/PMC4982611/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26982611/)
5. Meisel C, Schefold JC, Pschowski R, Baumann T, Hetzger K, Gregor J, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: A double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Oct 1;180(7):640–8.
6. Lazarus HM, Pitts K, Wang T, Lee E, Buchbinder E, Dougan M, et al. Recombinant GM-CSF for diseases of GM-CSF insufficiency: Correcting dysfunctional mononuclear phagocyte disorders. Vol. 13, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2023.
7. Gomez HG, Rugeles MT, Jaimes FA. Key immunological characteristics in the pathophysiology of sepsis. Vol. 19, *Infectio*. Elsevier Doyma; 2015. p. 40–6.
8. Chiscano-Camón L, Plata-Menchaca E, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R. Pathophysiology of septic shock. *Med Intensiva*. 2022 May 1;46:1–13.
9. Metcalf D. Hematopoietic cytokines [Internet]. 2008. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/111/2/485/1220613/zh800208000485.pdf>
10. del Pozo C, Ortiz de Salazar MI, Torregrosa I, Sánchez L, Albero MD, Bauza J. G-CSF versus GM-CSF en el tratamiento de la neutropenia de un paciente con síndrome de Felty en hemodiálisis. Vol. 5. 2000.
11. Filella X MRBAM. Funciones de las citocinas. 2002.
12. Cheng LL, Guan WJ, Duan CY, Zhang NF, Lei CL, Hu Y, et al. Effect of Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Lymphopenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021 Jan 1;181(1):71–8.



CAPÍTULO 8

Interleucina-7 y su importancia en la inmunomodulación en el paciente crítico

Doryz Catalina Almeida Posso

PUNTOS CLAVE

- La IL-7 desempeña un papel crucial en pacientes críticos con estados de linfopenia severa, como el shock séptico, el VIH y el SARS-CoV-2, al ser un potente inmunomodulador que estimula genes antiapoptóticos e inhibe genes proapoptóticos, lo que produce un incremento en el desarrollo, diferenciación y proliferación celular.
- La IL-7 necesita unirse a su receptor para iniciar las cascadas de señalización celular y fosforilación, describiéndose tres vías: JAK-STAT, PI3K-AKT y MAPK-ERK.
- Se han realizado estudios con CYT107 y anticuerpos monoclonales (mAb) en la inmunomodulación e inhibición de la inmunoparálisis en estas tres entidades con depleción linfocitaria.
- Los fármacos en investigación, en general, han sido bien tolerados, con efectos secundarios mínimos, lo que orienta a considerar que su uso es seguro.

RESUMEN

La IL-7 desempeña un doble papel en el sistema inmunitario: por una parte, fomenta respuestas inmunitarias positivas en procesos inflamatorios, pero, por otra, su potencial inflamatorio puede ser perjudicial y negativo en enfermedades autoinmunes. Tiene aplicaciones potenciales en la inmunomodulación de pacientes críticos, al evitar la depleción de linfocitos mediante la estimulación de genes antiapoptóticos y la inhibición de genes proapoptóticos, incrementando el desarrollo y la proliferación de linfocitos T.

Se han estudiado tres vías implicadas en la señalización de la IL-7: 1) vía de Janus cinasa (JAK-STAT), 2) vía fosfatidilinositol cinasa (PIK-AKT) y 3) vía MAPK cinasa, que intervienen en la inducción, el desarrollo y la proliferación celular, respectivamente.

En el paciente críticamente enfermo se han analizado tres enfermedades que presentan linfopenia severa y alta mortalidad: 1) choque séptico, 2) enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (HIV/SIDA) y 3) infección respiratoria por COVID-19 o SARS-CoV-2. Los estudios han desarrollado dos tipos de fármacos: CYT107 (inmunomodulador) y anticuerpos monoclonales (MAb).

Este capítulo tiene como objetivo estudiar la fisiopatología y las cascadas bioquímicas de la IL-7, así como sus vías de señalización, además del impacto



de la IL-7 en la inmunomodulación de pacientes críticamente enfermos con linfopenia severa, especialmente en sepsis y choque séptico, y las posibles estrategias terapéuticas a emplear.

Palabras clave: IL-7, inmunomodulación, linfocitos, señalización, choque séptico.

ABSTRACT

IL-7 plays a dual role in the immune system: on the one hand, it promotes positive immune responses in inflammatory processes, but on the other hand, its inflammatory potential can be detrimental in autoimmune diseases. It has potential applications in the immunomodulation of critically ill patients by preventing lymphocyte depletion through the stimulation of anti-apoptotic genes and the inhibition of pro-apoptotic genes, thereby increasing the development and proliferation of T lymphocytes.

Three pathways involved in IL-7 signaling have been studied: 1) Janus kinase pathway (JAK-STAT), 2) phosphatidylinositol kinase pathway (PIK-AKT), and 3) MAPK kinase pathway, involved in cell induction, development, and proliferation, respectively.

In critically ill patients, three diseases have been studied that present severe lymphopenia and high mortality: 1) septic shock, 2) acquired immunodeficiency virus disease (HIV/AIDS), and 3) respiratory infection by COVID-19 or SARS-CoV-2. Studies have developed two types of immunomodulatory drugs: CYT107 and monoclonal antibodies (MAb).

This chapter aims to study the pathophysiology and biochemical cascades of IL-7 and its signaling pathways, as well as the impact of IL-7 on immunomodulation in critically ill patients with severe lymphopenia, particularly in sepsis and septic shock, and the possible therapeutic strategies to be employed.

Keywords: IL-7, immunomodulation, lymphocytes, signaling, septic shock.

INTRODUCCIÓN

La IL-7 desempeña un doble papel en el sistema inmunitario: por una parte, fomenta respuestas inmunitarias positivas en procesos inflamatorios, pero, por otra, su potencial inflamatorio puede ser perjudicial y negativo en enfermedades autoinmunes (2,8).

Se han estudiado tres vías implicadas en la señalización de la IL-7: 1) vía de Janus cinasa (JAK-STAT), 2) vía fosfatidilinositol cinasa (PIK-AKT) y 3) vía MAPK cinasa, que intervienen en la inducción, el desarrollo y la proliferación celular, respectivamente.

La IL-7 presenta aplicaciones potenciales en estados de linfopenia severa, especialmente al actuar como un fuerte inmunomodulador, ya que permite la proliferación, el desarrollo, la supervivencia y la homeostasis de las células T maduras, mediante la inducción de genes antiapoptóticos y la inhibición de



genes proapoptóticos. De esta forma, impide la inmunoparálisis al reprimir la muerte celular programada o apoptosis (2,1).

En el paciente críticamente enfermo se han analizado tres enfermedades que presentan linfopenia severa y alta mortalidad: 1) choque séptico, 2) enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (HIV/SIDA) y 3) infección respiratoria por COVID-19 o SARS-CoV-2.

En la sepsis y el shock séptico, la profunda depleción de linfocitos es inducida por apoptosis, lo que conlleva una disminución en el número total de linfocitos T CD4+, CD8+, células B y células Natural Killer circulantes. Esta depleción puede alcanzar niveles tan bajos como en pacientes con SIDA e incluso ser mortal. En este grupo de pacientes se han estudiado los efectos inmunomoduladores de la interleucina recombinante humana (CYT107), particularmente sobre el recuento absoluto de linfocitos y el incremento de linfocitos T CD4+ y CD8+ circulantes, así como en la mejora de la supervivencia.

El VIH-1 es una enfermedad crónica tratada con terapia antirretroviral (TAR). En este contexto, se han investigado intervenciones inmunomoduladoras durante el tratamiento con TAR supresor, cuando los provirus del VIH-1 se encuentran en estado latente (8).

En la enfermedad por VIH-1, las intervenciones inmunomoduladoras suelen administrarse durante el TAR supresor, cuando la mayoría de los provirus permanecen en estado latente. Sin embargo, estudios recientes exploran nuevas estrategias administradas durante el estado virémico o antes de iniciar el TAR supresor. Algunas de estas intervenciones son independientes de la presencia del antígeno del VIH-1, mientras que otras dependen de su presencia y producen un bloqueo en la señalización de la IL-7. Este mismo principio se aplica en el manejo de enfermedades autoinmunes (8).

Los estudios han desarrollado dos tipos de fármacos: CYT107, de acción inmunomoduladora, y anticuerpos monoclonales (MAb), que antagonizan el componente alfa del receptor de interleucina (9).

Este capítulo tiene como objetivo estudiar la fisiopatología y las cascadas bioquímicas de la IL-7 y sus vías de señalización, así como el impacto de la IL-7 en la inmunomodulación de pacientes críticamente enfermos con linfopenia severa, especialmente en sepsis y choque séptico, y las posibles estrategias terapéuticas a emplear.

DEFINICIÓN

La IL-7 es una citocina no replicante que desempeña un papel crucial en el sistema inmunológico, influyendo en el desarrollo, la supervivencia y la homeostasis de las células T maduras. Fue descubierta por primera vez en 1998 como un factor precursor de células B murinas y posteriormente se identificó como una citocina esencial en la homeostasis de las células T (2).

Tiene un peso molecular de 25 kDa y presenta características tanto proapoptóticas como antiapoptóticas. Su estructura consta de cuatro hélices α



paralelas que se conectan a los receptores de citocinas tipo I y forma parte de la familia de la IL-2. Desempeña un doble papel en el sistema inmunitario: fomenta respuestas inmunitarias positivas en procesos inflamatorios, pero puede tener efectos negativos en enfermedades autoinmunes (2).

En estudios realizados en modelos murinos infectados con tuberculosis y tratados con IL-7, se observó una mayor supervivencia. Incluso se menciona que la IL-7 podría servir como marcador en el esputo, constituyendo un predictor temprano de la eliminación de micobacterias en pacientes con tuberculosis.

El gen de la IL-7 consta de seis exones, se localiza en el cromosoma 8q12-13,17 y es secretada por células del estroma en el timo, la médula ósea, el intestino, el hígado, las células dendríticas, los folículos y los queratinocitos. Su baja concentración sérica dificulta su medición, y los niveles reducidos pueden deberse a factores locales. Además, su forma bioactiva puede unirse a matrices extracelulares, como los fibroblastos mesenquimales durante el desarrollo de los timocitos, y se dimeriza con el factor de crecimiento de los hepatocitos (2).

La unidad funcional del receptor de interleucina 7 está formada por dos cadenas: la cadena alfa de la interleucina 7 (IL-7R α , complejo CD127) y la cadena común del receptor de citocinas γ (γ C, CD132) (Figura 1) (2).

La cadena alfa del complejo IL-7R α es una proteína compuesta por tres dominios: 1) el dominio extracelular (EC), que une la molécula de IL-7, 2) el dominio transmembrana (TM) y 3) el dominio citoplasmático (Cyto), que contiene los elementos de señalización (Figura 1) (2).

La cadena alfa también participa en otro receptor denominado linfopoyetina del estroma tímico (TSLPR), mientras que la cadena γ común se comparte con otras citocinas, como IL-2, IL-4, IL-15 e IL-21.

RECEPTOR DE IL 7 Y SUS DOMINIOS

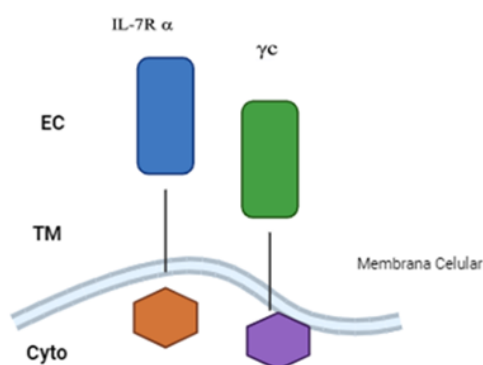


FIGURA N1 Receptor de IL-7 con cadenas alfa y gama-c

Se demuestra los tres dominios de membrana de receptor alfa EC dominio extracelular que liga la IL7, dominio TM transmembrana y dominio Cyto citoplasmático que en donde se producen las vías de señalización.

Autora: Dra. Doryz Almeida

Ref. Bibliográfica BIOLOGY AND INTERLEUKIN VARIANT ISOFORM.



El complejo del receptor IL-7R se expresa en células de origen linfoide, particularmente en células T y B en desarrollo, células T maduras, así como en macrófagos derivados de la médula ósea. También se encuentra en células no inmunes, incluidas células epiteliales, células del estroma de la médula ósea, y en células transformadas, como células T cutáneas, células de linfoma, células de cáncer colorrectal, células de cáncer de mama y células de cáncer de páncreas.

Vías de señalización

Se han estudiado tres vías de señalización: 1) vía JAK-STAT (*Janus quinasa*), 2) vía PI3-Akt y 3) vía MAPK. La vía JAK-STAT actúa como transductora y activadora de señales de transcripción, mientras que las vías PI3-Akt y MAPK son responsables de la diferenciación y la supervivencia celular.

Vía JAK-STAT

La IL-7 se une a su receptor IL-7R y dimeriza el complejo IL-7-IL-7R con la cadena de citocinas γ C del receptor. Esto permite la aproximación de las proteínas JAK, lo que produce la fosforilación del receptor e inicia una cascada de procesos de fosforilación (Figuras 2 y 3) (2). A continuación, la cadena γ C fosforila a JAK-3 y el complejo IL-7R fosforila el dominio intracelular de JAK-1. JAK-3 fosforilado facilita la activación de JAK-1 mediante la fosforilación del aminoácido tirosina 449 en el dominio citoplasmático (Figuras 2 y 3) (2).

La tirosina fosforilada crea un sitio de acoplamiento (dominio SH2) en el IL-7R que facilita la unión del transductor de señales y la activación de proteínas de transcripción (STAT). Posteriormente, las Janus quinasas (JAK-1 y JAK-3) reclutan y fosforilan a las proteínas STAT-1, STAT-3 y STAT-5 (Figuras 2 y 3) (2).

Una vez fosforilado, STAT-5 se dimeriza y se traslada al núcleo, lo que desencadena la expresión de genes antiapoptóticos como Bcl-2, Bcl-xL y Mcl-1, y regula negativamente la expresión de genes proapoptóticos como Bax, Bad y Bak. De esta forma, se evita la apoptosis y se favorece la proliferación celular (Figuras 2 y 3) (2,1).

VÍA PI3K/AKT

El grupo de lípidos quinasas PI3K se compone de tres subunidades: p85, p55 y p110. Se clasifica en tres categorías: I, II y III. La clase PI3K IA está conformada por la subunidad reguladora p85 y la subunidad catalítica p110 (3).

PI3K se activa mediante estímulos extracelulares como factores de crecimiento, citocinas y hormonas en condiciones fisiológicas. Además, es estimulada por receptores de membrana tipo tirosina cinasa, los cuales se dimerizan y autofosforilan, generando sitios de unión para la enzima fosfatidilinositol 3-cinasa. Esta utiliza como sustrato el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2), convirtiéndolo en el segundo mensajero fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3) (3).

Akt, también conocida como proteína quinasa B, es una proteína serina/treonina cinasa que se activa por factores de crecimiento como el factor de



crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), la insulina, citocinas y ligandos de receptores acoplados a proteínas G, así como en situaciones de estrés, hiperosmolaridad, choque térmico y estrés oxidativo, entre otros. Estos estímulos activan Akt para llevar a cabo una variedad de efectos biológicos: promover la supervivencia celular, proteger contra la apoptosis, inducir meiosis en ovocitos, regular la contractilidad vascular, activar el factor de transcripción NF- κ B y regular múltiples acciones metabólicas de la insulina (3).

La activación de Akt está mediada por la fosforilación de un residuo de treonina (Thr308 en Akt1) y un residuo de serina en la región terminal COOH (Ser473 en Akt1). El PIP3 actúa como segundo mensajero al reclutar la serina/treonina cinasa Akt (3).

Además de la vía JAK/STAT, el receptor IL-7R recluta y activa la vía PI3K mediante la unión de la subunidad p85 al dominio fosforilado de la cadena alfa del IL-7R. Esto produce la activación y fosforilación de residuos de tirosina en la cola del receptor IL-7R α . Posteriormente, se activa la serina/treonina cinasa Akt, que regula positivamente la expresión de genes antiapoptóticos como Bcl-2, Bcl-xL y Mcl-1, y negativamente la expresión de genes proapoptóticos como Bax, Bad y Bak (Figuras 2 y 3) (2,3).

Asimismo, Akt interviene en el ciclo celular regulando de forma negativa a la proteína inhibidora de cinasas dependientes de ciclina/inhibidor del ciclo celular, a través de la fosforilación de la proteína FOXO1, lo que permite que las células se multipliquen con mayor rapidez (Figuras 2 y 3) (3).

VÍA PROTEÍNA CINASA ACTIVADA POR MITÓGENO (MAPK)

Además de las vías JAK-STAT y PI3K-Akt, existen otras proteínas denominadas MAPK, que poseen actividad de cinasas y pueden contribuir a la señalización de IL-7/IL-7R. Estas proteínas permiten la transmisión de señales desde la membrana celular hasta el núcleo.

La estructura de la vía MAPK está conformada por un módulo de tres cinasas —RAF, MEK y ERK— que se activan de manera secuencial (3).

En términos generales, la vía se inicia cuando un factor de crecimiento se une a su receptor de membrana (RTK) mediante proteínas adaptadoras, como GRB2/SOS, lo que desencadena la activación de la cascada de cinasas. Inicialmente se activa Ras, una pequeña proteína de unión a guanósil trifosfato (GTP), que funciona como un interruptor bimodal con dos estados conformacionales: uno activo, que conduce a la activación de la MAP cinasa-cinasa (RAF), y otro inactivo (3).

RAF activa, mediante fosforilación, la MAP cinasa-cinasa (MEK). Finalmente, MEK fosforila y activa la MAP cinasa (ERK). ERK tiene la capacidad de translocarse al núcleo, donde fosforila directamente un gran número de factores de transcripción, como c-Jun o c-Myc (3).

Una vía alternativa de activación de MAPK es la mediada por PI3K, capaz de estimular a RAF y continuar con la cascada de fosforilaciones que conducen a



la activación de las cinasas y, finalmente, de la transcripción. El receptor IL-7R activa PI3K, como se mencionó previamente.

Asimismo, una proteína adaptadora denominada ShcA puede participar en la activación de la vía MAPK/ERK, actuando como adaptadora para la activación de Ras. Se ha descrito que la señalización mediada por IL-7R puede fosforilar a ShcA en células pro-B (Figuras 2 y 3).

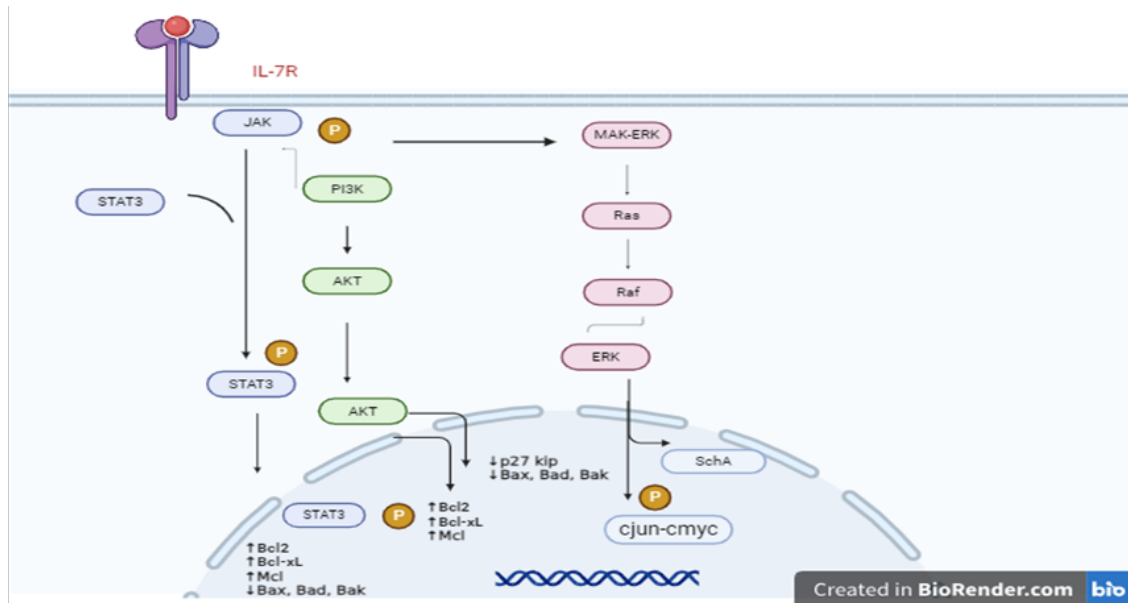


Figura 2. Vías de señalización de IL-7 y su receptor IL-7R Incluye las vías JAK-STAT, PI3K-AKT y MAPK-ERK.

Autora: Dra. Doryz Almeida

Referencia bibliográfica

1. *Biology and interleukin variant isoform. Inhibition of insulin-induced activation of Akt by a kinase-deficient mutant of the ϵ isozyme of protein kinase C.*

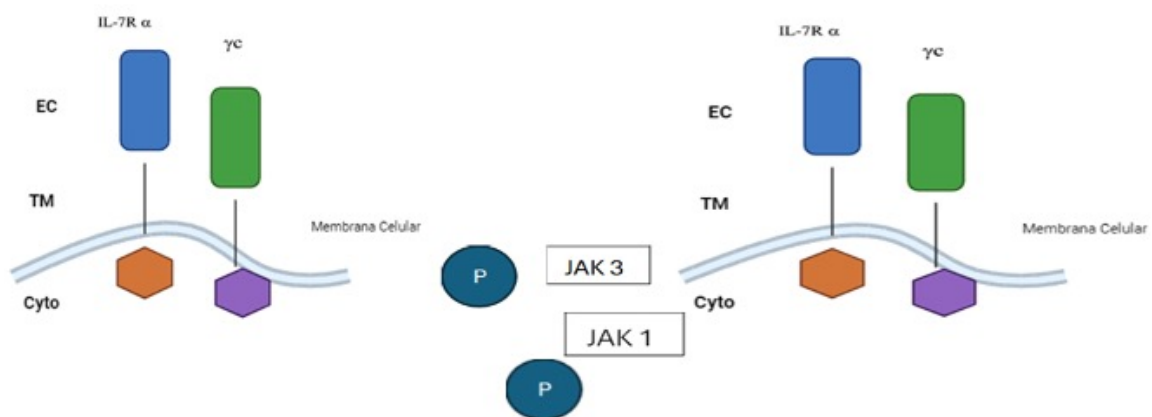


figura 3.- esquema de la cascada de eventos en la señalización de il-7 y su receptor



JAK STAT p	PI3 Kinasa	VIA MAK-ERK
• Reclutamiento y fosforilación de proteínas STAT 1, 3 y 5. • Regulación positiva de genes antiapoptóticos Bcl2, BclL, Mcl-l • Regulación negativa de genes proapoptóticos (Bax, Bad, Bak)	• PIP recluta AKT • Akt regula proteínas de supervivencia celular como Bcl y factores de transcripción FOXO 1 • Inhibe proteína p27 kip • Regula positivamente genes antiapoptóticos Bcl2, BclL, Mcl-l • Regula negativamente genes antiapoptóticos Bax, Bad, Bak	• RAS activa MAP cinasa o MEK • MEK activa ERK • ERK fosforila factores de transcripción cjun-cmyc • Proteína adaptadora de MAP-ERK SchA • IL7R fosforila SchA en células pro-B

Figura 3. Cascada de eventos en la señalización de IL-7

En el dominio extracelular (EC), la IL-7 se une a su receptor y se dimeriza con la cadena γC , lo que facilita la fosforilación mediada por JAK-1 y JAK-3. Posteriormente, se fosforilan las proteínas STAT-1, STAT-3 y STAT-5, que regulan de forma positiva genes antiapoptóticos y de forma negativa genes proapoptóticos.

La vía adicional PI3K-AKT regula positivamente genes que intervienen en la supervivencia celular, como **Bcl**, a través de la activación de factores de transcripción **FOXO1** y la inhibición de la proteína p27^{kip}, un inhibidor del ciclo celular. También regula de manera positiva genes antiapoptóticos y de forma negativa genes proapoptóticos.

La segunda vía adicional, MAPK-ERK, fosforila factores de transcripción como c-Jun, c-Myc y ShcA en células pro-B. De esta forma, estas vías mediadas por IL-7 y su receptor intervienen en la proliferación y la supervivencia celular.

Autora: Dra. Doryz Catalina Almeida Posso

Referencia bibliográfica

1. *Biology and interleukin variant isoform. Inhibition of insulin-induced activation of Akt by a kinase-deficient mutant of the ϵ isozyme of protein kinase C.*

INTERLEUCINA 7 EN LA REVERSIÓN DE LA INMUNOPARÁLISIS

En el paciente críticamente enfermo existen tres estados de linfopenia severa en los que se ha estudiado la interleucina 7 (IL-7) como inmunomoduladora, al prevenir la inmunoparálisis: 1) la sepsis y el choque séptico, 2) la enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH/SIDA) y 3) la enfermedad respiratoria por COVID-19 o SARS-CoV-2 (4,5).

La sepsis y el shock séptico se caracterizan por una profunda depleción de linfocitos inducida por apoptosis, como se ha evidenciado en estudios post mortem de pacientes con sepsis, en los que se observó una pérdida extensa de linfocitos en bazo, intestino y otros órganos. La linfopenia, entendida como la disminución en el número total de linfocitos circulantes, es el resultado de este agotamiento y afecta a varios subtipos: linfocitos CD4+, CD8+, células B y células *Natural Killer*. En pacientes con sepsis, los linfocitos CD4+ alcanzan niveles tan bajos como los observados en pacientes con SIDA, lo que puede resultar mortal (4,5).

La investigación en sepsis ha explorado si el agotamiento de linfocitos constituye un fenómeno secundario o un elemento central de la enfermedad. Estudios en modelos murinos demostraron que la presencia de linfocitos resistentes, mediada por la sobreexpresión de la proteína antiapoptótica **Bcl-2** o la eliminación de la proteína proapoptótica **Bim**, mejora la supervivencia en



sepsis. Estos estudios también evidenciaron una estrecha correlación entre linfopenia y mortalidad, lo que sugiere que el agotamiento extenso de linfocitos desempeña un papel crucial en la fisiopatología de la sepsis (4,5).

Como se mencionó en párrafos anteriores, la IL-7, a través de la vía de fosforilación JAK-STAT y STAT-5, induce la expresión de genes antiapoptóticos como **Bcl-2**, necesarios para la supervivencia y expansión de los linfocitos. Además, promueve una proliferación robusta de células T CD4+ y CD8+.

Con base en estas propiedades, se han realizado estudios en modelos animales de sepsis bacteriana y fúngica, en los cuales se demostró que la IL-7 previno la apoptosis de los linfocitos, restableció la función de las células T CD4+ y CD8+ y mejoró la supervivencia (4,5).

INTERLEUCINA 7 RECOMBINANTE HUMANA (CYT107) (rhIL-7)

La interleucina 7 humana recombinante glicosilada (CYT107) es un fármaco inmunomodulador que aún se encuentra en fase II de investigación (4,5).

CYT107 se ha administrado en ensayos clínicos a más de 390 pacientes adultos y pediátricos con una variedad de trastornos, como VIH, linfopenia idiopática, cáncer, hepatitis C, reconstitución medular y trasplante de células madre. Sin embargo, actualmente no está aprobado para uso clínico (4,5).

En ensayos clínicos con pacientes infectados por VIH que presentaban linfopenia a pesar de la terapia antirretroviral, CYT107 provocó un aumento de dos a cuatro veces en los linfocitos T CD4+ y CD8+ circulantes, siendo bien tolerado; el único efecto adverso grave reportado fue la aparición de erupción cutánea (4,5).

CYT107 también se administró recientemente a pacientes con linfopenia y leucoencefalopatía multifocal progresiva inducida por el virus JC (*John Cunningham virus*), observándose un incremento en el recuento de linfocitos, disminución de la carga viral y resolución de los síntomas neurológicos.

Se llevó a cabo un estudio fase II, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 27 pacientes con shock séptico y linfopenia grave (≤ 900 linfocitos), con el objetivo de evaluar la seguridad y la tolerabilidad de CYT107 en pacientes críticamente enfermos con sepsis, así como determinar si CYT107 podría revertir la linfopenia profunda inducida por sepsis y mejorar el número absoluto de linfocitos T CD4+ y CD8+ circulantes. Entre los objetivos adicionales se incluyó el análisis del efecto de CYT107 sobre los marcadores de proliferación y activación de los linfocitos, así como la incidencia de infecciones secundarias adquiridas en el hospital (4,5).

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con shock séptico dependientes de vasopresores o con al menos una insuficiencia orgánica definida mediante una puntuación de evaluación secuencial de insuficiencia orgánica (SOFA) ≥ 2 , persistente entre 48 y 120 horas tras el ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con trastornos autoinmunes, enfermedades hematológicas activas, cáncer en tratamiento con quimioterapia



o radioterapia, tratamiento con corticoesteroides equivalentes a ≥ 300 mg/día de hidrocortisona, y uso de otros medicamentos inmunosupresores.

Los pacientes recibieron CYT107 (IL-7 recombinante humana glicosilada) o placebo por vía intramuscular. Durante la primera semana, ambos grupos recibieron dos dosis de 10 $\mu\text{g/kg}$ de CYT107, administradas dos veces por semana. Posteriormente, un grupo (baja frecuencia) recibió 10 $\mu\text{g/kg}$ de CYT107 una vez por semana, mientras que el otro grupo (alta frecuencia) recibió 10 $\mu\text{g/kg}$ de CYT107 dos veces por semana.

RESULTADOS

• Seguridad y tolerabilidad de CYT107

CYT107 fue bien tolerado, sin evidencia de inducción de tormenta de citocinas, inflamación excesiva o fiebre. Sus efectos sobre citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6, y antiinflamatorias como IL-10, fueron transitorios o inexistentes. La mayoría de los pacientes tratados con CYT107 no mostraron aumentos significativos en los niveles de TNF- α . Sin embargo, se observó un incremento modesto de IL-6 en dos pacientes tratados con CYT107 y en un paciente tratado con placebo.

No se encontraron diferencias en las pruebas seriadas de creatinina sérica ni en las pruebas de función hepática entre los pacientes tratados con CYT107 y los del grupo placebo. El único efecto adverso atribuible a CYT107 fue la reacción en el lugar de la inyección, que varió entre erupción grado 1 y 3.

La administración intravenosa de CYT107 aumentó la concentración del fármaco entre 50 y 100 veces en comparación con la administración subcutánea o intramuscular, aunque ambas vías redujeron la linfopenia de forma similar (Figura 4) (4,5).

Incremento de linfocitos

El estudio demostró que tanto el grupo de tratamiento de baja frecuencia como el de alta frecuencia presentaron un incremento significativo en el recuento absoluto de linfocitos, con un aumento promedio de 3,5 a 4,5 veces en el día 29 respecto a los valores iniciales.

Tras el ajuste del día 29, el recuento absoluto de linfocitos en los pacientes tratados con CYT107 fue mayor en comparación con placebo:

- **Baja frecuencia:** incremento de $0,99 \times 10^3$ linfocitos/ μl (IC 95%: 0,14–2,13).
- **Alta frecuencia:** incremento de $1,30 \times 10^3$ linfocitos/ μl (IC 95%: 0,20–2,40).

Este hallazgo es relevante porque los pacientes que sobreviven a la sepsis suelen mostrar un retorno lento de su recuento absoluto de linfocitos hacia valores normales bajos, mientras que en aquellos que fallecen, el recuento suele permanecer persistentemente bajo (Figura 4) (4,5).



El efecto de CYT107 sobre el incremento de linfocitos absolutos fue paralelo a su acción en las células T CD4+ y CD8+. Al finalizar el régimen de tratamiento (día 28), ambos esquemas de dosificación (alta y baja frecuencia) provocaron aumentos de hasta 4 veces en los linfocitos T CD4+ respecto a los valores iniciales. En el día 29, los recuentos de linfocitos T CD4+ en los grupos de tratamiento fueron mayores que en el grupo placebo.

En contraste, los recuentos de linfocitos T CD8+ en los grupos de alta y baja frecuencia no mostraron diferencias significativas respecto al placebo (Figura 4) (4,5).

EN EL CICLO CELULAR

El incremento del recuento de linfocitos por CYT107 se evaluó mediante la detección de Ki67, un marcador de proliferación celular que aumenta en las diferentes fases del ciclo celular y no se detecta en la fase de reposo o G0.

El porcentaje de células T CD4+ Ki67 positivas aumentó del 10% previo al tratamiento con CYT107 a aproximadamente 57,6% y 37,9% en los grupos de tratamiento de baja y alta frecuencia, respectivamente, frente al 15% observado en el grupo placebo en el día 8. En el día 4, el porcentaje de células T CD4+ Ki67 positivas fue mayor en el grupo tratado con CYT107 de baja frecuencia en comparación con el grupo placebo.

En el día 8, las células T CD8+ Ki67 positivas mostraron incrementos del 17,1% y 14,2% en los grupos de baja y alta frecuencia, respectivamente (4,5).

INCIDENCIA DE INFECCIONES SECUNDARIAS EN LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO

El estudio mostró que el **40%** de los pacientes tratados con placebo y el **30%** de los pacientes tratados con CYT107 desarrollaron infecciones adquiridas en el hospital. Entre ellas se incluyeron neumonía, bronquitis, infecciones de heridas, peritonitis, mediastinitis, artritis séptica de rodilla e infecciones del tracto urinario. La mayoría de estas complicaciones fueron transitorias.

Específicamente, no se observaron cambios significativos en la temperatura corporal, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria u oximetría de pulso. Sin embargo, tres pacientes desarrollaron fiebre y dificultad respiratoria entre 5 y 8 horas después de la administración del fármaco. Dos de ellos fueron tratados con broncodilatadores inhalados y ventilación no invasiva, logrando una pronta resolución de los síntomas respiratorios, y fueron extubados a las 12 horas.

Los tres pacientes recuperaron su estado respiratorio basal, se recuperaron de la sepsis y fueron dados de alta del hospital. Ninguno de ellos recibió dosis adicionales de CYT107 tras la reacción inicial (Figura 4) (4,5).

MORTALIDAD EN PACIENTES TRATADOS CON CYT107 Y PLACEBO

El estudio encontró que el **10%** (1 de 10) de los pacientes tratados con placebo y el **12%** (2 de 10) de los pacientes tratados con CYT107 murieron después de 28 días de tratamiento.



Las causas de mortalidad incluyeron gangrena de Fournier, infección del tracto urinario, mediastinitis, neumonía asociada al ventilador y ataque cardíaco. Un paciente tratado con placebo falleció por complicaciones de un infarto agudo de miocardio grave, mientras que otro paciente del mismo grupo murió a causa de una hipoglucemia cerebral severa (Figura 4) (4,5).

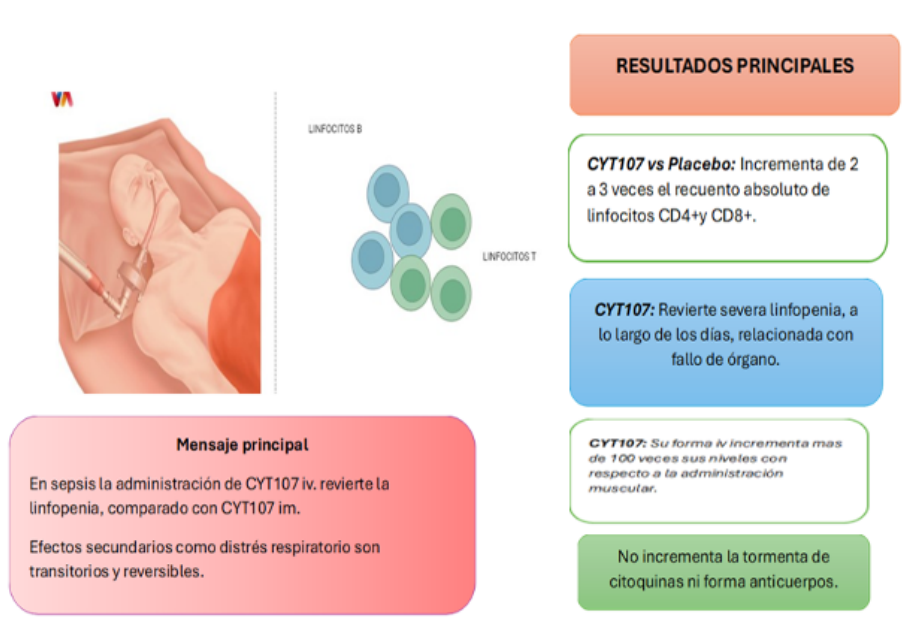


Figura 4. Resultados del estudio con interleucina 7 recombinante humana (CYT107, rhIL-7)

INTERLEUCINA 7 EN VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH/ SIDA) E INFECCIÓN RESPIRATORIA POR SARS-CoV-2

Otros dos estados de linfopenia severa en pacientes críticamente enfermos son la enfermedad causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH/ SIDA) y la infección respiratoria por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) (7,9).

La enfermedad por VIH-1 es una afección crónica tratable con terapia antirretroviral (TAR), y las personas con VIH-1 requieren tratamiento de por vida. Para lograr la remisión del VIH-1, este debe ser erradicado, reducido, silenciado o contenido mediante potentes respuestas inmunes específicas contra el virus (7,9).

Dentro de las intervenciones terapéuticas en este grupo de pacientes se están explorando terapias inmunoestimuladoras como IL-7 e IL-15, que actúan sobre las células inmunes independientemente de la presencia o ausencia de antígeno. También se evalúan intervenciones que dependen de la presencia del antígeno del VIH, como los anticuerpos anti-VIH-1 ampliamente neutralizantes (bNAb).

En la enfermedad por VIH-1, las intervenciones inmunomoduladoras generalmente se administran durante el tratamiento TAR supresor, cuando la mayoría de los provirus del VIH-1 permanecen en estado latente y la carga antigénica del virus es baja. Sin embargo, estudios recientes han comenzado a



explorar intervenciones administradas durante el estado virémico, o antes y al inicio de un período de interrupción del TAR supresor. Es probable que los inmunomoduladores tengan propiedades farmacodinámicas diferenciales según el grado de exposición al antígeno y/o la capacidad de respuesta de las células inmunes, lo que convierte al entorno de intervención en un determinante clave del impacto inmunomodulador sobre el resultado clínico deseado (7,9).

Tanto la IL-7 como la IL-15 son citocinas producidas por una amplia variedad de células y son fundamentales para la homeostasis, activación y función de las células T y las células *Natural Killer*, así como para el mantenimiento de las respuestas de memoria de las células T. Ambas pertenecen a la familia de citocinas con estructura de cuatro hélices α (7,9).

En condiciones homeostáticas normales, sin linfopenia, los niveles de IL-7 e IL-15 están estrechamente regulados y son indetectables o muy bajos. En personas con VIH-1, los niveles plasmáticos de IL-7 e IL-15 se correlacionan negativamente con los recuentos de células T CD4+ y positivamente con los niveles plasmáticos de ARN del VIH-1. A su vez, los niveles elevados de IL-7 e IL-15 en plasma se asocian con una regulación negativa de sus receptores celulares (7,9).

Los efectos de las citocinas homeostáticas sobre la proliferación de células T CD4+ en la enfermedad por VIH-1 dependen del entorno:

1. Durante la enfermedad inicial no tratada, los niveles de citocinas homeostáticas son altos, lo que refleja la falta de consumo debido al elevado recambio de células T CD4+.
2. Tras el inicio del TAR, se observa una disminución progresiva de los niveles de citocinas homeostáticas y un aumento de los recuentos de células T CD4+, aunque la expresión de los receptores de respuesta en las células T no se restablece completamente incluso después de dos años (7,9).

La estimulación con IL-7 de células mononucleares de sangre periférica *in vivo* mejoró la citotoxicidad de las células T CD8+ frente al virus de la influenza y al citomegalovirus. Durante la infección por VIH-1 no tratada, las células T CD8+ son más susceptibles a la apoptosis.

Se ha demostrado que la estimulación con IL-7 en distintos tipos celulares puede revertir la latencia viral; sin embargo, estudios posteriores revelaron que las células T CD4+ infectadas de forma latente se mantienen en parte gracias a la proliferación homeostática inducida por IL-7, incluso sin revertir dicha latencia. Además, la estimulación de las células T con IL-7 favoreció un cambio en la distribución de subconjuntos hacia el compartimento de memoria, lo que respalda la generación de células T de memoria de larga duración (Figura 5) (7,9).

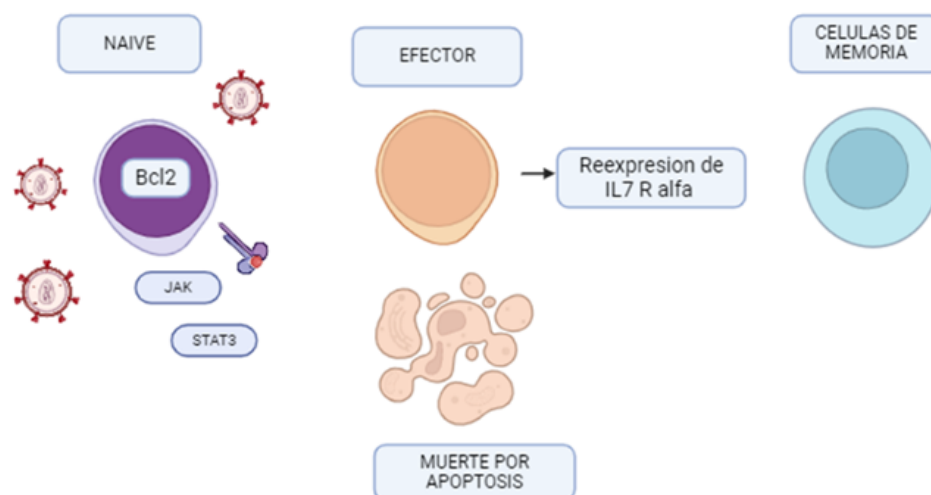


Figura 5 Re-expresión de IL-7 alfa en pacientes con HIV, que permite expresión de células de memoria.

Autora: Dra. Doryz Almeida

En modelos murinos, el uso de IL-7 e IL-15 mejoró las respuestas inmunitarias frente a las vacunas. La administración de IL-7 en monos infectados por el virus de la inmunodeficiencia de simios incrementó la proliferación de células T CD4⁺ y T CD8⁺. El aumento en el número absoluto de células T se produjo tanto en los subconjuntos de memoria central como en los naïve, que también expresaron IL-7R α (7,9).

En humanos, cuatro ensayos clínicos han evaluado el efecto inmunomodulador de la IL-7 en personas con VIH-1 bajo tratamiento antirretroviral (TAR) supresor. La dosis máxima tolerada fue de 30 μ g/kg con inyecciones subcutáneas únicas y de 20–89 μ g/kg con inyecciones repetidas. Los eventos adversos más reportados fueron reacciones locales en el sitio de inyección y elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. Los resultados fueron consistentes con los obtenidos en modelos de simios: la IL-7 mejoró la proliferación de células T CD4⁺ y T CD8⁺, evaluada mediante la expresión de Ki67.

La IL-7 se une al receptor IL-7R α en las células T CD4⁺ y T CD8⁺, especialmente en los subconjuntos de memoria central y naïve. Estas células experimentan proliferación homeostática con expansión del recuento de células T. En el compartimento de células T CD4⁺, tanto las células infectadas como las no infectadas proliferan, lo que conduce a la expansión del reservorio del VIH-1. Durante la proliferación de las células T CD4⁺ infectadas se produce cierto grado de inversión de la latencia, con un aumento transitorio de los niveles plasmáticos de ARN del VIH-1 (7,9).

El compartimento de células T CD8⁺ también prolifera, lo que podría favorecer la expansión de linfocitos T CD8⁺ específicos contra el VIH-1. No obstante, la expresión de IL-7R α se regula negativamente tras la estimulación de las células T con IL-7 (7,9).



IL-7 EN ENFERMEDAD POR EL NUEVO CORONAVIRUS (SARS-CoV-2)

Los pacientes con COVID-19 presentan una amplia variedad de síntomas y manifestaciones clínicas, entre ellas la hiperproducción de citocinas proinflamatorias, conocida como tormenta de citocinas, la cual puede contribuir al desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), ocasionando potencialmente lesión pulmonar, insuficiencia multiorgánica e incluso la muerte.

Un estudio en pacientes con COVID-19 ingresados en UCI en Wuhan, China, demostró niveles elevados de diversas citocinas en comparación con controles sanos. En pacientes fallecidos por COVID-19, seleccionados al azar, se constató un bajo porcentaje de linfocitos en todos los casos. Asimismo, los pacientes graves con COVID-19 mostraron una pérdida significativa de células T vírgenes y una capacidad reducida para combatir la infección viral.

En un análisis adicional de pacientes con enfermedad respiratoria por SARS-CoV-2, se observó que aquellos que sobrevivieron a cuadros graves presentaban una mayor expresión de IL-7R α (CD127) en comparación con quienes fallecieron.

De forma consistente, un estudio realizado en Zúrich, Suiza, encontró que los pacientes graves con COVID-19 tenían una pérdida significativa de células T vírgenes y una capacidad reducida de respuesta antiviral. Además, los niveles séricos de IL-7 fueron significativamente más altos en pacientes con COVID-19 grave en comparación con controles sanos y pacientes con síntomas leves.

Una pregunta relevante es si la gravedad de la enfermedad por COVID-19 puede mejorarse con tratamiento con IL-7, basándose en la experiencia acumulada en estudios sobre la infección por VIH-1. Datos adicionales sugieren que la presencia de IL-7 en cultivos celulares o *in vivo* puede inducir la proliferación de células T de memoria, posiblemente al reducir proteínas proapoptóticas como Bad y Bax.

En modelos animales, una vacuna combinada con IL-7 incrementó la proliferación de células T foliculares auxiliares (Tfh) y células B de centro germinal, lo que se tradujo en un aumento de títulos de anticuerpos. Asimismo, una vacuna trivalente con IL-7 mejoró la expansión de Tfh y la inducción de anticuerpos específicos contra antígenos en monos y ratas.

ANTICUERPO MONOCLONAL ANTIRRECEPTOR α DE IL-7

La evidencia acumulada sugiere que la expresión elevada de IL-7 y su receptor IL-7R se asocia con diversas enfermedades autoinmunes, entre ellas artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, colitis, diabetes tipo 1 y esclerosis múltiple (8).

Los anticuerpos monoclonales (MAb) son fármacos que antagonizan el componente alfa del receptor de IL-7 y han sido estudiados tanto en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como en la infección por VIH (8).



Se llevó a cabo un estudio fase I, aleatorizado y doble ciego en humanos, que evaluó la utilidad terapéutica del bloqueo de la señalización de IL-7 mediante el anticuerpo monoclonal dirigido contra el componente alfa del receptor (IL-7R α ; CD127), GSK2618960, en dosis de 0,001 mg/kg y 0,15 mg/kg (8).

El fármaco mostró adecuada tolerabilidad y seguridad tras su administración intravenosa. No se reportaron muertes, y los eventos adversos fueron leves, destacando nasofaringitis y cefalea.

El anticuerpo monoclonal GSK2618960 bloqueó eficazmente la señalización del IL-7R al inhibir la fosforilación total de STAT5, mostrando eficacia en la modulación de la actividad de células T patógenas. No se observó un impacto significativo sobre las poblaciones globales de células inmunes ni sobre citocinas inflamatorias. El fármaco presentó una vida media corta y fue eliminado rápidamente del organismo; algunos sujetos desarrollaron anticuerpos anti-fármaco.

Una sola administración intravenosa de anti-CD127 resultó en inhibición de linfocitos T CD4 $^{+}$ de memoria específicos de antígeno y en una reducción sostenida de la inflamación crónica en primates por hasta 11 semanas. En estudios en modelos murinos de diabetes, el bloqueo de CD127 disminuyó las células T helper y aumentó la expresión de PD-1 en células T CD4 $^{+}$, limitando las respuestas de memoria. Estos hallazgos apoyan que la inmunoterapia anti-CD127 representa una estrategia prometedora para modular la inmunidad celular de memoria mediada por linfocitos T CD4 $^{+}$ (8).

CONCLUSIONES

En el paciente críticamente enfermo, los estados de linfopenia severa prolongan los días de estancia en UCI, favorecen el fallo multiorgánico y aumentan la probabilidad de mortalidad. El manejo clínico de estas condiciones continúa siendo un desafío para los especialistas en unidades de cuidados críticos, principalmente debido a la inmunosupresión. Sin embargo, investigaciones recientes han modificado el enfoque hacia potenciales fármacos capaces de mejorar la inmunomodulación, entre los cuales se destaca la IL-7, que inhibe respuestas apoptóticas al unirse con su receptor y estimula vías de señalización intracelular, promoviendo la homeostasis de linfocitos y otras células inmunitarias.

La IL-7 recombinante humana (CYT107) se encuentra aún en fase II de investigación, pero ha demostrado un perfil de seguridad adecuado, con efectos adversos mínimos y dependientes de la dosis y la vía de administración, siendo más eficaz la vía intravenosa.

CYT107 ha evidenciado un efecto inmunomodulador claro, incrementando el recuento absoluto de linfocitos y los linfocitos T CD4 $^{+}$ y CD8 $^{+}$ circulantes, sin inducir un aumento significativo en la cascada de citocinas.

Se requieren más estudios que evalúen el papel de la IL-7 como adyuvante de vacunas frente a SARS-CoV-2, así como su impacto en la reversión de la latencia del VIH y en la generación de células T de memoria.



Como conclusión final, se resalta la necesidad de impulsar investigaciones a nivel molecular dirigidas a la aprobación y el uso de IL-7 en pacientes críticamente enfermos, enfocándose en la inhibición de la inmunoparálisis mediante la estimulación de moléculas antiapoptóticas, con especial relevancia en patologías como sepsis y VIH.

REFERENCIAS

1. Rane LS, E-Print). Biology of interleukin-7 variant isoforms. 2014.
2. ElKassar N, Gress RE. An overview of IL-7 biology and its use in immunotherapy. J Immunotoxicol [Internet]. 2010;7(1):1–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/15476910903453296>
3. Daix T, Mathonnet A, Brakenridge S, Dequin P-F, Mira J-P, Berbille F, et al. Intravenously administered interleukin-7 to reverse lymphopenia in patients with septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Ann Intensive Care [Internet]. 2023;13(1):17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-023-01109-w>
4. Francois B, Jeannet R, Daix T, Walton AH, Shotwell MS, Unsinger J, et al. Interleukin-7 restores lymphocytes in septic shock: the IRIS-7 randomized clinical trial. JCI Insight [Internet]. 2018;3(5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.98960>
5. Barata JT, Durum SK, Seddon B. Flip the coin: IL-7 and IL-7R in health and disease. Nat Immunol [Internet]. 2019;20(12):1584–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41590-019-0479-x>
6. Demaret J, Dupont G, Venet F, Friggeri A, Lepape A, Rimmelé T, et al. STAT5 phosphorylation in T cell subsets from septic patients in response to recombinant human interleukin-7: a pilot study. J Leukoc Biol [Internet]. 2015;97(4):791–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.5AB1114-545R>
7. Alcamí J, Rullas J, Bermejo M, Beltrán M, Sánchez-Palomin S. Ciclo biológico del VIH. Interacción virus-célula Inmunopatología del sida.
8. Ellis J, van Maurik A, Fortunato L, Gisbert S, Chen K, Schwartz A, et al. Anti-IL-7 receptor α monoclonal antibody (GSK2618960) in healthy subjects – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Br J Clin Pharmacol. 2019 Feb 1;85(2):304–15.
9. Goonetilleke N, Clutton G, Swanstrom R, Joseph SB. Blocking formation of the stable HIV reservoir: A new perspective for HIV-1 cure. Front Immunol. 2019;10(AUG).



ANEXOS

Glosario de términos

- **JAK-STAT:** Janus quinasas. Cadena de proteínas transductoras y activadoras de señales de transcripción.
- **MAPK-ERK:** Cadena de proteínas que transmiten señales desde la membrana celular hasta el núcleo.
- **PI3K-Akt:** Vía de fosfatidilinositol 3-cinasa/Akt.
- **Bcl-2:** Proteína antiapoptótica.
- **Bcl-xL:** Proteína antiapoptótica.
- **Mcl-1:** *Myeloid cell leukemia 1*, gen regulador de la apoptosis.
- **p27^Kip1:** Proteína inhibidora del ciclo celular (inhibidor de cinasas dependientes de ciclina).
- **Bax:** Proteína proapoptótica, miembro de la familia Bcl-2.
- **Bad:** Proteína proapoptótica, agonista de la muerte celular.
- **Bak:** Proteína proapoptótica, miembro de la familia Bcl-2.



CAPÍTULO 9

Actividad CTLA-4 y PD-1 en la activación de los linfocitos T e inhibición de los puntos de control inmunitario

Pedro R. Torres C

PUNTOS CLAVE

- El proceso de activación del componente celular de la inmunidad adaptativa es complejo y requiere la interacción de varias moléculas, de la célula presentadora de antígeno y del linfocito T.
- La adecuada regulación del proceso de activación del linfocito T permite una respuesta efectiva contra agentes infecciosos, así como también el reconocimiento de células con alteraciones genéticas que pueden desarrollar malignidad.
- Las moléculas inhibitoras CTLA-4 y PD-1 impiden una activación excesiva de los linfocitos T; sin embargo, existen procesos patológicos que exacerban la actividad inhibitoria relacionada con estas moléculas y favorecen la inactivación de los linfocitos T.
- Los fármacos que actúan regulando estos puntos de control inmunitario para evitar la inactivación de los linfocitos T constituyen una línea de tratamiento importante en los procesos neoplásicos actuales.

RESUMEN

El proceso de inmunidad adaptativa es más efectivo que la inmunidad innata en la erradicación de agentes infecciosos y de células con mal funcionamiento; sin embargo, su mecanismo de activación es más complejo y prolongado.

La activación del linfocito T va más allá del reconocimiento de un antígeno: requiere que el antígeno sea un péptido previamente procesado por una célula presentadora de antígenos, que sea mostrado por una molécula del complejo principal de histocompatibilidad, y que la célula presentadora de antígeno disponga de una cantidad suficiente de moléculas estimuladoras que superen la actividad inhibitoria de los receptores CTLA-4 y PD-1.

Los receptores inhibidores CTLA-4 y PD-1 han sido considerados puntos de control de la respuesta inmunitaria, y sobre ellos se han implementado estrategias farmacológicas para disminuir la actividad inhibitoria, específicamente en procesos neoplásicos.

Palabras clave: Inmunidad adaptativa; Linfocitos T; CTLA-4; Receptor de muerte celular programada 1 (PD-1); Inhibidores de puntos de control inmunológico.

ABSTRACT

Adaptive immunity is more effective than innate immunity in eradicating infectious agents and malfunctioning cells; however, its activation mechanism



is more complex and prolonged.

T-cell activation goes beyond the recognition of an antigen: it requires that the antigen be a peptide previously processed by an antigen-presenting cell, presented by a major histocompatibility complex molecule, and that the antigen-presenting cell provides a sufficient number of stimulatory molecules to overcome the inhibitory activity of the CTLA-4 and PD-1 receptors.

The inhibitory receptors CTLA-4 and PD-1 have been considered immune checkpoints, and pharmacological strategies have been developed to reduce their inhibitory activity, particularly in neoplastic processes.

Keywords: Adaptive immunity; T lymphocytes; CTLA-4; Programmed cell death receptor 1 (PD-1); Immune checkpoint inhibitors.

INTRODUCCIÓN

La respuesta inmunitaria adaptativa es filogenéticamente más reciente y su tiempo de respuesta ante una injuria es más prolongado; sin embargo, resulta más efectiva que la inmunidad innata para la erradicación de patógenos o el reconocimiento de células con alteraciones. La inmunidad adaptativa presenta un componente humoral y un componente celular. El componente humoral está determinado por la producción de anticuerpos por los linfocitos B, mientras que el componente celular está mediado por los efectos de los linfocitos T CD4 y linfocitos T CD8.

La activación de los linfocitos T CD4 y CD8 requiere un complejo proceso de interacción entre las células presentadoras de antígeno y los linfocitos T. Este proceso está mediado por las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), también conocido como antígeno leucocitario humano (HLA). Estas proteínas de membrana de las células presentadoras de antígenos contienen en su estructura una región que les permite presentar un péptido al receptor del linfocito T, una región que es reconocida directamente por dicho receptor, otra que interactúa con el correceptor del linfocito T y una zona transmembrana que se conecta con proteínas intracelulares capaces de promover la activación del linfocito T (1).

Existen dos tipos de MHC: el MHC tipo I, presente en todas las células nucleadas del organismo, que presenta péptidos citosólicos a los linfocitos T CD8; y el MHC tipo II, localizado en células dendríticas, macrófagos y linfocitos B, que presenta péptidos de vesículas endosómicas a los linfocitos T CD4.

Las moléculas MHC pueden presentar péptidos preparados por las células presentadoras de antígeno tanto de vesículas endosómicas como del citosol. Los péptidos de vesículas son presentados por MHC de tipo II y activan a los linfocitos T cooperadores CD4, cuya respuesta está relacionada principalmente con infecciones extracelulares, como la mayoría de las bacterianas, fúngicas o parasitarias, y en menor medida con las virales, dado su carácter intracelular. En cambio, las proteínas citosólicas son procesadas mediante el sistema ubiquitina-proteasoma, que media la preparación de péptidos para su presentación sobre moléculas MHC tipo I, activando a los linfocitos T CD8 citotóxicos. Estos, una vez activados, gracias a un sistema



mediado por granzimas y perforinas, son capaces de inducir apoptosis en la célula que presenta el antígeno a través de un MHC I.

Las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad solo pueden presentar un péptido a la vez, el cual será reconocido por un receptor del linfocito T (TCR) exclusivo para dicho péptido. Además del reconocimiento del antígeno peptídico, el TCR también reconoce una región específica del MHC, mientras que el correceptor del linfocito (CD4 o CD8) interactúa simultáneamente con la molécula del MHC. Este fenómeno, por el cual el TCR reconoce un antígeno únicamente en el contexto de un MHC de la célula presentadora de antígeno, se conoce como restricción por el MHC (1).

Para la activación de los linfocitos se requiere la presentación de un antígeno proteico mediante una molécula del MHC en dos ocasiones: en primer lugar, en el ganglio linfático, para inducir su diferenciación, expansión clonal y posterior migración; y en segundo lugar, en la zona de infección, donde ejercerán sus funciones efectoras.

En el caso de moléculas proteicas provenientes de fuentes extracelulares (como la mayoría de las infecciones bacterianas, parasitarias y fúngicas), estas ingresan a un endosoma en el interior de la célula presentadora de antígeno (CPA) y son exportadas a la superficie para presentarse en una molécula del MHC de tipo II. En la primera presentación, la célula dendrítica expone el péptido al linfocito T CD4 virgen en el ganglio linfático; en la segunda, el macrófago presenta el péptido al linfocito T CD4 efector en la zona de infección.

En el caso de antígenos proteicos que se encuentran libres en el citosol, como sucede en infecciones virales o en células neoplásicas, estas proteínas son procesadas por el sistema ubiquitina-proteasoma y presentadas en MHC de tipo I. En la primera presentación, la célula dendrítica muestra el péptido al linfocito T CD8 virgen en el ganglio linfático; en la segunda, cualquier célula nucleada del organismo que contenga esta proteína en su citosol puede presentarla, ya que todas expresan moléculas de MHC de tipo I.

Activación de los linfocitos T

La activación del linfocito T requiere el reconocimiento del antígeno y de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) por el receptor de células T (TCR). Sin embargo, existen además otras interacciones indispensables para la activación, relacionadas con moléculas estabilizadoras, coadyuvantes, coestimuladoras e inhibitoras. Cuando la acción de las moléculas coestimuladoras supera a la de las moléculas inhibitoras, se produce la activación del linfocito T (1).

El TCR y el correceptor CD4 o CD8 reconocen conjuntamente el complejo formado entre el antígeno peptídico y la molécula de MHC en la célula presentadora de antígeno (CPA). Este reconocimiento proporciona la señal iniciadora para la activación del linfocito T. La región transmembrana del TCR se asocia a dos proteínas transmembrana que median la transmisión de la señal hacia el interior de la célula: las cadenas CD3 y las cadenas zeta. Estas cadenas están vinculadas a motivos de activación basados en tirosinas,



llamados ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motifs). La región transmembrana de los correceptores, cuando se unen a su sitio de unión en el MHC, facilita la producción de señales a través de la tirosina cinasa Lck, la cual fosforila los ITAM y activa vías bioquímicas intracelulares que culminan en la expresión de genes relacionados con las funciones efectoras de los linfocitos T.

Además, se requiere un proceso de coestimulación mediado por moléculas proteicas expresadas en la superficie de las CPA alrededor del MHC, que son reconocidas por receptores en los linfocitos T. Las moléculas coestimuladoras mejor caracterizadas son B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86), que se unen al receptor CD28 en la superficie del linfocito T. Esta interacción genera una señal adicional que se suma a la proporcionada por las cadenas CD3 y zeta, potenciando la activación del linfocito T mediante las vías bioquímicas dependientes de ITAM. Este proceso conduce a la activación de factores de transcripción como NFAT, NF- κ B y AP-1, que estimulan la transcripción de genes relacionados con la producción de citocinas, receptores de citocinas, inductores del ciclo celular y moléculas efectoras (2).

La interacción entre las moléculas adyuvantes CD40 y su ligando CD40L también favorece la activación de los linfocitos T, aunque no actúa directamente sobre las vías de señalización descritas. Las moléculas CD40, presentes en la CPA, se unen a CD40L en la superficie del linfocito T, promoviendo en la CPA la expresión de un mayor número de moléculas coestimuladoras y la producción de citocinas que contribuyen a la activación del linfocito T.

Los receptores inhibidores CTLA-4 (antígeno asociado a linfocito T citotóxico 4) y PD-1 (programmed cell death protein 1) pertenecen a la familia del CD28 y se localizan en la superficie de los linfocitos T. Estos receptores se unen a B7-1 y B7-2, impidiendo su interacción con CD28, lo que bloquea la coestimulación y evita la activación del linfocito T. Generalmente, las concentraciones de B7 en las CPA son bajas cuando presentan antígenos propios; en este contexto, CTLA-4, que tiene mayor afinidad que CD28 por B7, bloquea la activación. Sin embargo, cuando las concentraciones de B7 son altas —como ocurre en un proceso inflamatorio mediado por citocinas o moléculas adyuvantes— aumenta su expresión en la CPA y el bloqueo por CTLA-4 resulta insuficiente para impedir la activación.

Para que este proceso de reconocimiento e interacción se lleve a cabo, es necesaria una unión estable entre la CPA y el linfocito T, que se mantenga el tiempo suficiente para inducir la activación. Esta unión se logra gracias a moléculas de adhesión de tipo integrinas. La principal integrina del linfocito T implicada en este proceso es LFA-1 (antígeno asociado a la función del leucocito 1), cuyo ligando en la CPA es ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular 1).

Resumiendo, para la activación de un linfocito T se requiere:



- Una célula presentadora de antígeno (CPA) que procese y presente un antígeno proteico sobre una molécula del complejo principal de histocompatibilidad (MHC).
- El TCR debe reconocer al péptido; la molécula de MHC debe ser reconocida por el TCR y, además, por el correceptor CD4 o CD8.
- La señal se transmite a través de moléculas transductoras conocidas como las cadenas CD3 y las cadenas zeta, asociadas a la región transmembrana del TCR. Estas activan los motivos ITAM, que inician las vías bioquímicas responsables de la activación de genes vinculados con las funciones efectoras del linfocito T.
- Para asegurar la activación, se requiere la interacción de las moléculas coestimuladoras B7-1 y B7-2, localizadas en la superficie de las CPA, con sus receptores estimuladores CD28 o inhibidores CTLA-4 y PD-1.
- Los receptores inhibidores tienen mayor afinidad por B7; por lo tanto, cuando la cantidad de B7 en las CPA es baja, estos se unirán preferentemente a los receptores inhibidores, inactivando al linfocito. Cuando la cantidad de moléculas B7 aumenta, se saturan los receptores inhibidores y las moléculas restantes pueden unirse a CD28, favoreciendo la estimulación.
- La expresión de moléculas B7 en las CPA puede incrementarse mediante la interacción de moléculas coadyuvantes con el ligando CD40-CD40L.
- La estabilidad y la duración de la unión entre el linfocito T y la CPA se aseguran gracias a la interacción de la integrina LFA-1 con su ligando ICAM-1.

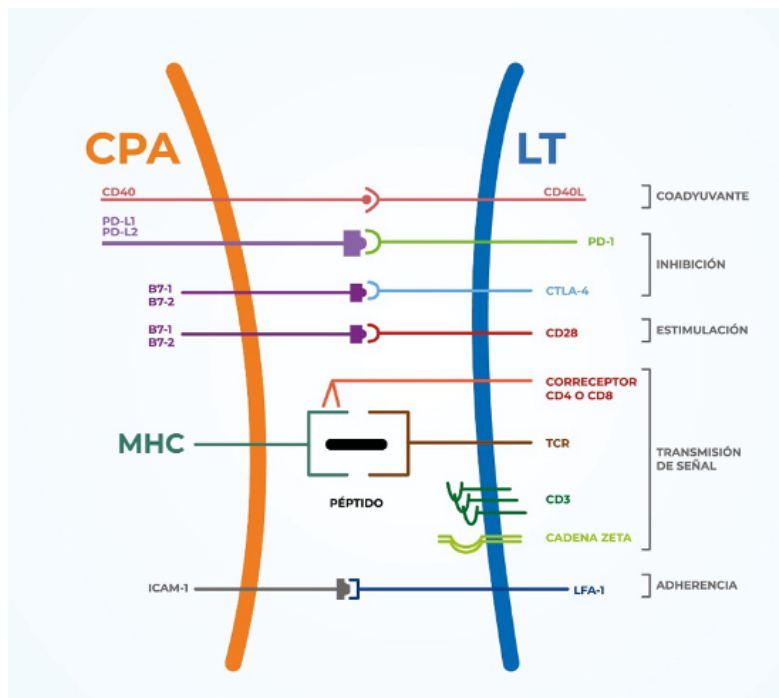


Imagen 1. Moléculas relacionadas con la activación del linfocito T por la célula presentadora de antígenos. **Fuente:** Elaborado por el autor.



En la interacción entre las células presentadoras de antígeno (CPA) y los linfocitos T intervienen moléculas de transmisión de señal, de adherencia, de estimulación, coadyuvantes e inhibidoras. La activación del linfocito se producirá únicamente cuando, como resultado de esta interacción, los factores facilitadores de la activación superen a los inhibidores.

Mecanismos efectores de los linfocitos T

Los linfocitos T CD4 reconocen péptidos procesados en vesículas endocíticas por células presentadoras de antígenos (CPA), presentados en moléculas de MHC de clase II. La activación de los linfocitos T CD4, también llamados cooperadores, produce la liberación de citocinas que median sus funciones efectoras. Existen varios subtipos de linfocitos T CD4 cooperadores —Th1, Th2, Th17 y T reguladores (Treg)— cuya participación se asocia al tipo de infección que afecta al huésped.

- **Linfocitos Th1.** Se relacionan con infecciones o alteraciones intracelulares. Su activación induce la liberación de interferón gamma (IFN- γ), que estimula la activación clásica de los macrófagos, con mayor producción de especies reactivas de oxígeno y óxido nítrico, incremento de enzimas lisosómicas, secreción de citocinas (TNF, IL-1, IL-12) y quimiocinas, así como mayor expresión de moléculas de MHC y coestimuladoras B7. Además, favorecen la secreción de anticuerpos por los linfocitos B, los cuales se unen al antígeno y promueven la activación del sistema del complemento y la opsonización del patógeno.
- **Linfocitos Th2.** Están relacionados con infecciones parasitarias, especialmente por helmintos. Una vez activados, liberan las citocinas IL-4, IL-5 e IL-13. Estas promueven la producción de anticuerpos IgE por los linfocitos B; la región Fc de la IgE se une a los receptores mastocíticos y desencadena la degranulación con liberación de histamina. Asimismo, estas citocinas estimulan la secreción de moco intestinal y el peristaltismo, la activación de eosinófilos y la activación alternativa de macrófagos, que incrementa la fibrosis y la reparación tisular.
- **Linfocitos Th17.** Se asocian con infecciones bacterianas y fúngicas extracelulares. Su activación induce la liberación de IL-17 e IL-22. La IL-17 actúa sobre leucocitos promoviendo la liberación de quimiocinas y citocinas como TNF, IL-1, IL-6 y el factor estimulante de colonias, lo que intensifica la inflamación y la respuesta de los neutrófilos.
- **Linfocitos T reguladores (Treg).** Constituyen una subpoblación de linfocitos, en su mayoría CD4, que regulan la activación de otros linfocitos y son fundamentales para mantener la tolerancia inmunitaria a lo propio. Los Treg pueden suprimir las respuestas inmunitarias mediante tres mecanismos principales:
 1. Producción de citocinas inhibidoras que bloquean la activación de linfocitos, células dendríticas y macrófagos.
 2. Expresión de moléculas CTLA-4 que se unen a las moléculas coestimuladoras B7 de las CPA, bloqueando o eliminando la interacción con CD28 en otros linfocitos T.



3. Alta expresión del receptor para IL-2, lo que permite a los Treg captar este factor de crecimiento esencial, reduciendo su disponibilidad para linfocitos T reactivos.

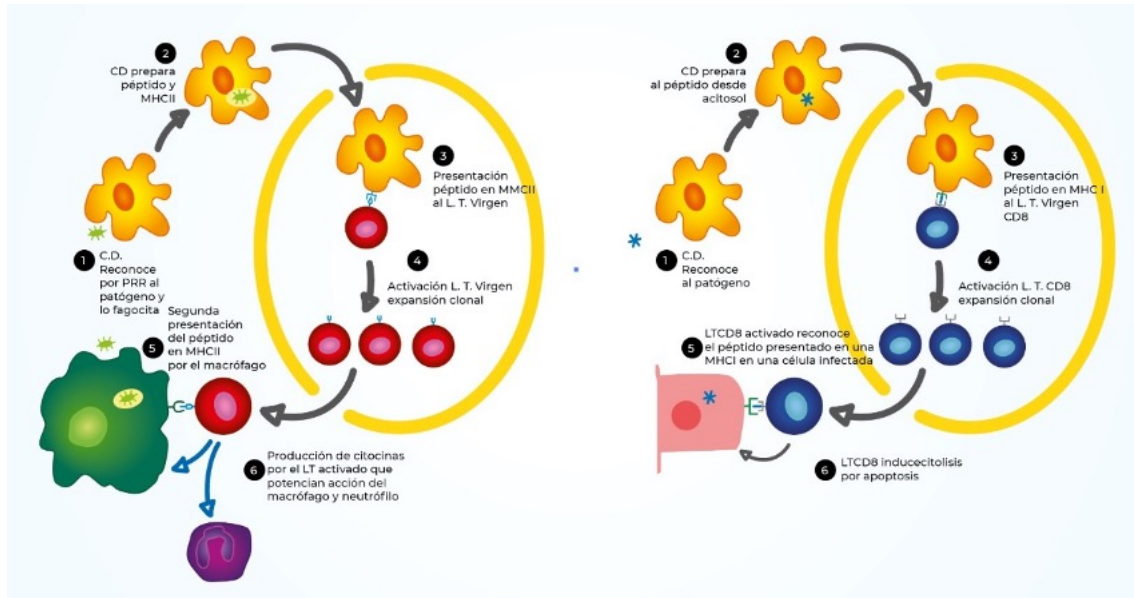


Imagen 2: Presentación de antígenos peptídicos y activación de los linfocitos T CD4 y CD8 por la siguiente:

Fuente: Elaborado por el autor.

Los linfocitos T CD8 reconocen antígenos peptídicos de origen citosólico, presentados por moléculas de MHC de clase I, presentes en todas las células nucleadas del organismo. Para su activación, además del reconocimiento del péptido, requieren la interacción entre moléculas coestimuladoras y sus receptores, que favorecen los procesos de transducción de señales intracelulares. Una vez activados, los linfocitos T CD8 son capaces de inducir apoptosis en la célula que presenta el péptido, gracias a la producción de granzimas y perforinas.

PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIOS

Vía de inhibición por el receptor CTLA-4

El CTLA-4 es un receptor homólogo de CD28, pero con funciones inhibitorias. Se encuentra en la superficie de los linfocitos T CD4, T CD8 y linfocitos T reguladores (Treg).

Los mecanismos por los cuales ejerce su efecto inhibitorio son:

1. **Alta afinidad por B7.** El CTLA-4 presenta mayor afinidad por las moléculas coestimuladoras B7 que CD28, lo que genera una unión competitiva y previene la interacción entre B7 y el receptor activador CD28.



2. **Inhibición directa.** La unión de CTLA-4 con B7 activa vías inhibitorias caracterizadas por la supresión directa de la sinapsis del TCR, la inhibición de CD28 y de sus señales intracelulares, así como el aumento de la movilidad del linfocito T, lo que impide completar el proceso de activación.
3. **Expresión regulada.** Las moléculas de CTLA-4 residen en vesículas intracelulares de los linfocitos T y se expresan en la superficie en respuesta a la activación del TCR y a la interacción entre CD28 y B7. Esto significa que, mientras mayor sea la estimulación del linfocito, mayor será la expresión de receptores inhibidores en su superficie, con el fin de evitar una activación excesiva (3).

Las moléculas CTLA-4 se encuentran también en la superficie de los linfocitos T reguladores, responsables de mantener la tolerancia periférica mediante la inhibición de la activación de los linfocitos T.

La inhibición ejercida por los linfocitos T reguladores se produce a través de tres mecanismos:

- Reducción de la cantidad de moléculas B7 disponibles en la superficie de la célula presentadora de antígeno (CPA), debido a su inactivación por CTLA-4.
- Producción de citocinas inhibidoras.
- Captura de IL-2, lo que disminuye su disponibilidad y evita que ejerza sus efectos estimuladores sobre otros linfocitos T (3).

Vía de inhibición por el receptor PD-1

La molécula PD-1 es un receptor perteneciente a la familia de CD28 que regula la activación del linfocito T mediante su unión a ligandos específicos. Los ligandos de PD-1 son la proteína ligando de muerte programada 1 (PD-L1) y la proteína ligando de muerte programada 2 (PD-L2).

La actividad inhibidora del receptor PD-1 se produce gracias a señales derivadas de la fosforilación de los residuos intracelulares del complejo del receptor del linfocito T, lo que bloquea la activación de las vías de transcripción de genes que codifican proteínas efectoras (3).

La activación de PD-1 inhibe al linfocito T a través de tres mecanismos:

1. Disminución de la proliferación de linfocitos T.
2. Reducción de la producción de citocinas, como interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa e interleucina-2.
3. Disminución de la supervivencia del linfocito.

La actividad de PD-1 se incrementa en dos situaciones:

- Ante una estimulación prolongada del linfocito, lo que conduce a un estado de *célula exhausta* por hiperestimulación.



- Por la disminución de la estimulación secundaria a la falta de activación de linfocitos T CD4 cooperadores (3).

Tabla 1. Diferencias entre los receptores inhibidores CTLA-4 y PD-1.

CARACTERÍSTICA	CTLA-4	PD-1
Células donde se encuentran	Células T	Células T
		Células B
		Células Mieloides
Ligandos	B7-1	PD-L1
	B7-2	PD-L2
Distribución de los ligandos	CPA profesionales	PD-L1
		Constitucional
		Leucocitos
		Células no hematopoyéticas
		Tejidos no linfoides
		Inducido en:
		Células parenquimatosas en inflamación
		Células Tumorales
		PD-L2
		Constitucional
		Células dendríticas
		Monocitos
		Inducido en:
		Células inmunitarias y no inmunitarias según su ambiente.
Principal lugar de acción	Órganos linfáticos secundarios	Tejidos Periféricos
Estadio de respuesta inmunitaria que inhibe	Inducción (acondicionamiento)	Fase efectora
Principal mecanismo de acción	Inhibidor competitivo de coestimulación por mayor afinidad del CTLA-4 que el CD28. Disminuye B7 en las CPA.	Inhibidor de señales de CD28 y el TCR por inactivar sistema de activación intracelular.

Fuente: Elaborado por el autor.



Mecanismos de evasión de las células tumorales a las respuestas inmunitarias

El sistema inmunitario tiene la capacidad de reconocer células que presentan cambios genómicos que las llevan a expresar proteínas anómalas. Esto ocurre de manera particular en las células tumorales: gracias a esta capacidad de detección de comportamientos inusuales, el organismo evita, en condiciones normales, el crecimiento descontrolado de dichas células. Sin embargo, los tumores pueden desarrollar mecanismos de evasión de las respuestas inmunitarias, que les permiten no ser reconocidos o resistir los factores efectores del sistema inmune (4).

Los principales mecanismos mediante los cuales las células tumorales evitan su destrucción por el sistema inmunitario son los siguientes:

1. **Pérdida de la expresión de MHC clase I.** Esto impide la presentación de antígenos peptídicos citosólicos tumorales a los linfocitos T CD8.
2. **Activación de vías inhibitorias.** La expresión de moléculas PD-L1 en la superficie tumoral, que actúan como ligandos del receptor inhibitor PD-1, bloquea la activación de los linfocitos T. Además, la persistencia del estímulo tumoral genera una exposición repetida a antígenos, lo que provoca un estado de agotamiento de los linfocitos T caracterizado por la sobreexpresión de PD-1 y, en menor medida, de CTLA-4 y otras moléculas inhibitorias (4).
3. **Alteración de la actividad de las CPA.** Factores del microambiente tumoral inducen una menor expresión de moléculas coestimuladoras B7 en la superficie de las CPA. Como consecuencia, las moléculas B7 se unen preferentemente al receptor inhibitor CTLA-4, sin quedar disponibles para activar CD28. De manera adicional, algunos tumores favorecen la expansión de linfocitos T reguladores que suprimen la respuesta antitumoral (4).
4. **Producción de citocinas inhibitorias.** Algunas células tumorales secretan mediadores inmunosupresores, como el factor de crecimiento transformante beta ($TGF-\beta$), que contribuye a limitar la respuesta inmunitaria.

Tratamientos relacionados con la modulación de los receptores CTLA-4 y PD-1

Durante las últimas dos décadas, las investigaciones se han centrado en el control de la activación de los linfocitos T como estrategia terapéutica para el manejo del cáncer. Estos estudios han puesto especial atención en los puntos de control inmunitarios, regulando específicamente las vías de las moléculas inhibitoras CTLA-4 y PD-1, con el fin de permitir que los linfocitos T se activen contra las células tumorales (4).

Estos fármacos se conocen como inhibidores de los puntos de control inmunitario, y su acción puede clasificarse en tres tipos:



1. **Anti-PD-L1:** bloquea el ligando PD-L1, evitando su unión con el receptor PD-1.
2. **Anti-PD-1:** bloquea el receptor PD-1 e impide que se una a sus ligandos.
3. **Anti-CTLA-4:** bloquea el receptor CTLA-4, lo que permite que las moléculas B7 se unan al receptor coestimulador CD28 (5,6).

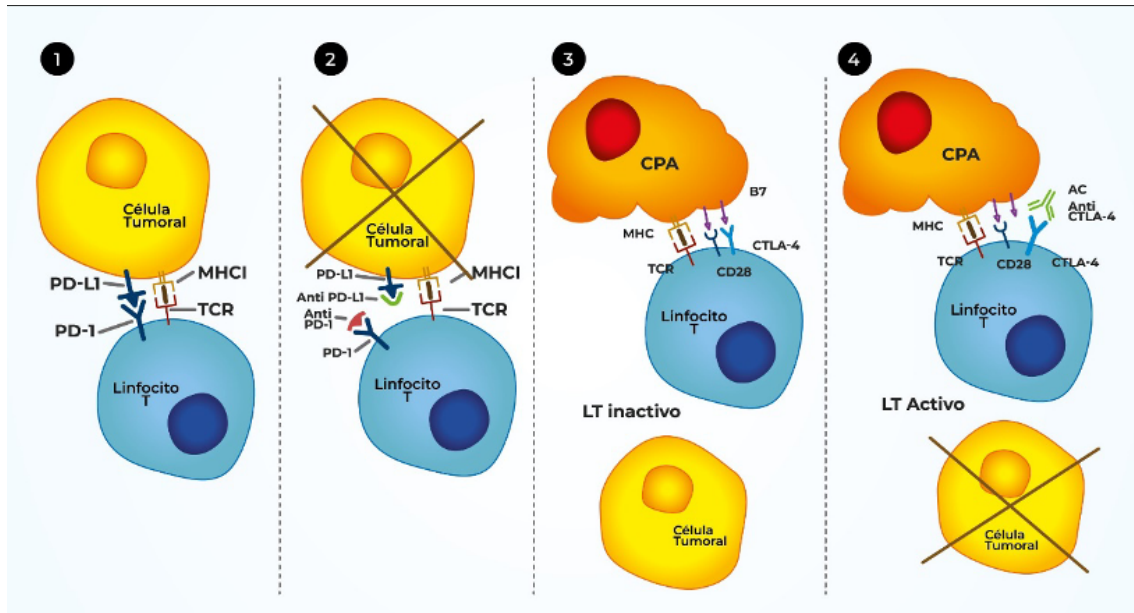


Imagen 3. Mecanismos de acción de los fármacos inhibidores del punto de control inmunitario.

Fuente: Elaborado por el autor.

Los receptores CTLA-4 y PD-1 actúan como puntos de control inmunitarios al impedir la activación del linfocito T. Si se bloquea la acción de estos receptores inhibidores, se favorece la activación de los linfocitos y, con ello, el desarrollo de sus funciones efectoras.

Los principales blancos terapéuticos de los fármacos inhibidores del punto de control inmunitario son:

1. Anti-PD-L1
2. Anti-PD-1
3. Anti-CTLA-4

Tabla 2. Fármacos inhibidores del punto de control inmunitario aprobados por la FDA como inmunoterapia frente al cáncer.

Fármaco	Año	Tipo	Mecanismo de acción
Ipilimumab	2011	Anti-CTLA-4	Anticuerpo monoclonal (IgG1κ) que bloquea CTLA-4.
Nivolumab	2014	Anti-PD-1	Anticuerpo monoclonal humano IgG4 (HuMAb) que se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2.



Pembrolizumab	2014	Anti-PD-1	Anticuerpo monoclonal que se une al receptor PD-1 e impide su interacción con PD-L1 y PD-L2.
Atezolizumab	2016	Anti-PD-L1	Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1, Fc-modificado, que se une directamente a PD-L1 y bloquea la señalización a través de PD-1.
Avelumab	2017	Anti-PD-L1	Anticuerpo monoclonal completo de isotipo IgG1 que se une al ligando PD-L1 e inhibe su unión al receptor PD-1.
Durvalumab	2017	Anti-PD-L1	Anticuerpo monoclonal humano que se une a PD-L1 y bloquea su interacción con PD-1.

Fuente: Elaborado por el autor.

Uso combinado de inhibidores de puntos de control inmunitario

Para potenciar el efecto frente a la inhibición de las moléculas de los puntos de control, se ha planteado el uso de combinaciones de fármacos que mejoren la eficacia y optimicen los resultados clínicos (7,8). Sin embargo, se han reportado importantes efectos adversos relacionados con estos tratamientos, que pueden ir desde molestias generales —como decaimiento, malestar general o pérdida del apetito— hasta complicaciones graves, como casos de neumonitis con compromiso significativo de la oxigenación y necesidad de manejo hospitalario (9,10).

El cadonilimab es un anticuerpo biespecífico frente a PD-1 y CTLA-4, actualmente en fase de evaluación clínica para distintos tipos de neoplasias. Los estudios preliminares han demostrado una disminución en la incidencia de efectos adversos, manteniendo un perfil de eficacia prometedor (11).

Efectos de los inhibidores del punto de control inmunitario sobre la inmunidad innata

Los inhibidores de puntos de control inmunitario ejercen también un efecto estimulador sobre la inmunidad innata mediante dos mecanismos: regulación directa e indirecta.

- Regulación directa. El bloqueo del receptor PD-1, presente no solo en linfocitos T sino también en otras células inmunitarias, modifica la función de las células de la inmunidad innata:
 - Las células dendríticas aumentan la expresión de moléculas CD40, lo que favorece la interacción de B7 con CD28.



- Los linfocitos NK (natural killer) incrementan sus vías de proliferación y la producción de interferón gamma (IFN- γ).
- Los macrófagos asociados a tumores elevan la expresión de moléculas MHC clase II y del factor nuclear potenciador de cadenas ligeras kappa de células B activadas (NF- κ B).
- Regulación indirecta. El bloqueo de PD-1 y CTLA-4 en los linfocitos T induce la secreción de IFN- γ , el cual activa de manera secundaria a las células de la inmunidad innata (12,13).

CONCLUSIONES

La interacción entre la célula presentadora de antígeno (CPA) y el linfocito T requiere: la presentación del antígeno en una molécula del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), el reconocimiento por los correceptores CD4 o CD8, la unión entre integrinas (LFA-1) y sus ligandos (ICAM-1), la interacción entre CD40 y CD40L, y la participación de las moléculas coestimuladoras B7-1 y B7-2 con CD28. Todo ello depende de que la interacción con CTLA-4 sea limitada, ya que este ejerce un papel inhibidor.

El receptor PD-1 reconoce a sus ligandos PD-L1 y PD-L2, cuya expresión aumenta en estados de inflamación exacerbada y en células tumorales. En este contexto, la sobreexpresión de PD-L1 estimula a PD-1, bloqueando la activación de los linfocitos T e impidiendo la eliminación eficaz de las células tumorales.

Los receptores CTLA-4 y PD-1 han sido identificados como puntos clave de control inmunitario. El desarrollo de anticuerpos monoclonales que bloquean CTLA-4, PD-1 o sus ligandos ha permitido mejorar el pronóstico de pacientes con diferentes tipos de neoplasias. Esta línea terapéutica continúa en expansión con nuevos fármacos en investigación, cuyo objetivo es optimizar la activación de los linfocitos T y potenciar su capacidad de erradicar células tumorales.

REFERENCIAS:

1. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunología básica. Funciones y trastornos del sistema inmunitario. 6th ed. Barcelona: Elsevier Inc.; 2020.
2. West SM, Deng XA. Considering B7-CD28 as a family through sequence and structure. *Exp Biol Med*. 2019;244(17):1577–83.
3. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways similarities, differences, and implications of their inhibition. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 2016;39(1):98–106.
4. Zhang H, Dai Z, Wu W, Wang Z, Zhang N, Zhang L, et al. Regulatory mechanisms of immune checkpoints PD-L1 and CTLA-4 in cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021;40(1):1–22.



5. Shao J, Wang C, Ren P, Jiang Y, Tian P, Li W. Treatment- And immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors in advanced lung cancer. *Biosci Rep*. 2020;40(5):1–11.
6. Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. Europe PMC Funders Group CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood*. 2018;131(1):58–67.
7. Rotte A. Combination of CTLA-4 and PD-1 blockers for treatment of cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):1–12.
8. Shen X, Huang S, Xiao H, Zeng S, Liu J, Ran Z, et al. Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 plus CTLA-4 antibodies $\pm$ other therapies in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Hosp Pharm*. 2023;30(1):3–8.
9. Kadono T. 免疫チェックポイント阻害剤による免疫関連副作用の実際. *Japanese J Clin Immunol*. 2017;40(2):83–9.
10. Zhang Q, Tang L, Zhou Y, He W, Li W. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer: Current Understanding in Characteristics, Diagnosis, and Management. *Front Immunol*. 2021;12(May).
11. Pang X, Huang Z, Zhong T, Zhang P, Wang ZM, Xia M, et al. Cadonilimab, a tetravalent PD-1/CTLA-4 bispecific antibody with trans-binding and enhanced target binding avidity. *MAbs* [Internet]. 2023;15(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1080/19420862.2023.2180794>
12. Liu X, Hogg GD, Denardo DG. Rethinking immune checkpoint blockade: Beyond the T cell. *J Immunother Cancer*. 2021;9(1):1–10.
13. Du Y, Peng Q, Cheng D, Pan T, Sun W, Wang H, et al. Cancer cell-expressed BTNL2 facilitates tumour immune escape via engagement with IL-17A-producing $\gamma\delta$ T cells. *Nat Commun*. 2022;13(1):1–16.



CAPÍTULO 10

Ictus isquémico: transformación a través de la inmunomodulación

Daniel Torres Carpio
Alfredo Aguirre Enríquez

PUNTOS CLAVE:

- La excitotoxicidad, el aumento del glutamato, la entrada de calcio en las células y la producción de radicales libres son mecanismos importantes en la patogénesis del ictus isquémico.
- La alteración de la barrera hematoencefálica posterior al ictus isquémico facilita la infiltración de células inmunes y la liberación de mediadores inflamatorios, lo que ocasiona disfunción mitocondrial.
- Las estrategias inmunomoduladoras incluyen agentes antiinflamatorios, inhibidores del complemento y la modulación de células T, con el objetivo de reducir el daño neuronal.
- La inmunosupresión inducida por el ictus aumenta el riesgo de infecciones, lo que potencialmente requiere terapias combinadas.

RESUMEN

El ictus isquémico, causado por una disminución del flujo sanguíneo cerebral, produce alteraciones metabólicas y funcionales significativas. Este evento desencadena una cadena de reacciones patológicas, entre ellas la excitotoxicidad, caracterizada por la liberación de glutamato y el incremento del ingreso de calcio en las células, lo que conlleva la producción de radicales libres y el daño mitocondrial. La muerte celular inicia respuestas proinflamatorias y atrae células inmunitarias al cerebro.

Este proceso ocasiona la disfunción de la barrera hematoencefálica, facilitando la infiltración de leucocitos y exacerbando la inflamación cerebral. Las células inmunitarias, incluidas macrófagos, neutrófilos y linfocitos, liberan enzimas destructivas y citocinas, incrementando la neurotoxicidad. La respuesta neuroinflamatoria comprende la activación de microglía, astrocitos, neutrófilos y células T y B, cada uno con un papel clave en el daño y en la reparación cerebral. La microglía puede adoptar fenotipos proinflamatorios o antiinflamatorios, mientras que los astrocitos contribuyen a la regulación inflamatoria y a la reparación de tejidos.

Las estrategias inmunomoduladoras buscan limitar el daño neuronal y mejorar los resultados clínicos. Entre ellas se incluyen la prevención de la activación microglial, el uso de inhibidores del complemento, las terapias basadas en óxido nítrico y la modulación de células T. La inmunosupresión posterior al



ictus aumenta el riesgo de infecciones, lo que evidencia la limitada eficacia de la terapia antibiótica profiláctica y la necesidad de comprender mejor la fisiopatología de las infecciones posteriores al evento, así como el potencial de combinaciones terapéuticas más efectivas.

Palabras clave: ictus isquémico, neuroinflamación, inmunidad, inmunomodulación

ABSTRACT

Ischaemic stroke, caused by a reduction in cerebral blood flow, produces significant metabolic and functional alterations. This event triggers a cascade of pathological reactions, including excitotoxicity, characterised by glutamate release and increased calcium influx into cells, leading to free radical production and mitochondrial damage. Cell death initiates pro-inflammatory responses and attracts immune cells to the brain.

This process causes blood–brain barrier dysfunction, facilitating leukocyte infiltration and exacerbating brain inflammation. Immune cells, including macrophages, neutrophils, and lymphocytes, release destructive enzymes and cytokines, increasing neurotoxicity. The neuroinflammatory response involves the activation of microglia, astrocytes, neutrophils, and T and B cells, each playing a key role in brain injury and repair. Microglia may adopt pro-inflammatory or anti-inflammatory phenotypes, while astrocytes contribute to inflammatory regulation and tissue repair.

Immunomodulatory strategies aim to limit neuronal damage and improve clinical outcomes. These include prevention of microglial activation, use of complement inhibitors, nitric oxide–based therapies, and T-cell modulation. Post-stroke immunosuppression increases the risk of infection, highlighting the limited efficacy of prophylactic antibiotic therapy and the need for a better understanding of the pathophysiology of post-stroke infection, as well as the potential for more effective therapeutic combinations.

Keywords: ischaemic stroke, neuroinflammation, immunity, immunomodulation

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cerebrovascular representa un desafío de gran magnitud para la salud pública, al constituir una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. De acuerdo con el *Global Burden of Disease Study*, el número de muertes ha incrementado significativamente en la última década, y continúa siendo la segunda causa de fallecimiento en los últimos años (1). Esta entidad incluye subtipos como el ictus isquémico, la hemorragia intracerebral y otras variantes patogénicas (2). La *Global Stroke Fact Sheet 2022* reveló que más del 62% de los ictus incidentes son de origen isquémico (3).

En este contexto, el ictus isquémico presenta manifestaciones clínicas diversas en función del área cerebral afectada. Su patogénesis se fundamenta en la tríada de Virchow, que involucra daño endotelial, éstasis del flujo sanguíneo e hipercoagulabilidad, factores que facilitan la trombogénesis



arterial (4). Mecanismos adicionales incluyen la aterosclerosis intracraneal y el cardioembolismo, entre otros (5).

En la actualidad, el tratamiento del ictus isquémico se centra principalmente en la trombólisis, el uso de antiagregantes plaquetarios, la anticoagulación y la recanalización inmediata mediante trombectomía mecánica. Sin embargo, la eficacia global de estas intervenciones se ve limitada por la estrecha ventana terapéutica, la tromboinflamación y la lesión por isquemia-reperusión (6).

La inmunomodulación surge como un paradigma innovador en el manejo terapéutico. El daño isquémico desencadena una respuesta inflamatoria aguda, caracterizada por la liberación de mediadores proinflamatorios, la activación de células inmunitarias y el daño tisular progresivo. Esta dinámica inmunológica, tanto a nivel local como sistémico, ofrece un blanco terapéutico potencial (7). La modulación de la respuesta inmune, orientada a atenuar la inflamación aguda y a favorecer la recuperación neurológica, se perfila como una estrategia prometedora. Las intervenciones propuestas abarcan desde la regulación de citocinas y metaloproteinasas hasta el control de la migración de células inmunitarias.

La presente revisión tiene como objetivo examinar la evidencia actual sobre la inmunomodulación en el ictus isquémico, resaltando su eficacia, su impacto en la mortalidad y su contribución a la mejoría de la recuperación funcional. Además, se busca ofrecer una perspectiva exhaustiva y actualizada de los nuevos enfoques terapéuticos derivados de investigaciones recientes.

FISIOPATOLOGÍA DEL ICTUS ISQUÉMICO

El ictus isquémico se caracteriza por una disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC), que ocasiona alteraciones metabólicas y funcionales. Esta condición se produce a partir de la oclusión de una arteria que irriga un territorio cerebral específico. La región central del infarto, donde se pierde el flujo sanguíneo, se denomina núcleo. El área que rodea a este núcleo, conocida como penumbra isquémica, mantiene una perfusión residual proveniente de los vasos sanguíneos colaterales; sin embargo, permanece funcionalmente inactiva (8). En este sentido, los procesos de lesión y muerte celular en estas dos regiones del cerebro son diferentes. Dos mecanismos principales de muerte celular están implicados en la isquemia: necrosis y apoptosis. La necrosis se desarrolla principalmente en el tejido del núcleo, mientras que en la penumbra predominan tanto la necrosis como la apoptosis (8).

Tras la oclusión vascular, se desencadena un proceso fisiopatológico complejo que puede prolongarse durante horas o días. La interrupción del FSC provoca una disminución de oxígeno y glucosa, con la consecuente excitotoxicidad en el núcleo isquémico (9). De manera paralela, ocurre la liberación de glutamato, que actúa sobre los receptores N-metil-D-aspartato (NMDARs), permitiendo el influjo de calcio a la célula. Esto conduce a la formación de radicales libres y a la activación de endonucleasas proteicas. Cabe señalar que la estimulación excesiva de los NMDARs durante la isquemia cerebral contribuye a la lesión mitocondrial y a la muerte celular (10). Además, se altera la síntesis de ATP, lo



que impide la eliminación adecuada de glutamato y perpetúa la estimulación de los receptores de este neurotransmisor, favoreciendo la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la disfunción mitocondrial (8).

Las células en proceso de muerte liberan patrones moleculares asociados a daño (*damage-associated molecular patterns*, DAMPs), que activan los receptores de reconocimiento de patógenos TLR-2 y TLR-4, así como las vías de NF- κ B y de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK). Esta activación induce la producción de mediadores proinflamatorios como interleucinas (IL-1 β , IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), quimiocinas y sus receptores (11). Estos mediadores promueven la movilización de células inmunes periféricas hacia el cerebro con el fin de eliminar restos celulares y facilitar la reparación tisular.

RESPUESTA INMUNE SISTÉMICA POSTERIOR AL ICTUS ISQUÉMICO

Durante mucho tiempo, el sistema nervioso central (SNC) y el sistema inmunológico fueron estudiados de manera independiente; sin embargo, en la actualidad se reconoce que ambos sistemas, de gran complejidad, están estrechamente interrelacionados en el marco de una dinámica de intermodulación.

En condiciones normales, la barrera hematoencefálica (BHE) brinda protección a través de la acción conjunta de células endoteliales, astrocitos y pericitos, integrados en la membrana basal de los capilares. Cuando ocurre un ictus isquémico, el tejido cerebral dependiente de los vasos sanguíneos afectados se vuelve hipóxico e incluso puede sufrir necrosis. La liberación de un gran número de factores inflamatorios daña tanto a las neuronas como a la BHE, atrayendo células inmunitarias periféricas que se infiltran en la zona de la lesión (12). La alteración de la integridad de la BHE también permite la entrada de leucocitos al sitio del infarto. Diversas prostaglandinas derivadas de células endoteliales y moléculas quimioatrayentes generan congestión vascular en ese nivel (13).

El daño endotelial inicial produce extravasación de proteínas y edema intersticial. Asimismo, el desprendimiento de las células endoteliales de la membrana basal permite la entrada sin restricciones de agua libre y suero hacia el tejido cerebral, lo que puede conducir a hemorragia (14).

La infiltración de macrófagos, neutrófilos y linfocitos en el cerebro está mediada por la interacción entre moléculas de integrina, con mayor reactividad en la superficie de los leucocitos, y sus ligandos en el endotelio. La expresión de estas proteínas, como la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), aumenta tras un ictus isquémico (15). Los leucocitos activados secretan collagenasas, gelatinasas, especies reactivas de oxígeno (ROS), citocinas, leucotrienos y factor activador de plaquetas, lo que favorece la vasoconstricción, la agregación plaquetaria y una mayor neurotoxicidad (16).

Finalmente, a medida que el área de penumbra se expande durante la isquemia, la combinación de nuevas respuestas excitotóxicas, el estrés



oxidativo y la disfunción mitocondrial impulsa la progresión hacia la siguiente fase de las respuestas inmunitarias, tanto locales como sistémicas (Figura 1).

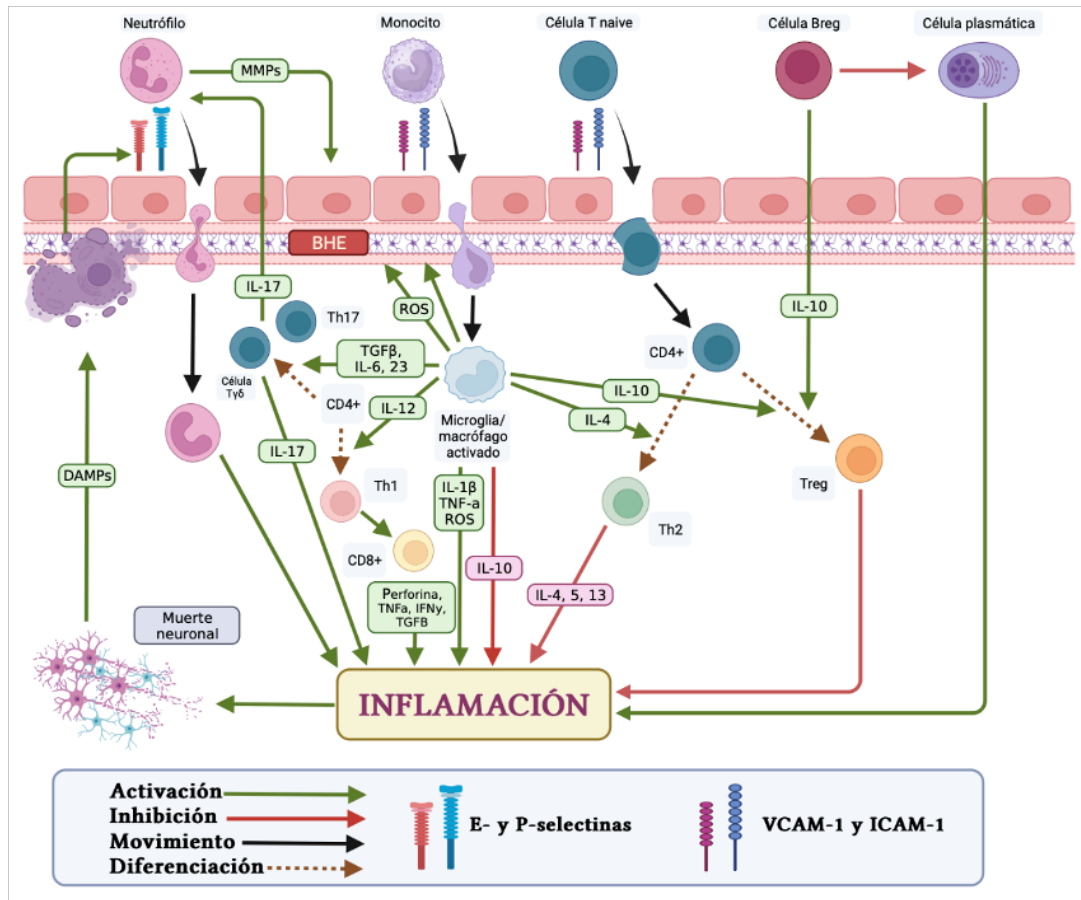


Figura 1. Respuesta inmunitaria al ictus. Durante el ictus isquémico se produce hipoperfusión cerebral, lo que priva al tejido de glucosa y oxígeno y ocasiona muerte neuronal. La liberación de patrones moleculares asociados a daño (damage-associated molecular patterns, DAMPs) activa a los astrocitos y a la microglía.

Fuente: elaboración propia

Estas células gliales liberan quimiocinas y citocinas que generan un ambiente inflamatorio caracterizado por la presencia de especies reactivas de oxígeno (ROS), leucocitos activados y un aumento de moléculas de adhesión en las membranas de las células endoteliales. Entre estas moléculas se incluyen las selectinas E y P, que facilitan la unión inicial de los leucocitos circulantes al endotelio, mientras que otras, como ICAM-1 y VCAM-1, permiten una adhesión más firme y la posterior trans migración hacia el cerebro.

Los neutrófilos ingresan al tejido cerebral aproximadamente una hora después del ictus, aumentando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) y agravando la lesión isquémica. Los monocitos, que se infiltran entre uno y dos días después, actúan como macrófagos en el parénquima cerebral. El fenotipo M1 de macrófagos y microglía incrementa la lesión isquémica mediante la producción de ROS y citocinas proinflamatorias. Asimismo, secretan citocinas que inducen la diferenciación de células T CD4+ hacia subpoblaciones proinflamatorias Th1 y Th17.



Las células Th1, a través de la liberación de interferón gamma (IFN- γ), promueven la actividad citotóxica de las células T CD8+. Por su parte, las células Th17 y sus contrapartes, las células T $\gamma\delta$, potencian la actividad de los neutrófilos y contribuyen a agravar la lesión isquémica.

Finalmente, la fase aguda proinflamatoria da paso a una fase subaguda antiinflamatoria, en la cual aumenta la actividad de los macrófagos y la microglía con fenotipo M2. La liberación de IL-10 por células gliales y linfocitos B reguladores (Bregs) favorece la expansión de células T reguladoras (Tregs), que promueven la neuroprotección y la reparación tisular. Los Bregs también participan en la respuesta inmune crónica al ictus isquémico, reduciendo la neurotoxicidad mediada por anticuerpos a largo plazo.

NEUROINFLAMACIÓN EN EL ICTUS ISQUÉMICO: CÉLULAS RESPONSABLES

La respuesta neuroinflamatoria tras un ictus isquémico ocasiona un daño neuronal temprano y, posteriormente, una reparación nerviosa tardía. La microglía, los monocitos, los neutrófilos y los astrocitos —tradicionalmente considerados como los principales factores destructivos en este escenario— desempeñan también un papel fundamental en la reparación cerebral posterior al ictus isquémico. Asimismo, las células T y B del sistema inmunitario adaptativo participan tanto en el daño como en la reparación del sistema nervioso central (SNC) (17).

En este contexto, se describen a continuación los principales tipos celulares implicados.

Microglía

La microglía constituye la primera línea de defensa en el SNC tras un daño cerebral (18). En el ictus isquémico, estas células se activan y experimentan cambios morfológicos, expresando diversos marcadores de superficie. Una vez activada, la microglía se diferencia en dos fenotipos principales: M1 (proinflamatorio) y M2 (antiinflamatorio), cada uno con funciones específicas en el daño y la reparación tisular (19).

En este sentido, la microglía interactúa con el receptor tipo Toll 4 (TLR4), lo que conduce a la activación del fenotipo M1 y a la secreción de citocinas proinflamatorias. Aunque el fenotipo M1 exacerba la inflamación y agrava el daño neuronal, el fenotipo M2 ejerce un efecto protector, favoreciendo la resolución de la inflamación y preservando la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE) (20) (véase Figura 1).

Astrocitos

Los astrocitos son las células gliales más abundantes del cerebro. Contribuyen al soporte metabólico y nutricional, la regulación de la sinaptogénesis, la homeostasis iónica, el amortiguamiento de neurotransmisores, el mantenimiento de la integridad de la BHE y los patrones adecuados de actividad neural (21).



Tras un ictus isquémico, los astrocitos se activan y amplifican sus funciones en respuesta a factores inflamatorios. Desarrollan una hiperplasia reactiva caracterizada por hipertrofia celular, proliferación y aumento de proteínas intermedias como la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), la vimentina y la nestina (22). Estudios recientes han identificado al GFAP como un marcador prominente en astrocitos adultos tras un ictus isquémico, y sus niveles se correlacionan con un peor pronóstico de acuerdo con la escala NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) (23).

Además, los astrocitos interactúan con la microglía y reclutan células inmunes periféricas para potenciar la respuesta inflamatoria. Se clasifican en dos subtipos: A1 y A2 (24). El subtipo A1, inducido por factores inflamatorios derivados de la microglía, puede provocar la muerte de neuronas y oligodendrocitos. En contraste, el subtipo A2, considerado protector, secreta factores antiinflamatorios y se asocia con la supresión de la inflamación y la formación de cicatrices gliales.

La vía NF- κ B/STAT3, mediada por especies reactivas de oxígeno (ROS), podría inhibir la activación del subtipo A1 y favorecer la del A2. Sin embargo, la acumulación excesiva de astrocitos A2 puede conducir a la formación de cicatrices gliales con efectos adversos (25).

Neutrófilos

Los neutrófilos son las primeras células inmunes periféricas que responden a una lesión cerebral isquémica (26). Se infiltran en la región afectada en cuestión de horas tras el inicio de la isquemia, con un pico de acumulación durante los primeros tres días (27). El tejido cerebral lesionado libera patrones moleculares asociados a daño (*damage-associated molecular patterns*, DAMPs), que activan a la microglía y a los astrocitos, desencadenando la liberación de mediadores proinflamatorios como IL-1 β y TNF.

El reclutamiento de neutrófilos hacia el cerebro isquémico es impulsado por quimiocinas como CXCL1, CXCL2 y CXCL5 (o CXCL8 en humanos), junto con una mayor expresión de receptores de quimiocinas en la superficie neutrofílica, lo que fomenta su activación (28). Aunque en modelos animales el bloqueo de los receptores CXCR1 y CXCR2 reduce significativamente la extravasación de neutrófilos y el volumen del infarto, mejorando el pronóstico funcional, la inhibición de estos receptores por sí sola no ha demostrado eficacia clínica en humanos (29).

Los neutrófilos incrementan la expresión de receptores de adhesión endotelial, lo que facilita su anclaje y trans migración. Este proceso se inicia con la acción de selectinas y progresa con la intervención de β 2-integrinas. Una vez activados, liberan proteasas y ROS, alterando la barrera hematoencefálica (BHE) y facilitando su infiltración al tejido cerebral lesionado (30). Posteriormente, contribuyen al daño neuronal mediante la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) y la promoción de la trombosis. A pesar de que las terapias dirigidas a interferir con la adhesión y migración de neutrófilos muestran eficacia en modelos animales, los ensayos clínicos en humanos han sido decepcionantes, sin beneficios significativos y con un mayor riesgo de infecciones (31) (véase Figura 1).



Células T

Las células T desempeñan un papel esencial en la respuesta inmunitaria al ictus isquémico, infiltrándose en el tejido patológico a través de la BHE, el plexo coroideo y las meninges (32). Su adhesión inicial a las células endoteliales está mediada por moléculas de adhesión específicas (33). En modelos animales, se ha documentado una infiltración significativa de células T CD3+ en las primeras 24 horas posteriores a la oclusión de la arteria cerebral media, con un pico entre los días 3 y 7 que se correlaciona con la gravedad clínica (34).

Las células T cumplen funciones distintas según la etapa del ictus. En la fase aguda, responden de manera antígeno-independiente y se asocian con la expansión del volumen del infarto (35). Posteriormente, su respuesta se torna antígeno-dependiente, con reconocimiento específico tras la disrupción de la BHE. En esta fase, los antígenos solubles estimulan la activación, proliferación y diferenciación de células T naïve hacia células efectoras (36).

Las células T reguladoras (Treg) cobran relevancia en fases más tardías, donde ejercen un papel neuroprotector al antagonizar la producción de citocinas proinflamatorias y promover fenotipos antiinflamatorios en la microglía (37). Aunque la función precisa de las células T en el ictus isquémico aún requiere mayor caracterización, se consideran un blanco terapéutico potencial para futuras estrategias de tratamiento (38).

Células B

El papel de las células B en el ictus isquémico sigue siendo motivo de debate, probablemente condicionado por el momento post-evento y el subtipo celular involucrado (39). Entre ellas, las células B reguladoras productoras de IL-10 (Bregs), que representan una fracción de las células B CD19+, han mostrado efectos protectores en modelos experimentales. La infusión de células B CD19+ en ratones con ictus redujo el daño cerebral (40). En particular, la administración de células B IL-10+ se asoció con áreas de infarto más pequeñas, menor infiltración celular y un aumento en el número de Tregs. Sin embargo, otros estudios sugieren que las células B no tienen un impacto significativo en la fase aguda ni en el tamaño del daño cerebral (41).

En etapas de recuperación, las células B pueden resultar ausentes o incluso perjudiciales, aumentando el riesgo de deterioro cognitivo o demencia semanas después del ictus (42). En modelos animales se ha observado infiltración de linfocitos B en las zonas afectadas, con acumulación de anticuerpos que comprometen la función neuronal y la memoria (43). Aunque las Bregs no parecen disminuir el daño inmediato, podrían contribuir a la modulación de secuelas neurológicas crónicas. La evidencia disponible aún es insuficiente para definir con precisión su papel, lo que resalta la necesidad de investigaciones adicionales.



CITOCINAS INFLAMATORIAS EN EL ICTUS ISQUÉMICO: ROL DE LAS INTERLEUCINAS, FACTOR DE NECROSIS TUMORAL Y QUIMIOCINAS

Las interleucinas (IL) se clasifican en proinflamatorias y antiinflamatorias. En el contexto del ictus isquémico, IL-1, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-18, IL-20 y IL-23 participan en la amplificación de la respuesta inflamatoria (44).

La IL-1 se presenta en dos isoformas: IL-1 α (intracelular) e IL-1 β (secretada). El aumento en la secreción de IL-1 β activa la fosfolipasa A2, que degrada el ácido araquidónico y compromete la bicapa fosfolipídica, vulnerando la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE) (45). De forma inmediata, estimula la activación de la microglía y promueve la liberación de mediadores inflamatorios, intensificando la toxicidad excitatoria por glutamato y activando la cascada apoptótica a través de la vía JNK/AP-1 (46).

La IL-6 desempeña un papel dual durante el ictus isquémico al poseer propiedades tanto inflamatorias como neurotróficas. Sus concentraciones séricas se elevan de forma significativa durante la fase aguda y se asocian con mal pronóstico. Sin embargo, en fases subagudas y a largo plazo, actúa como mediador neurotrófico y participa en procesos de reparación neuronal (47).

Dentro de las interleucinas antiinflamatorias, la IL-10 ha sido ampliamente estudiada como agente neuroprotector en el ictus isquémico. Su efecto se ejerce principalmente mediante la inhibición de la respuesta inflamatoria, la regulación negativa de células inmunitarias proinflamatorias y la estimulación de la secreción de factores neuroprotectores (48) (véase Figura 1).

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) constituye otra de las citocinas más relevantes en este contexto. Aunque puede ser secretado por múltiples tipos celulares, en el sistema nervioso central proviene principalmente de la microglía y de los monocitos tras un ictus isquémico (49). Se presenta en dos formas: una transmembrana (tTNF- α), que regula localmente la inflamación mediante interacciones intercelulares, y una soluble (sTNF- α), generada por la acción de la TNF- α convertasa. Se ha demostrado que el TNF- α participa en la fisiopatología del ictus isquémico, ejerciendo efectos duales: por un lado, contribuye al daño neuronal, y por otro, ha mostrado un papel neuroprotector en determinadas condiciones (50).

TNF- α y quimiocinas en el ictus isquémico

El TNF- α que ingresa al torrente sanguíneo desencadena una importante cascada inflamatoria posterior al ictus isquémico. Se ha observado un aumento de sus concentraciones en la sangre de pacientes entre 6 y 12 horas después del inicio de los síntomas. Estos niveles séricos se correlacionan de manera directa con la puntuación en la escala NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) y con el tamaño del infarto (51). Un estudio de seguimiento demostró que, a largo plazo, las concentraciones séricas de TNF- α se asociaron con malos resultados clínicos tras el ictus (52). Además, el pronóstico de los pacientes se ha relacionado con polimorfismos en el gen del TNF- α , lo que respalda la necesidad de considerar la inhibición de este factor como estrategia terapéutica en el ictus isquémico (53).



Las quimiocinas cumplen un papel esencial en el reclutamiento de células inmunitarias hacia los sitios de inflamación. Se clasifican en cuatro subfamilias (CC, CXC, XC y CX3C) según el número y la disposición de residuos de cisteína, lo que determina la especificidad de sus receptores (54). Tras un ictus isquémico, diversas células —incluyendo neuronas, astrocitos, microglía, oligodendrocitos y células endoteliales cerebrovasculares— actúan como fuentes de quimiocinas (55).

La interacción CCL2/CCR2 es fundamental en el reclutamiento de monocitos y neutrófilos. La expresión de CCL2 alcanza su punto máximo a los dos días del ictus y disminuye progresivamente después de cinco días (56). En modelos murinos deficientes en CCR2 se ha observado una respuesta inflamatoria más leve y menor pérdida de tejido cerebral (57).

La CCL3 actúa como quimiocina proinflamatoria y potente quimioatrayente de neutrófilos (58). La CCL5 se une selectivamente a tres receptores distintos, promoviendo efectos proinflamatorios vinculados con la atracción de leucocitos y la adhesión plaquetaria en la microvasculatura cerebral (59). Recientes investigaciones resaltan la importancia del CCR5 en la protección de la BHE mediada por células T reguladoras (Treg) (60).

Finalmente, además de su papel inflamatorio, las quimiocinas y sus receptores participan en funciones neurotróficas, al regular el metabolismo neuronal y la transmisión sináptica. Estas funciones sugieren que podrían constituir un objetivo terapéutico prometedor en el ictus isquémico (61).

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS INMUNOMODULADORAS EN EL ICTUS ISQUÉMICO

En los últimos años se han desarrollado diferentes enfoques para el tratamiento del ictus isquémico. Uno de los principales objetivos es limitar el daño neuronal ocasionado por la amplificación de respuestas inmunes que condicionan un pronóstico desfavorable en los pacientes afectados.

En la **Tabla 1** se presenta un resumen de las principales estrategias terapéuticas e investigaciones que han definido diversas dianas de tratamiento en el ictus isquémico (7).

Tabla consolidada: Dianas celulares y moleculares en el ictus isquémico

Diana celular	Rol en la patología del ictus	Terapia propuesta
Astrocitos	- Promueven neurotoxicidad (IL-15, cicatrices gliales). - Proporcionan neuroprotección reduciendo la excitotoxicidad, produciendo neurotrofinas y efectos angiogénicos-sinaptogénicos.	- Terapia celular con supresión de astrocitos CDK5



Macrófagos/ Microglía	- Tipo M1: aumentan lesión isquémica (ROS, NO, TNF-α, IL-12). - Tipo M2: promueven reparación tisular (IL-4, factores de crecimiento, fagocitosis)	- Minociclina (desactivador microglial). - Edaravone (captador de radicales libres)
Vía del complemento	- Anafilotoxinas C3a y C5a inducen muerte neuronal. - Contribuye a neurogénesis y reparación celular	- CR2-Crry (inhibidor del complemento). - B4Crry (inhibidor del complemento).
Óxido nítrico (NO)	- Fisiológico: reduce agregación plaquetaria y adhesión leucocitaria, mejora tono vascular. - Patológico: neurotóxico en exceso.	- Trinitrato de glicerol (donante de óxido nítrico).
IL-1 β	- Promueve neurotoxicidad vía NF-κB en el entorno proinflamatorio	- Anakinra (antagonista recombinante del receptor de IL-1).
TNF- α	- Fase aguda: ruptura de la BHE, infiltración leucocitaria y edema cerebral. - Fase tardía: contribuye a reparación neuronal y microvascular.	- Etanercept (inhibidor de TNF).
Vía COX/LO	- COX: PGE2 aumenta la lesión isquémica; PGE1 promueve neurogénesis y angiogénesis. - LO: LTC4 promueve disfunción de la BHE.	- NS398 (inhibidor COX-2). - Montelukast (inhibidor de leucotrienos).
MMPs	- Elevada actividad $\rightarrow$ apoptosis neuronal, ruptura de BHE, infiltración leucocitaria y edema cerebral. - También intervienen en neurovascularización y remodelación tardía.	- Minociclina (inhibidor MMP-9).
Quimiocinas	- Aumentan la lesión aguda: infiltración leucocitaria, producción de ROS y disfunción de BHE. - Posible rol en reclutamiento crónico de células madre post-infarto	- NR58-3.14.3 (inhibidor de quimiocinas)
Moléculas de adhesión	- Incremento de selectinas, ICAM-1 e integrinas tras ictus. - Favorecen infiltración leucocitaria y expansión del infarto.	- Enlimomab (anticuerpos anti ICAM-1). - Hu23F2G (anticuerpos anti-Mac-1). - Natalizumab (anticuerpos anti-VLA-4). - Fingolimod (modulador del receptor S1P). - Complejo de anticuerpos IL-2/IL-2.



Células inmunitarias reguladoras	Células B y T reguladoras generan IL-10. Proporcionan neuroprotección y mejoran reparación tras ictus mediante amortiguación de respuestas inmunes excesivas.	- Transferencia celular adoptiva.
----------------------------------	---	-----------------------------------

Abreviaturas: IL-15, interleucina-15; CDK5, cinasa dependiente de ciclina 5; ROS, especies reactivas de oxígeno; NO, óxido nítrico; TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa; IL-12, interleucina-12; IL-4, interleucina-4; NF- κ B, factor nuclear kappa B; COX, ciclooxigenasa; LO, lipooxigenasa; PGE2, prostaglandina E2; LTC4, leucotrieno C4; MMP, metaloproteínasa de matriz; S1P, esfingosina 1-fosfato; VLA-4, antígeno muy tardío-4; ICAM-1, molécula de adhesión intercelular-1.

Los agentes que previenen la activación microglial, como la minociclina, el oxígeno hiperbárico o el captador de radicales libres edaravona, han mostrado ser neuroprotectores (62). La vía del complemento también contribuye a la neuroinflamación inicial en la isquemia cerebral, pero desempeña una función secundaria en la neurogénesis y la reparación post-ictus (63). A pesar de los estudios preclínicos prometedores, los inhibidores del complemento aún no han avanzado a ensayos clínicos debido a preocupaciones sobre su bioactividad, eficacia y riesgos de infección (64).

El óxido nítrico (ON) ejerce funciones protectoras en el ictus isquémico, aunque niveles elevados pueden resultar neurotóxicos (65). Este papel dual ha llevado a proponer terapias basadas en dicho compuesto, incluyendo donantes de ON, precursores de ON e inhibidores de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) (66). Citoquinas proinflamatorias como la interleucina-1 β (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) también están implicadas en el ictus isquémico, con estudios que muestran efectos neuroprotectores o neurotóxicos dependiendo de la cronología y la localización.

Por otro lado, las estrategias terapéuticas también contemplan el bloqueo de las selectinas, que ha demostrado mejorar los resultados neurológicos en modelos animales, así como la modulación de moléculas de adhesión como ICAM-1 y VCAM-1. A pesar de los hallazgos experimentales alentadores, los ensayos clínicos no han confirmado estos beneficios. Las terapias basadas en integrinas, como natalizumab, también se han explorado, aunque con resultados mixtos (67,68).

La investigación más reciente se ha orientado hacia terapias dirigidas a subconjuntos específicos de leucocitos, como la modulación de la infiltración de células T mediante fingolimod, un modulador del receptor de esfingosina-1-fosfato (69). Aunque los estudios piloto han confirmado efectos beneficiosos, se requieren más investigaciones clínicas para establecer su eficacia y seguridad.



Inmunosupresión inducida por ictus

En las primeras 24 horas posteriores al ictus isquémico se observan niveles elevados de citoquinas, quimiocinas y mediadores proinflamatorios tras la activación inmunitaria sistémica. No obstante, la inmunosupresión inducida por ictus se desarrolla a partir del segundo día del evento (70). Esta supresión activa mecanismos de defensa que incrementan notablemente la susceptibilidad a infecciones en el huésped. Diferentes estudios clínicos han estimado que aproximadamente el 30% de los pacientes con ictus isquémico presentan infecciones, siendo las del tracto urinario y la neumonía las más frecuentes (71).

Los microorganismos mayormente identificados incluyen *Lactobacillus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*. Asimismo, algunos antígenos circulantes provenientes del sistema nervioso central (SNC), como la proteína básica de la mielina, la creatín quinasa, la enolasa específica neuronal y la proteína S100, se encuentran significativamente elevados durante las primeras 24 horas posteriores al ictus. Esta elevación se relaciona con el tamaño del infarto y se asocia con puntuaciones iniciales más altas en la escala NIHSS (72).

La mayoría de los estudios de mayor relevancia han demostrado un impacto significativo de la infección en los resultados funcionales y en la mortalidad de los pacientes (73). La inmunosupresión inducida por ictus se caracteriza por linfopenia, aumento de citoquinas antiinflamatorias como la interleucina-10 (IL-10) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), así como atrofia esplénica (74). Mecánicamente, el SNC provoca cambios inmunológicos a través de vías humorales y neurales, incluidos el sistema nervioso simpático (SNS), el sistema nervioso parasimpático (SNP) y el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) (70). Los glucocorticoides, productos finales de la activación del eje HPA, moderan la respuesta inmune periférica post-ictus al inducir linfopenia, afectar la función de linfocitos y neutrófilos, y desactivar macrófagos (75).

El aumento de la transmisión en el SNP, a través de la actividad del nervio vago, también puede alterar la función inmune periférica. Se ha demostrado que la acetilcolina (ACh), secretada tanto por los nervios parasimpáticos como por las células T de memoria esplénicas, ejerce un efecto perjudicial sobre la función de los macrófagos (76,77). Sin embargo, hasta ahora las terapias dirigidas al SNP se han centrado en reducir la respuesta inmune innata en el sitio del infarto (78).

Las revisiones sistemáticas más recientes sobre el uso de antibióticos profilácticos sugieren que este enfoque no es efectivo (73). Aunque un metaanálisis halló que los fármacos antibacterianos preventivos reducían las tasas generales de infección, no se observaron efectos en el resultado funcional (escala modificada de Rankin) ni en la mortalidad (79). Cabe destacar que la fisiopatología de la infección post-ictus aún no se comprende plenamente, y que ciertas clases de antibióticos, como las fluoroquinolonas, poseen propiedades neurotóxicas conocidas. El uso de antibióticos profilácticos, por lo tanto, podría ser efectivo en subgrupos específicos de



pacientes; sin embargo, para alcanzar resultados funcionales significativos, una combinación de antibióticos e inmunomoduladores podría ofrecer mejores perspectivas.

CONCLUSIONES

Con la finalidad de mitigar la inflamación aguda y promover la recuperación neurológica en el ictus isquémico, la inmunomodulación se postula como una estrategia con un potencial significativo para mejorar los resultados funcionales y reducir la mortalidad. La interacción dinámica entre los sistemas nervioso e inmunológico es el camino hacia nuevos enfoques terapéuticos, lo que subraya la importancia de diseñar intervenciones personalizadas en este campo.

La investigación clínica y el desarrollo de terapias inmunomoduladoras buscan abrir perspectivas sólidas para el futuro, con el fin de establecer estrategias de manejo más efectivas en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*. 2021;20(10):795-820.
2. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke*. 2013;44(7):2064-89.
3. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *International Journal of Stroke*. 2022;17(1):18-29.
4. Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM, Donnan GA. Ischaemic stroke. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1):70.
5. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *The Lancet*. 2020;396(10244):129-42.
6. Crunkhorn S. Opening the therapeutic window. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2018;17(7):467-.
7. Malone K, Amu S, Moore AC, Waeber C. Immunomodulatory Therapeutic Strategies in Stroke. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10.
8. Santos Samary C, Pelosi P, Leme Silva P, Rieken Macedo Rocco P. Immunomodulation after ischemic stroke: potential mechanisms and implications for therapy. *Critical Care*. 2016;20(1):391.
9. Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: Identifying novel targets for neuroprotection. *Progress in Neurobiology*. 2014;115:157-88.



10. Simon RP, Swan JH, Griffiths T, Meldrum BS. Blockade of N-Methyl-D-Aspartate Receptors May Protect Against Ischemic Damage in the Brain. *Science*. 1984;226(4676):850-2.
11. Grønberg NV, Johansen FF, Kristiansen U, Hasseldam H. Leukocyte infiltration in experimental stroke. *Journal of Neuroinflammation*. 2013;10(1):892.
12. Zhu Y, Duan S, Wang M, Deng Z, Li J. Neuroimmune Interaction: A Widespread Mutual Regulation and the Weapons for Barrier Organs. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022;10.
13. Huang J, Upadhyay UM, Tamargo RJ. Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia. *Surg Neurol*. 2006;66(3):232-45.
14. Petrovic-Djergovic D, Goonewardena SN, Pinsky DJ. Inflammatory Disequilibrium in Stroke. *Circ Res*. 2016;119(1):142-58.
15. Supanc V, Biloglav Z, Kes VB, Demarin V. Role of cell adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Ann Saudi Med*. 2011;31(4):365-70.
16. Kim JY, Park J, Chang JY, Kim SH, Lee JE. Inflammation after Ischemic Stroke: The Role of Leukocytes and Glial Cells. *Exp Neurobiol*. 2016;25(5):241-51.
17. Wang X, Xuan W, Zhu Z-Y, Li Y, Zhu H, Zhu L, et al. The evolving role of neuro-immune interaction in brain repair after cerebral ischemic stroke. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2018;24(12):1100-14.
18. Gülke E, Gelderblom M, Magnus T. Danger signals in stroke and their role on microglia activation after ischemia. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2018;11:1756286418774254.
19. Zhang W, Tian T, Gong S-X, Huang W-Q, Zhou Q-Y, Wang A-P, Tian Y. Microglia-associated neuroinflammation is a potential therapeutic target for ischemic stroke. *Neural Regeneration Research*. 2021;16(1):6-11.
20. Hou K, Li G, Yu J, Xu K, Wu W. Receptors, Channel Proteins, and Enzymes Involved in Microglia-mediated Neuroinflammation and Treatments by Targeting Microglia in Ischemic Stroke. *Neuroscience*. 2021;460:167-80.
21. Westergard T, Rothstein JD. Astrocyte Diversity: Current Insights and Future Directions. *Neurochemical Research*. 2020;45(6):1298-305.
22. Liu Z, Chopp M. Astrocytes, therapeutic targets for neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. *Progress in Neurobiology*. 2016;144:103-20.
23. Amalia L. Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP): Neuroinflammation Biomarker in Acute Ischemic Stroke. *J Inflamm Res*. 2021;14:7501-6.
24. Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*. 2017;541(7638):481-7.



25. Guo H, Fan Z, Wang S, Ma L, Wang J, Yu D, et al. Astrocytic A1/A2 paradigm participates in glycogen mobilization mediated neuroprotection on reperfusion injury after ischemic stroke. *Journal of Neuroinflammation*. 2021;18(1):230.
26. Ross AM, Hurn P, Perrin N, Wood L, Carlini W, Potempa K. Evidence of the peripheral inflammatory response in patients with transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2007;16(5):203-7.
27. Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R, Jalal FY, Rosenberg GA. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke. *Journal of Neuroinflammation*. 2019;16(1):142.
28. Sadik CD, Kim ND, Luster AD. Neutrophils cascading their way to inflammation. *Trends Immunol*. 2011;32(10):452-60.
29. Frieler RA, Chung Y, Ahlers CG, Gheordunescu G, Song J, Vigil TM, et al. Genetic neutrophil deficiency ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury. *Exp Neurol*. 2017;298(Pt A):104-11.
30. Jickling GC, Liu D, Ander BP, Stamova B, Zhan X, Sharp FR. Targeting neutrophils in ischemic stroke: translational insights from experimental studies. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(6):888-901.
31. Denorme F, Rustad JL, Campbell RA. Brothers in arms: platelets and neutrophils in ischemic stroke. *Curr Opin Hematol*. 2021;28(5):301-7.
32. Benakis C, Llovera G, Liesz A. The meningeal and choroidal infiltration routes for leukocytes in stroke. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418783708.
33. Liesz A, Zhou W, Mracskó É, Karcher S, Bauer H, Schwarting S, et al. Inhibition of lymphocyte trafficking shields the brain against deleterious neuroinflammation after stroke. *Brain*. 2011;134(Pt 3):704-20.
34. Miró-Mur F, Urrea X, Ruiz-Jaén F, Pedragosa J, Chamorro Á, Planas AM. Antigen-Dependent T Cell Response to Neural Peptides After Human Ischemic Stroke. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2020;14.
35. Zhang D, Ren J, Luo Y, He Q, Zhao R, Chang J, et al. T Cell Response in Ischemic Stroke: From Mechanisms to Translational Insights. *Frontiers in Immunology*. 2021;12.
36. Jenkins MK, Khoruts A, Ingulli E, Mueller DL, McSorley SJ, Reinhardt RL, et al. In vivo activation of antigen-specific CD4 T cells. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:23-45.
37. Zhou K, Zhong Q, Wang YC, Xiong XY, Meng ZY, Zhao T, et al. Regulatory T cells ameliorate intracerebral hemorrhage-induced inflammatory injury by modulating microglia/macrophage polarization through the IL-10/GSK3 β /PTEN axis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(3):967-79.



38. Santamaría-Cadavid M, Rodríguez-Castro E, Rodríguez-Yáñez M, Arias-Rivas S, López-Dequidt I, Pérez-Mato M, et al. Regulatory T cells participate in the recovery of ischemic stroke patients. *BMC Neurol.* 2020;20(1):68.
39. Javidi E, Magnus T. Autoimmunity After Ischemic Stroke and Brain Injury. *Frontiers in Immunology.* 2019;10.
40. Rolfes L, Ruck T, David C, Mencl S, Bock S, Schmidt M, et al. Natural Killer Cells Are Present in Rag1(-/-) Mice and Promote Tissue Damage During the Acute Phase of Ischemic Stroke. *Transl Stroke Res.* 2022;13(1):197-211.
41. Schuhmann MK, Langhauser F, Kraft P, Kleinschnitz C. B cells do not have a major pathophysiologic role in acute ischemic stroke in mice. *J Neuroinflammation.* 2017;14(1):112.
42. Selvaraj UM, Poinatte K, Torres V, Ortega SB, Stowe AM. Heterogeneity of B Cell Functions in Stroke-Related Risk, Prevention, Injury, and Repair. *Neurotherapeutics.* 2016;13(4):729-47.
43. Doyle KP, Quach LN, Solé M, Axtell RC, Nguyen TV, Soler-Llavina GJ, et al. B-lymphocyte-mediated delayed cognitive impairment following stroke. *J Neurosci.* 2015;35(5):2133-45.
44. Zhu H, Hu S, Li Y, Sun Y, Xiong X, Hu X, et al. Interleukins and Ischemic Stroke. *Frontiers in Immunology.* 2022;13.
45. Bustamante A, Simats A, Vilar-Bergua A, García-Berrocso T, Montaner J. Blood/Brain Biomarkers of Inflammation After Stroke and Their Association With Outcome: From C-Reactive Protein to Damage-Associated Molecular Patterns. *Neurotherapeutics.* 2016;13(4):671-84.
46. Li W, Zheng S, Tang C, Zhu Y, Wang X. JNK-AP-1 pathway involved in interleukin-1beta-induced calcitonin gene-related peptide secretion in human type II alveolar epithelial cells. *Peptides.* 2007;28(6):1252-9.
47. Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(2).
48. Bodhankar S, Chen Y, Vandenbark AA, Murphy SJ, Offner H. Treatment of experimental stroke with IL-10-producing B-cells reduces infarct size and peripheral and CNS inflammation in wild-type B-cell-sufficient mice. *Metab Brain Dis.* 2014;29(1):59-73.
49. Lambertsen KL, Biber K, Finsen B. Inflammatory cytokines in experimental and human stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32(9):1677-98.
50. Hallenbeck JM. The many faces of tumor necrosis factor in stroke. *Nat Med.* 2002;8(12):1363-8.
51. Sotgiu S, Zanda B, Marchetti B, Fois ML, Arru G, Pes GM, et al. Inflammatory biomarkers in blood of patients with acute brain ischemia. *Eur J Neurol.* 2006;13(5):505-13.



52. Kim JW, Park MS, Kim JT, Kang HJ, Bae KY, Kim SW, et al. The Impact of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-1 β Levels and Polymorphisms on Long-Term Stroke Outcomes. *Eur Neurol*. 2018;79(1-2):38-44.
53. Niu YM, Weng H, Zhang C, Yuan RX, Yan JZ, Meng XY, Luo J. Systematic Review by Multivariate Meta-analyses on the Possible Role of Tumor Necrosis Factor- α Gene Polymorphisms in Association with Ischemic Stroke. *Neuromolecular Med*. 2015;17(4):373-84.
54. Réaux-Le Goazigo A, Van Steenwinckel J, Rostène W, Mélik Parsadaniantz S. Current status of chemokines in the adult CNS. *Prog Neurobiol*. 2013;104:67-92.
55. Groblewska M, Litman-Zawadzka A, Mroczko B. The Role of Selected Chemokines and Their Receptors in the Development of Gliomas. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10).
56. Yamagami S, Tamura M, Hayashi M, Endo N, Tanabe H, Katsuura Y, Komoriya K. Differential production of MCP-1 and cytokine-induced neutrophil chemoattractant in the ischemic brain after transient focal ischemia in rats. *J Leukoc Biol*. 1999;65(6):744-9.
57. Dimitrijevic OB, Stamatovic SM, Keep RF, Andjelkovic AV. Effects of the chemokine CCL2 on blood-brain barrier permeability during ischemia-reperfusion injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26(6):797-810.
58. Reichel CA, Rehberg M, Lerchenberger M, Berberich N, Bihari P, Khandoga AG, et al. Ccl2 and Ccl3 mediate neutrophil recruitment via induction of protein synthesis and generation of lipid mediators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(11):1787-93.
59. Tokami H, Ago T, Sugimori H, Kuroda J, Awano H, Suzuki K, et al. RANTES has a potential to play a neuroprotective role in an autocrine/paracrine manner after ischemic stroke. *Brain Res*. 2013;1517:122-32.
60. Li P, Wang L, Zhou Y, Gan Y, Zhu W, Xia Y, et al. C-C Chemokine Receptor Type 5 (CCR5)-Mediated Docking of Transferred Tregs Protects Against Early Blood-Brain Barrier Disruption After Stroke. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(8).
61. Mirabelli-Badenier M, Braunersreuther V, Viviani GL, Dallegri F, Quercioli A, Veneselli E, et al. CC and CXC chemokines are pivotal mediators of cerebral injury in ischaemic stroke. *Thromb Haemost*. 2011;105(3):409-20.
62. Chen Y, Won SJ, Xu Y, Swanson RA. Targeting microglial activation in stroke therapy: pharmacological tools and gender effects. *Curr Med Chem*. 2014;21(19):2146-55.
63. Alawieh A, Tomlinson S. Injury site-specific targeting of complement inhibitors for treating stroke. *Immunol Rev*. 2016;274(1):270-80.



64. Zhao X-J, Larkin TM, Lauver MA, Ahmad S, Ducruet AF. Tissue plasminogen activator mediates deleterious complement cascade activation in stroke. *PLOS ONE*. 2017;12(7):e0180822.
65. Venkataramana S, Lourenssen S, Miller KG, Blennerhassett MG. Early inflammatory damage to intestinal neurons occurs via inducible nitric oxide synthase. *Neurobiol Dis*. 2015;75:40-52.
66. Chen ZQ, Mou RT, Feng DX, Wang Z, Chen G. The role of nitric oxide in stroke. *Med Gas Res*. 2017;7(3):194-203.
67. Kraft P, Göb E, Schuhmann MK, Göbel K, Deppermann C, Thielmann I, et al. FTY720 ameliorates acute ischemic stroke in mice by reducing thrombo-inflammation but not by direct neuroprotection. *Stroke*. 2013;44(11):3202-10.
68. Elkins J, Veltkamp R, Montaner J, Johnston SC, Singhal AB, Becker K, et al. Safety and efficacy of natalizumab in patients with acute ischaemic stroke (ACTION): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(3):217-26.
69. Liu J, Zhang C, Tao W, Liu M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor agonist FTY720 (fingolimod) in animal models of stroke. *Int J Neurosci*. 2013;123(3):163-9.
70. Brambilla R, Couch Y, Lambertsen KL. The effect of stroke on immune function. *Mol Cell Neurosci*. 2013;53:26-33.
71. Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij JD, Dijkgraaf MG, van de Beek D. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2011;11:110.
72. Minnerup J, Wersching H, Brokinkel B, Dziewas R, Heuschmann PU, Nabavi DG, et al. The impact of lesion location and lesion size on poststroke infection frequency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(2):198-202.
73. Vermeij JD, Westendorp WF, Dippel DW, van de Beek D, Nederkoorn PJ. Antibiotic therapy for preventing infections in people with acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):Cd008530.
74. Kamel H, Iadecola C. Brain-immune interactions and ischemic stroke: clinical implications. *Arch Neurol*. 2012;69(5):576-81.
75. Mracsko E, Liesz A, Karcher S, Zorn M, Bari F, Veltkamp R. Differential effects of sympathetic nervous system and hypothalamic-pituitary-adrenal axis on systemic immune cells after severe experimental stroke. *Brain Behav Immun*. 2014;41:200-9.
76. Rosas-Ballina M, Olofsson PS, Ochani M, Valdés-Ferrer SI, Levine YA, Reardon C, et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science*. 2011;334(6052):98-101.



77. Trakhtenberg EF, Goldberg JL. Immunology. Neuroimmune communication. Science. 2011;334(6052):47-8.
78. Kox M, Pickkers P. Modulation of the Innate Immune Response through the Vagus Nerve. Nephron. 2015;131(2):79-84.
79. Zheng F, Spreckelsen Nv, Zhang X, Stavrinou P, Timmer M, Dohmen C, et al. Should preventive antibiotics be used in patients with acute stroke? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLOS ONE. 2017;12(10):e0186607.



CAPÍTULO 11

Neuroinflamación y epilepsia

Santiago Xavier Aguayo Moscoso

Laisa Micaela Lascano Cañas

PUNTOS CLAVE

- La epilepsia se caracteriza por la aparición de convulsiones repetidas debidas a una actividad neuronal anormal.
- La inflamación cerebral es un factor que contribuye a la epileptogénesis.
- Las citoquinas proinflamatorias liberadas por microglía y astrocitos favorecen la hiperexcitabilidad neuronal implicada en la generación de crisis epilépticas.
- La detección temprana de estas sustancias inflamatorias podría servir como biomarcador en la epilepsia y, además, permitir el desarrollo de nuevas terapias inmunomoduladoras.

RESUMEN

La neuroinflamación es una respuesta del sistema nervioso central (SNC) frente a diversas agresiones, como procesos infecciosos, lesiones tisulares o enfermedades autoinmunes. Esta respuesta implica la biosíntesis y liberación de moléculas con propiedades inflamatorias por parte de células residentes en el cerebro, principalmente la microglía y los astrocitos, además de neuronas y células de la vasculatura cerebral. La neuroinflamación, en condiciones normales, ayuda a mantener la homeostasis, permitiendo al SNC responder ante la agresión y equilibrar la mayor demanda metabólica derivada de la hiperexcitabilidad neuronal. No obstante, cuando esta respuesta es prolongada o excesiva, puede volverse inadaptada, ocasionando disfunción celular y favoreciendo procesos de neurodegeneración aguda y crónica.

Palabras clave: Neuroinflamación; epilepsia; citoquinas; microglía; astrocitos

ABSTRACT

Neuroinflammation is a response of the central nervous system (CNS) to various insults, such as infectious processes, tissue injury or autoimmune diseases. This response involves the biosynthesis and release of inflammatory molecules by brain-resident cells, mainly microglia and astrocytes, but also neurons and cells of the cerebral vasculature. Under physiological conditions, neuroinflammation contributes to homeostasis, enabling the CNS to respond to injury and balance the higher metabolic demand associated with neuronal hyperactivity. However, when prolonged or excessive, this response can become maladaptive, leading to cellular dysfunction and promoting both acute and chronic neurodegeneration.



Keywords: Neuroinflammation; epilepsy; cytokines; microglia; astrocytes

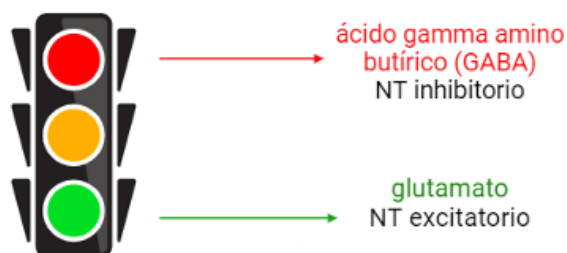
INTRODUCCIÓN

La descripción más antigua de la epilepsia proviene de un texto en acadio, lengua de la antigua Mesopotamia, escrito alrededor del año 2000 a.C.: *“su cuello gira hacia la izquierda, las manos y los pies están tensos, y sus ojos bien abiertos, y de su boca sale espuma sin que tenga conciencia”* (1).

En la actualidad, la epilepsia se reconoce como un trastorno neurológico crónico caracterizado por convulsiones repetidas y no provocadas que afecta a poblaciones de todo el mundo. Los datos sobre prevalencia e incidencia muestran que esta es mayor en hombres que en mujeres, alcanzando su punto máximo en personas de edad avanzada, lo que se relaciona con antecedentes de eventos cerebrovasculares, enfermedades neurodegenerativas y tumores (2). Se estima que un tercio de las epilepsias en adultos permanece de origen desconocido (3).

Los pacientes presentan convulsiones espontáneas recurrentes, y cerca de un tercio de ellos son refractarios al tratamiento, lo que acarrea consecuencias cognitivas, sociales, psicológicas y económicas graves (4).

La epilepsia se origina en un aumento de la frecuencia y la sincronía de la activación neuronal, así como en un desequilibrio entre neurotransmisores excitadores e inhibidores (Fig. 1). En este contexto, las neuronas glutamatérgicas se tornan hiperactivas y el glutamato se libera en exceso o no logra ser contrarrestado por la acción inhibitoria del ácido gamma-aminobutírico (GABA) (5).



Created in BioRender.com bio

Figura 1. Neurotransmisores (NTs) en la epilepsia: en rojo GABA inhibitorio, en verde glutamato excitatorio. Elaborado por: Los autores.

Se han identificado varios factores asociados al desarrollo de la epilepsia: genéticos, embriológicos o derivados de una lesión neurológica, como el traumatismo craneoencefálico (TCE), la hipoxia o las convulsiones febriles. Estos factores pueden ocasionar muerte neuronal, cambios sinápticos y una transmisión neuronal hiperexcitable que predispone a convulsiones espontáneas recurrentes (6). Es importante señalar que, si bien todas las personas con epilepsia presentan convulsiones, no todas las personas con convulsiones padecen epilepsia. Las crisis epilépticas también pueden



manifestarse tras una lesión aguda del sistema nervioso central (SNC), o asociarse a alteraciones estructurales, sistémicas, tóxicas o metabólicas, como se detallará más adelante (2).

La conversión de un cerebro sano en un cerebro epiléptico se caracteriza por la hiperexcitabilidad patológica de las neuronas, resultado del desequilibrio entre la excitación y la inhibición de la actividad neuronal. Este proceso recibe el nombre de epileptogénesis (7).

En los casos de lesión cerebral traumática, la participación de la neuroinflamación en la epileptogénesis ha sido claramente establecida. Los ataques epilépticos agudos y tempranos pueden ser una respuesta directa a la lesión cerebral, como sucede en un hematoma epidural o subdural, que aparece en el momento del impacto y comprime el tejido focal dañado, causando alteración de la barrera hematoencefálica (BHE) y disminuyendo el umbral convulsivo. En contraste, el inicio tardío del evento epiléptico está mediado por la generación de radicales libres de oxígeno, la liberación anormal de neurotransmisores excitadores, anomalías neuroinmunes derivadas de la respuesta inflamatoria y la remodelación de la red neuronal, que incluye procesos de neurogénesis y neurodegeneración (8).

Dicha lesión cerebral inicial desencadena una cascada de eventos caracterizada por la liberación de citoquinas, quimiocinas y mediadores lipídicos en el microambiente neuronal. Estos mediadores inflamatorios activan receptores en las células cerebrales y estimulan vías de señalización molecular orientadas a iniciar la reparación cerebral (6). No debe olvidarse que las crisis epilépticas, a su vez, pueden inducir la muerte neuronal, lo que favorece la epileptogénesis y la aparición de nuevas convulsiones (9).

En consecuencia, existe un componente inflamatorio en el SNC que desencadena una cadena de eventos fisiopatológicos. Surge entonces la pregunta: **¿qué células cerebrales contribuyen a este estado inflamatorio?**

SISTEMA INMUNE Y CEREBRO: NEUROINFLAMACIÓN

La neuroinflamación ha estado implicada durante mucho tiempo en diversos trastornos neurológicos, incluidas enfermedades neurodegenerativas, lesiones cerebrales y medulares, eventos cerebrovasculares, aneurismas cerebrales y gliomas. Muchos de estos procesos pueden desencadenar mecanismos epileptógenos y provocar epilepsia de por vida. Entre las similitudes estructurales y patogénicas observadas en la epilepsia de diferentes etiologías se encuentran la activación microglial, la astrogliosis reactiva, la alteración de la barrera hematoencefálica (BHE), la infiltración celular inflamatoria, la pérdida neuronal, la plasticidad neuronal y la reorganización de circuitos neuronales (10).

Como en otros procesos inflamatorios, las moléculas proinflamatorias se unen a receptores de superficie en las células cerebrales y activan vías de señalización que, en última instancia, provocan daño neuronal. Las convulsiones pueden inducir neuroinflamación, y las crisis recurrentes favorecen la inflamación crónica. Esta situación altera el equilibrio de las



citoquinas cerebrales y contribuye a la progresión de la epilepsia. Además, la producción de citoquinas inflamatorias genera radicales libres y modifica la transmisión sináptica glutamatérgica, lo que promueve la excitotoxicidad (10).

Cuando existe una lesión cerebral (por ejemplo, una neuroinfección o un traumatismo craneoencefálico [TCE]), se desencadena una intensa respuesta inmune caracterizada por daño de la BHE, activación de células gliales, infiltración de leucocitos periféricos y liberación de citoquinas tanto proinflamatorias como antiinflamatorias. Con el tiempo, a lo largo de meses o años, la neurogénesis y la neuroplasticidad asociadas a la lesión favorecen la reparación y la regeneración. Sin embargo, la persistencia de la neuroinflamación crónica promueve procesos de neurodegeneración (11).

Para comprender mejor esta interacción, es importante recordar cómo actúa el sistema inmunológico. Ante una lesión, la respuesta inmune se organiza en dos fases: inmunidad innata e inmunidad adaptativa. La inmunidad adaptativa se caracteriza por su especificidad antigénica y la capacidad de memoria, desempeñando un papel vital en la defensa frente a patógenos. La respuesta inmune innata frente a un SNC lesionado está mediada, en parte, por patrones moleculares asociados a daño (DAMP) o a patógenos (PAMP), que son reconocidos por receptores de reconocimiento de patrones (PRR), como los receptores tipo toll (TLR) o los receptores tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NLR). Estos sensores permiten iniciar la cascada inflamatoria. Las células inmunes innatas —fagocitos, granulocitos y linfocitos T— liberan citoquinas y quimiocinas que amplifican la respuesta. La inmunidad adaptativa, por su parte, genera memoria inmunológica ante un patógeno específico. Los linfocitos T CD8+ y CD4+ reconocen antígenos presentados por el complejo mayor de histocompatibilidad, ejerciendo funciones citotóxicas, auxiliares o reguladoras, mientras que los linfocitos B producen inmunoglobulinas y contribuyen a la activación de células T (12).

Un componente esencial del sistema inmune innato es el inflamasoma, un complejo multiproteico citosólico que, tras su activación, participa en la producción de citoquinas proinflamatorias. Los inflamasomas más relevantes en el cerebro son NLRP1, NLRP3, NLRC4 y AIM2. En particular, NLRP3 reconoce DAMPs o PAMPs, recluta y activa la proteasa proinflamatoria caspasa-1. Esta, al activarse, escinde los precursores de IL-1 β e IL-18 en sus formas maduras, fundamentales en la respuesta inmune postlesión cerebral. Además de inducir la liberación de citoquinas, la activación del inflamasoma también puede mediar la piroptosis, una forma de muerte celular necrótica. Se han determinado niveles elevados de caspasa-1 y NLRP1 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con traumatismo cerebral moderado o grave, los cuales se correlacionaron con desenlaces clínicos desfavorables. Estos hallazgos sugieren que las proteínas del inflamasoma podrían constituir biomarcadores útiles para evaluar la inflamación y la gravedad del daño cerebral traumático (13).

ACTIVACIÓN MICROGLIAL

La microglía es una célula centinela del sistema nervioso central (SNC) y suele ser la primera en responder al daño cerebral. En condiciones fisiológicas



permanece en reposo, pero mantiene la capacidad de detectar señales inflamatorias, promover la supervivencia neuronal y favorecer la remodelación sináptica, desempeñando un papel clave en la vigilancia inmunitaria.

Tras una activación aguda, la microglía libera diversos mediadores inflamatorios que promueven la respuesta inmune, aumentando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) y facilitando el reclutamiento de células inmunes periféricas. Es importante destacar que la microglía es altamente plástica y la naturaleza de la respuesta que genera depende de su estado de activación, del tipo de daño y de la interacción con las células vecinas.

En un mismo tejido cerebral dañado, la microglía puede encontrarse en diferentes estados funcionales. Estimulada por una lesión, puede polarizarse en dos fenotipos principales: el tipo M1 (activación clásica) y el tipo M2 (activación alternativa). La microglía tipo M1 expresa citoquinas como IL-1, HMGB1 y TNF- α , que favorecen la reacción inflamatoria e intervienen en la aparición de epilepsia postraumática. En contraste, los mediadores secretados por la microglía tipo M2 pueden atenuar la respuesta de la microglía M1, inhibiendo así, de manera potencial, la epileptogénesis (14).

ASTROCITOS REACTIVOS

Los astrocitos son las células más ampliamente distribuidas en el cerebro y cumplen funciones esenciales de apoyo trófico y metabólico en el sistema nervioso central (SNC). No se limitan a un papel de sostén y aislamiento, sino que también participan en procesos fisiopatológicos como la transmisión sináptica, la neuroinmunidad, el mantenimiento del medio interno y la promoción de la reparación y regeneración del tejido nervioso (15).

Su morfología y función se mantienen gracias a una comunicación intercelular basada en el intercambio citoplasmático directo, lo que facilita el paso de iones y metabolitos (15). Asimismo, desempeñan un papel fundamental en el control del flujo sanguíneo cerebral y contribuyen a la protección del SNC al intervenir en la formación de la barrera hematoencefálica (BHE) junto con las células endoteliales capilares y la membrana basal.

En la fase inicial del traumatismo craneoencefálico (TCE), los astrocitos ejercen efectos neuroprotectores: captan glutamato mediante transportadores específicos, inactivan radicales libres de oxígeno, regulan el equilibrio Na⁺/K⁺ y secretan neurotransmisores. Posteriormente, tras la lesión cerebral traumática, pueden activarse y transformarse en astrocitos reactivos, participando en la inflamación a través del receptor HMGB1 y activando la vía de señalización del factor nuclear kappa-B (NF- κ B) (16).

Los astrocitos interactúan con la microglía y con células inmunes para producir citoquinas que favorecen la reparación, como ocurre en el caso de la lesión cerebral traumática (16). Sin embargo, niveles elevados de potasio extracelular y de glutamato tras un TCE pueden alterar la homeostasis astrocitaria y generar convulsiones. La regulación del K⁺ extracelular es crítica para controlar la excitabilidad neuronal. En este contexto, el canal de potasio Kir4.1,



expresado en los astrocitos del SNC, cumple un papel de amortiguación del exceso de potasio y mantiene el equilibrio dinámico en el entorno neuronal. La lesión por TCE puede reducir la expresión del canal Kir4.1 en los astrocitos y desencadenar epilepsia postraumática (17).

Es importante señalar que los procesos inflamatorios pueden originarse tanto en el propio SNC como a partir de la circulación sistémica, consecuencia de la disrupción de la BHE (18).

CÉLULAS INMUNES PERIFÉRICAS

La respuesta inflamatoria posterior a una lesión cerebral no se limita al sistema nervioso central (SNC). Células periféricas como neutrófilos, linfocitos T, monocitos y macrófagos pueden infiltrarse en el cerebro a través de una barrera hematoencefálica (BHE) alterada, facilitando incluso el paso de proteínas como la albúmina, lo que complica la lesión inicial y amplifica la respuesta inflamatoria local.

Tras la activación de las células inmunes residentes en el SNC, los neutrófilos constituyen los primeros respondedores periféricos en llegar al tejido cerebral lesionado, a veces en cuestión de pocas horas. Bajo la inducción de citoquinas, quimiocinas y purinas, atraviesan la BHE y liberan proteasas que dañan los microvasos, agravando así la disfunción de la BHE. Los neutrófilos activados también generan especies reactivas de oxígeno (ROS), contribuyendo al estrés oxidativo y, por ende, a la neurodegeneración. Sin embargo, también pueden tener efectos beneficiosos al favorecer la recuperación neurológica después de la lesión.

Los neutrófilos influyen además en la actividad de las células T, incluidas las T reguladoras, CD8+ y CD4+, colaborando con la inmunidad adaptativa. Su reclutamiento suele coincidir con la llegada de monocitos, que posteriormente se diferencian en macrófagos. Estos macrófagos derivados de monocitos participan en la respuesta a la lesión de manera similar a la microglía, contribuyendo a la reparación del tejido e incluso a la regeneración. No obstante, la activación sostenida de macrófagos proinflamatorios se considera perjudicial, pues puede conducir a neurodegeneración y disfunción progresivas (19).

Estas células, al ser estimuladas, producen moléculas especializadas conocidas como citoquinas.

CITOQUINAS

Las citoquinas constituyen una familia de proteínas solubles liberadas por células inmunocompetentes. Representan moléculas clave en la activación de las respuestas inmunes innata y adaptativa, contribuyendo a la defensa del huésped. En el contexto cerebral, modulan procesos inflamatorios y son producidas principalmente por células gliales y neuronas. La liberación de citoquinas por la microglía favorece la epileptogénesis al agravar el estrés oxidativo mitocondrial (7,20).



Se ha demostrado que las crisis epilépticas recurrentes se asocian con niveles elevados de citoquinas proinflamatorias. Estas incluyen al menos 40 tipos de interleucinas, entre ellas TNF- α , IL-1 e IL-6. Asimismo, se ha evidenciado un aumento en la expresión de proteínas como la caspasa-3, BAX y BH3, involucradas en la apoptosis y la neurodegeneración (21,22).

Estas proteínas activan múltiples vías inflamatorias capaces de inducir daño en el sistema nervioso y aumentar la excitabilidad neuronal. Durante las crisis epilépticas, se observa un incremento progresivo de citoquinas proinflamatorias dependiente del tiempo. Se han encontrado niveles elevados de IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IFN- γ y TNF- α en el suero de pacientes con epilepsia.

Las moléculas inflamatorias, al unirse a receptores neuronales o gliales, inducen cambios transcripcionales y postranscripcionales que afectan la actividad neuronal. En particular, las citoquinas pueden modular canales iónicos dependientes de voltaje y receptores sinápticos, además de regular la fuerza de la transmisión sináptica y la plasticidad neuronal (23) (Fig. 2).

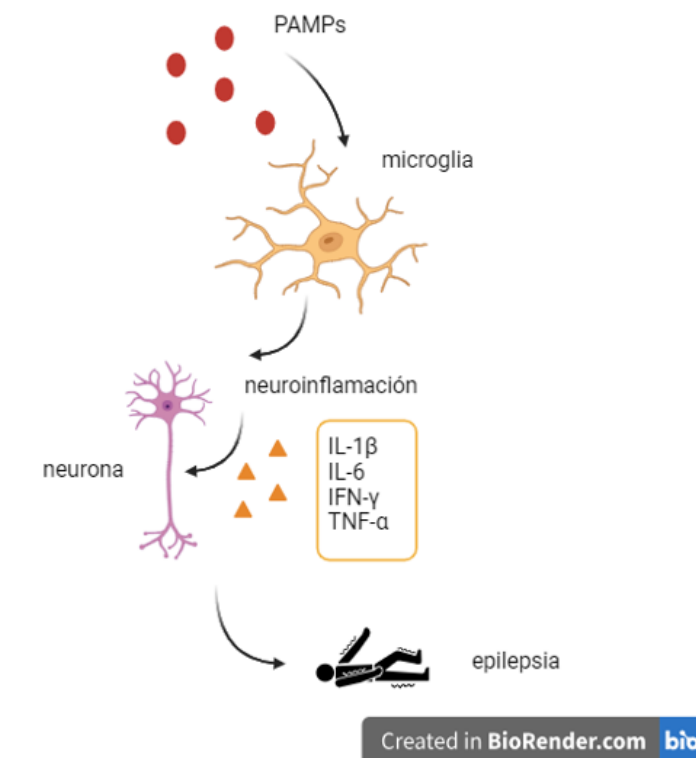


Figura 2. Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) activan a la microglía, la cual libera citoquinas proinflamatorias que inducen excitabilidad neuronal y, en consecuencia, epilepsia. **Elaborado** por los autores.

Veamos algunas de las principales citocinas:

IL-1 β

La interleucina-1 (IL-1) es uno de los mediadores clave de la respuesta inflamatoria. Dentro de esta familia, la citoquina proinflamatoria IL-1 β constituye el miembro más característico y se eleva rápidamente en el tejido cerebral lesionado. En condiciones fisiológicas normales permanece en niveles



bajos en la mayoría de los tejidos, pero puede aumentar de forma abrupta en contextos inflamatorios.

La activación de la IL-1 β requiere la escisión de su precursor pro-IL-1 β en una forma madura mediante la acción de la caspasa-1, proceso que depende de la activación de inflamasomas. Una vez unida a su receptor (IL-1R), desencadena vías de señalización intracelular como NF- κ B y la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), implicadas en la producción de otras citoquinas y en la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Estas rutas de señalización guardan similitudes con la activación del receptor TLR4, que puede ser estimulado por ligandos como los lipopolisacáridos (LPS).

La IL-1 β y las vías de señalización IL-1R/TLR4 están directamente vinculadas al desarrollo de la epilepsia. La activación de IL-1 β a través de IL-1R contribuye a la hiperexcitabilidad y a la excitotoxicidad del sistema nervioso central (SNC) en condiciones neuropatológicas como las convulsiones, principalmente debido a la alteración del equilibrio entre la neurotransmisión glutamatérgica y la GABAérgica.

Además, la IL-1 β es un iniciador crucial de la respuesta inflamatoria inmune. Participa en el reclutamiento de leucocitos, en la producción de otros factores inflamatorios y en la liberación de quimiocinas, así como en la activación de células gliales y en la alteración de la barrera hematoencefálica (BHE). Niveles elevados de IL-1 β en líquido cefalorraquídeo, suero o tejido cerebral se han asociado con el desarrollo de epilepsia (23) (Fig. 3).

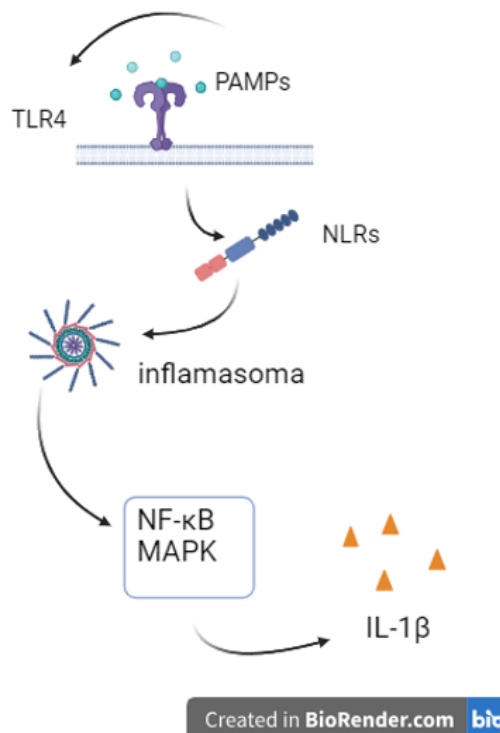


Figura 3. Mecanismo de producción de la IL-1 β . Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) son reconocidos por los receptores tipo toll (TLR4), los cuales interactúan con receptores de oligomerización de unión a nucleótidos (NLR). Esto activa el inflammasoma e inicia la vía de señalización NF- κ B/MAPK, con la consecuente liberación de IL-1 β .

Elaborado por los autores.



HMGB1

En un paciente con traumatismo craneoencefálico (TCE), se produce la liberación de patrones moleculares asociados a daño (DAMP), entre los cuales destaca la proteína de alta movilidad del grupo B1 (HMGB1), una proteína no histónica de la cromatina. Al interactuar con receptores de reconocimiento de patrones (PRR), estos DAMP activan la transducción de señales intracelulares e inician la cascada inflamatoria.

La HMGB1 cumple funciones esenciales en la estabilización de nucleosomas, la transcripción génica, así como en la replicación y reparación del ADN. Como DAMP típico, puede liberarse de manera pasiva a partir de células necróticas o ser secretada activamente al espacio extracelular tras una lesión tisular, activando de este modo el sistema inmunológico innato.

El receptor tipo toll 4 (TLR4) ha sido identificado como un posible receptor de la HMGB1. Este se distribuye principalmente en neuronas y células gliales, lo que podría resultar relevante para los mecanismos de epileptogénesis (23).

TNF- α

El TNF- α , el subtipo principal de TNF, es uno de los mediadores críticos involucrados en la respuesta inmune y la neuroinflamación en el SNC, el cual se libera de manera aguda después de una lesión tisular de manera activa por la microglía, astrocitos y células endoteliales vasculares y que puede activar el glutamato microglial. El TNF- α puede activar leucocitos polimorfonucleares, liberar ROS y varios mediadores inflamatorios. Además, el TNF- α a puede dañar directamente las células endoteliales vasculares, provocar espasmos microvasculares, aumentar la permeabilidad capilar y agravar el edema cerebral. Se ha demostrado que los niveles séricos de TNF- α están aumentados en pacientes con convulsiones febriles. Además se ha sugerido que tiene funciones dicotómicas en las crisis epilépticas, al actuar sobre dos subtipos de receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR): TNFR1 y TNFR2 . La activación de TNFR1 podría estar asociada con efectos proconvulsivos y neurotóxicos del TNF- α en modelos animales de epilepsia, mientras que la activación de TNFR2 está más relacionada con su acción anticonvulsiva (23).

IL-6

La IL-6 es un factor multifuncional que puede ser secretado por varias células del SNC, incluidas la microglía, los astrocitos y las neuronas. Esta citocina aumenta las moléculas de adhesión y la secreción de quimiocinas, lo que mejora el reclutamiento de leucocitos. Si bien actúa como una molécula proinflamatoria, también puede inhibir la producción de TNF- α .

La IL-6 puede promover la pérdida de neuronas GABAérgicas del hipocampo, lo que conduce a una mayor propensión a sufrir convulsiones debido a la reducción de las interneuronas inhibitorias. De hecho, los pacientes con epilepsia presentan niveles más altos de IL-6 en el SNC. En particular, la IL-6 fue la única citocina proinflamatoria que mostró un aumento en el LCR en pacientes con convulsiones tónico-clónicas recientes. Además, los pacientes



con epilepsia del lóbulo temporal (ELT) han mostrado un aumento significativo de la IL-6 plasmática después del inicio de una convulsión (23).

IL-10

La IL-10 es una potente citocina antiinflamatoria que se encuentra en el LCR de pacientes con traumatismo craneoencefálico (TCE). En modelos animales, su inyección intravenosa redujo significativamente la expresión de citocinas proinflamatorias (particularmente TNF- α e IL-1) y mejoró el resultado neurológico. Se considera que la IL-10 desempeña un papel neuroprotector al actuar sobre el sistema inmunitario periférico; esta acción está asociada con monocitos circulantes capaces de inhibir el reclutamiento y la acumulación de leucocitos (23).

Quimiocinas

Las quimiocinas son una superfamilia de pequeñas proteínas secretadas que guían la migración de células inmunitarias al actuar sobre receptores acoplados a proteínas G. En el cerebro, son secretadas principalmente por las células de la glía, y tanto ellas como sus receptores han sido implicados en la epilepsia. Los primeros estudios demostraron un aumento de CCL2 y su receptor CCR2 en los tejidos cerebrales resecaados de pacientes con esta condición. Asimismo, se han observado niveles elevados de CCL3 y CCL4 en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT) (24)

TRATAMIENTO

El 30% de los pacientes epilépticos son refractarios al tratamiento. En este contexto, y considerando la participación de las vías neuroinflamatorias en los mecanismos convulsivos, varios estudios han demostrado eficacia clínica en casos complejos. Se han obtenido resultados positivos en pacientes con epilepsias farmacorresistentes y en aquellos con estado epiléptico refractario de nueva aparición mediante el uso de terapias anticitocinas, tales como:

- IL-1RA (anakinra)
- Adalimumab (anticuerpo inactivador anti-TNF)
- Tocilizumab (anticuerpo contra el receptor de IL-6)

Tanto adalimumab como anakinra han demostrado reducir los déficits cognitivos en pacientes con epilepsia, lo que respalda el papel de los mediadores inflamatorios en la disfunción de las redes neuronales que provoca las convulsiones. Dada la complejidad de los mecanismos patogénicos de la epilepsia, se sugiere que las combinaciones de fármacos antiinflamatorios, o su uso como terapia complementaria con otros agentes epileptógenos, son necesarias para controlar las convulsiones farmacorresistentes (25).

CONCLUSIONES

- La neuroinflamación es una respuesta del SNC que implica la activación de microglía, astrocitos y células endoteliales de la barrera hematoencefálica (BHE), lo que resulta en una mayor producción de factores pro y antiinflamatorios.



- Las lesiones cerebrales iniciales, como un traumatismo craneoencefálico (TCE) o una infección, desencadenan respuestas inmunitarias en el cerebro que pueden cronificarse y volverse desadaptativas.
- En los pacientes con epilepsia se observa de forma consistente un aumento de moléculas proinflamatorias, incluyendo citocinas, quimiocinas y sus receptores correspondientes.
- La evidencia científica demuestra de forma contundente que la epilepsia se asocia con inflamación y con niveles elevados de citocinas proinflamatorias en los tejidos neurales, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el plasma sanguíneo.
- Las convulsiones y la respuesta inflamatoria que provocan causan disfunción de la BHE. Esto permite la infiltración de células inmunes periféricas y proteínas plasmáticas que intensifican y perpetúan la neuroinflamación, acelerando así la epileptogénesis.
- La disrupción de la BHE, junto con la fuga de albúmina y leucocitos, agrava la inflamación. Este proceso puede crear un círculo vicioso en el que las convulsiones y la inflamación se retroalimentan mutuamente.
- Dado que la neuroinflamación es un proceso crucial en el desarrollo de la epilepsia, es fundamental identificar biomarcadores para su diagnóstico y pronóstico, así como desarrollar nuevas dianas terapéuticas para su tratamiento.

REFERENCIAS

1. Kaculini CM, Tate-Looney AJ, Seifi A. The History of Epilepsy: From Ancient Mystery to Modern Misconception. *Cureus*. 13(3):e13953.
2. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):185-91.
3. Flammer J, Neziraj T, Rüegg S, Pröbstel AK. Immune Mechanisms in Epileptogenesis: Update on Diagnosis and Treatment of Autoimmune Epilepsy Syndromes. *Drugs*. 2023;83(2):135.
4. Falco-Walter J. Epilepsy—Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Semin Neurol*. diciembre de 2020;40(6):617-23.
5. Patel DC, Tewari BP, Chaunsali L, Sontheimer H. Neuron–glia interactions in the pathophysiology of epilepsy. *Nat Rev Neurosci*. mayo de 2019;20(5):282-97.
6. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *The Lancet*. 16 de febrero de 2019;393(10172):689-701.



7. Mukhtar I. Inflammatory and immune mechanisms underlying epileptogenesis and epilepsy: From pathogenesis to treatment target. *Seizure*. 1 de noviembre de 2020;82:65-79.
8. Freire MAM, Rocha GS, Bittencourt LO, Falcao D, Lima RR, Cavalcanti JRLP. Cellular and Molecular Pathophysiology of Traumatic Brain Injury: What Have We Learned So Far? *Biology*. agosto de 2023;12(8):1139.
9. Mao XY, Zhou HH, Jin WL. Redox-Related Neuronal Death and Crosstalk as Drug Targets: Focus on Epilepsy. *Front Neurosci*. 2019;13:512.
10. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. agosto de 2019;15(8):459-72.
11. Passaro AP, Lebos AL, Yao Y, Stice SL. Immune Response in Neurological Pathology: Emerging Role of Central and Peripheral Immune Crosstalk. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2021 [citado 28 de noviembre de 2023];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.676621>
12. Rai V, Mathews G, Agrawal DK. Translational and Clinical Significance of DAMPs, PAMPs, and PRRs in Trauma-induced Inflammation. *Arch Clin Biomed Res*. 2022;6(5):673-85.
13. Voet S, Srinivasan S, Lamkanfi M, van Loo G. Inflammasomes in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. *EMBO Mol Med*. junio de 2019;11(6):e10248.
14. Shao F, Wang X, Wu H, Wu Q, Zhang J. Microglia and Neuroinflammation: Crucial Pathological Mechanisms in Traumatic Brain Injury-Induced Neurodegeneration. *Front Aging Neurosci*. 25 de marzo de 2022;14:825086.
15. Yang TT, Qian F, Liu L, Peng XC, Huang JR, Ren BX, et al. Astroglial connexins in epileptogenesis. *Seizure*. 1 de enero de 2021;84:122-8.
16. Yuan M, Wu H. Astrocytes in the Traumatic Brain Injury: the Good and the Bad. *Exp Neurol*. febrero de 2022;348:113943.
17. Ohno Y, Kunisawa N, Shimizu S. Emerging Roles of Astrocyte Kir4.1 Channels in the Pathogenesis and Treatment of Brain Diseases. *Int J Mol Sci*. 23 de septiembre de 2021;22(19):10236.
18. Vezzani A. Brain Inflammation and Seizures: Evolving Concepts and New Findings in the Last 2 Decades. *Epilepsy Curr*. 1 de noviembre de 2020;20(6_suppl):40S-43S.
19. Zheng RZ, Lee KY, Qi ZX, Wang Z, Xu ZY, Wu XH, et al. Neuroinflammation Following Traumatic Brain Injury: Take It Seriously or Not. *Front Immunol*. 2022;13:855701.



20. Ambrogini P, Torquato P, Bartolini D, Albertini MC, Lattanzi D, Di Palma M, et al. Excitotoxicity, neuroinflammation and oxidant stress as molecular bases of epileptogenesis and epilepsy-derived neurodegeneration: The role of vitamin E. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 1 de junio de 2019;1865(6):1098-112.
21. Kamali AN, Zian Z, Bautista JM, Hamedifar H, Hossein-Khannazer N, Hosseinzadeh R, et al. The Potential Role of Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in Epilepsy Pathogenesis. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets(Formerly Current Drug Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*. 1 de octubre de 2021;21(10):1760-74.
22. Singh S, Singh TG, Rehni AK, Sharma V, Singh M, Kaur R. Reviving mitochondrial bioenergetics: A relevant approach in epilepsy. *Mitochondrion*. mayo de 2021;58:213-26.
23. Bouras M, Asehnoune K, Roquilly A. Immune modulation after traumatic brain injury. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:995044.
24. Chen Y, Nagib MM, Yasmen N, Sluter MN, Littlejohn TL, Yu Y, et al. Neuroinflammatory mediators in acquired epilepsy: an update. *Inflamm Res*. abril de 2023;72(4):683-701.
25. Villasana-Salazar B, Vezzani A. Neuroinflammation microenvironment sharpens seizure circuit. *Neurobiology of Disease*. 1 de marzo de 2023;178:106027.





CAPÍTULO 12

Terapia inmunomoduladora en el síndrome de distrés respiratorio agudo

Ornella Pierucci

PUNTOS CLAVE

- El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es una enfermedad inflamatoria compleja caracterizada por daño en la barrera alvéolo-capilar, infiltración inmune y múltiples formas de muerte celular que conducen a la fibrosis.
- La fisiopatología del SDRA progresa a través de tres fases bien definidas: exudativa, proliferativa y fibroproliferativa.
- En el SDRA, los macrófagos alveolares pueden ser proinflamatorios (M1) o antiinflamatorios (M2). La metilprednisolona es un fármaco que podría favorecer el cambio hacia el perfil reparador M2.
- La formación excesiva de Trampas Extracelulares de Neutrófilos (NETs) es un mecanismo clave que contribuye a la insuficiencia respiratoria. Por ello, se investigan terapias que inhiben su formación, como el tirofiban.
- Las Células Madre Mesenquimales (MSC) representan una terapia prometedora para el SDRA gracias a sus potentes propiedades inmunomoduladoras y de reparación tisular.
- El manejo eficaz del SDRA depende de comprender cómo la cascada inflamatoria altera la permeabilidad vascular pulmonar. Esta interacción es una diana terapéutica fundamental.

RESUMEN

El Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) es una enfermedad inflamatoria que afecta a las células epiteliales y endoteliales del pulmón, causando una disfunción orgánica grave. Se caracteriza por la infiltración de macrófagos alveolares y neutrófilos, lo que desencadena procesos de muerte celular (apoptosis, necroptosis, NETosis) y fibrosis. Esta respuesta inflamatoria es crucial en todas las fases del SDRA, pues altera la barrera vascular endotelial y aumenta su permeabilidad.

Por tanto, comprender la interacción entre las células inmunitarias y el microentorno pulmonar es fundamental para el manejo de la enfermedad. La terapia inmunomoduladora emerge como una estrategia prometedora, ya que busca regular la respuesta inflamatoria descontrolada. A pesar de su potencial, persisten desafíos significativos para su aplicación clínica y eficacia. En consecuencia, este capítulo explora el impacto de la terapia



inmunomoduladora en el SDRA, justifica su relevancia clínica y establece objetivos para investigar su eficacia y seguridad.

Palabras clave: síndrome de distrés respiratorio agudo, lesión pulmonar aguda, inmunología, inmunidad.

ABSTRACT

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is an inflammatory disease affecting pulmonary epithelial and capillary endothelial cells, leading to severe organ dysfunction. It is characterized by the infiltration of alveolar macrophages and neutrophils, which triggers mechanisms such as apoptosis, necroptosis, NETosis, and fibrosis. This inflammatory response is crucial throughout all stages of ARDS, as it disrupts the endothelial vascular barrier and increases vascular permeability.

Therefore, understanding the molecular regulation between immune cells and the pulmonary microenvironment is essential for managing this disease. Immunomodulatory therapy emerges as a promising strategy for ARDS, aiming to modulate the dysregulated inflammatory response. However, despite its potential, significant challenges regarding its clinical application and efficacy remain. This chapter, therefore, explores the impact of immunomodulatory therapy on ARDS, justifying its relevance in improving clinical management and establishing objectives to investigate its efficacy and safety.

Keywords: acute respiratory distress syndrome, acute lung injury, immunology, immunity.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es el término aplicado a un espectro de condiciones con distintas etiologías que comparten características clínico-patológicas comunes. Entre ellas se incluyen el aumento de la permeabilidad de la membrana alvéolo-capilar, la consolidación del parénquima pulmonar no aireado —lo que resulta en una menor distensibilidad pulmonar—, el incremento de la mezcla venosa y del espacio muerto, que conducen a hipoxemia e hipercapnia.

La definición más reciente de esta entidad fue propuesta en el consenso de Berlín.¹ Sin embargo, es notoria la discrepancia entre el modelo conceptual del SDRA, entendido como una respuesta inflamatoria específica del huésped ante una injuria, y la ausencia de variables que midan dicha inflamación en sus criterios diagnósticos.²

La fisiopatología del SDRA es multifactorial e involucra a diversas células del sistema inmune, tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa. Estas células median la propagación de la lesión pulmonar provocada por diferentes noxas, tales como infecciones pulmonares o inflamación sistémica.³

A pesar de años de estudios básicos y clínicos, la comprensión detallada de la disfunción microvascular y de las respuestas microinflamatorias en este



síndrome sigue siendo incierta, especialmente en lo que respecta a la regulación molecular de la respuesta inmunológica.⁴

El objetivo de este capítulo es realizar un breve repaso de la respuesta inflamatoria que interviene en la fisiopatología del SDRA para, posteriormente, discutir posibles nuevos blancos terapéuticos para esta enfermedad.

Fisiopatología del SDRA

El SDRA es la consecuencia de una respuesta inflamatoria sistémica aguda, desencadenada por una lesión pulmonar directa o indirecta. Entre sus causas se incluyen factores como la aspiración de contenido gástrico, sepsis, traumatismos, isquemia y exposición a toxinas. Esta grave respuesta inflamatoria induce cambios en la permeabilidad vascular que conducen a un edema pulmonar agudo.

El síndrome progresa a través de tres fases principales: exudativa, proliferativa y fibroproliferativa.⁴

1. En la fase exudativa, la cascada inflamatoria aumenta la permeabilidad del epitelio, lo que provoca un edema alveolar difuso.
2. Durante la fase proliferativa, se forman membranas hialinas y se produce una infiltración de células inflamatorias, como linfocitos T, neutrófilos y macrófagos. Tras el daño severo causado por la inflamación y el estrés oxidativo, la matriz extracelular depositada en los alvéolos persiste junto con una inflamación crónica. Las cascadas inflamatorias desempeñan un papel clave en procesos como la apoptosis, proliferación y migración celular.
3. En la fase fibroproliferativa, se desarrolla una fibrosis densa que puede evolucionar hacia una estructura en "panal de abejas", detectable mediante estudios de imagen como la tomografía computarizada o la radiografía de tórax.

Como resultado del daño en el endotelio vascular y el epitelio alveolar, la capacidad de intercambio gaseoso disminuye drásticamente, provocando una insuficiencia respiratoria aguda que frecuentemente requiere soporte ventilatorio y cuidados críticos.

FASE EXUDATIVA: MECANISMOS DE REGULACIÓN DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR

El epitelio alveolar sano conforma una barrera natural compuesta por dos tipos celulares: neumocitos tipo I y tipo II.

Los neumocitos tipo I constituyen el 90% del epitelio, son altamente sensibles a toxinas y al estrés oxidativo, y, en comparación con los tipo II, son más susceptibles a la lesión. Por su parte, los neumocitos tipo II cubren el 10% restante de la superficie alveolar y cumplen funciones vitales: producen surfactante para prevenir atelectasias, regulan el transporte de sodio para impedir la inundación alveolar, e inducen su propia proliferación y diferenciación a células tipo I para reparar el epitelio. Adicionalmente,



participan en la inmunidad innata al expresar receptores tipo Toll 2 y 4, protegiendo así el microambiente alveolar.

Una segunda barrera crucial es el endotelio microvascular. Sus células regulan el tono vascular (vasoconstricción y vasodilatación) mediante la síntesis de óxido nítrico y controlan la permeabilidad para prevenir el edema, gestionando el transporte de fluidos, electrolitos y macromoléculas a través de la apertura dinámica de sus uniones intercelulares. La integridad funcional de la barrera alvéolo-capilar depende de la interacción coordinada entre el epitelio y el endotelio (Figura 1).

Como se mencionó, la lesión pulmonar puede ser causada por múltiples factores, siendo la sepsis uno de los principales. En este contexto, la respuesta inmune se inicia con la activación de células presentadoras de antígenos (CPA) —monocitos, macrófagos, células dendríticas y endoteliales—. Al interactuar con patógenos, las CPA presentan los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) a los linfocitos T. Esta interacción desencadena la secreción de mediadores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , interleucina (IL)-1, IL-6, IL-8, prostaglandinas e histamina.

La cascada inflamatoria se amplifica, causando disfunción del endotelio y promoviendo una mayor infiltración de neutrófilos, monocitos, macrófagos y linfocitos. Esto, junto a una sobreproducción de óxido nítrico, provoca vasodilatación y un aumento crítico de la permeabilidad vascular. Esta hiperpermeabilidad es el evento inicial en el desarrollo del SDRA, permitiendo la exudación de plasma hacia los espacios alveolares. Dicha acumulación de fluido sobrepasa la capacidad de aclaramiento y conduce al edema pulmonar (Figura 1).

La inflamación severa también activa a los leucocitos para que liberen mediadores citotóxicos potentes, incluyendo enzimas proteolíticas, especies reactivas de oxígeno (ERO), citoquinas, quimioquinas y trampas extracelulares de neutrófilos (NETs). Aunque los NETs buscan atrapar patógenos para minimizar el daño al huésped, esta respuesta exacerbada provoca la pérdida de células endoteliales y epiteliales por apoptosis y necrosis. El daño epitelial, a su vez, deteriora los mecanismos de transporte de iones y la producción de factores como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), agravando el edema alveolar. Finalmente, estos mecanismos culminan en un bloqueo del intercambio gaseoso debido a la acumulación de líquido en los alvéolos.

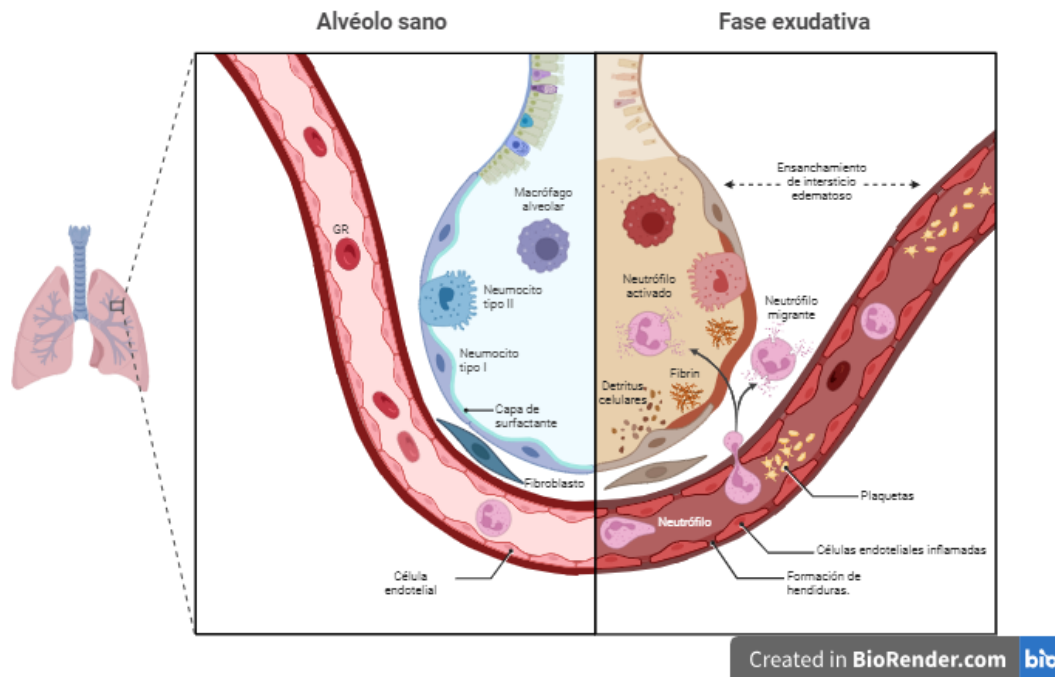


Figura 1. Representación esquemática de las fases iniciales del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Se observa la interacción entre las células epiteliales alveolares, los macrófagos y los neutrófilos, así como el aumento de la permeabilidad capilar, la extravasación de líquido y la formación de edema intersticial.

Microentorno durante la fase proliferativa

Durante la fase proliferativa, se produce un reclutamiento y acumulación masiva de células del sistema inmunitario en el espacio alveolar. Este proceso es facilitado por un marcado aumento de la permeabilidad capilar, un evento central en la patogénesis del SDRA. Uno de los mediadores clave es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), cuya liberación promueve la exudación de un fluido rico en proteínas y la migración de más células inflamatorias hacia el alvéolo.

Paralelamente, la liberación de mediadores inflamatorios causa un daño extenso a las células endoteliales y epiteliales. Se activan tanto la vía intrínseca como la extrínseca de la apoptosis, y los niveles elevados de especies reactivas de oxígeno (ERO) inducen necroptosis.

La combinación de los restos de las células muertas, el fluido plasmático exudado y las proteínas da lugar a la formación de membranas hialinas. Estas membranas son el hallazgo patológico característico de esta fase y son las principales responsables de la severa disminución en la capacidad de intercambio gaseoso.

A pesar del daño progresivo, en esta etapa también comienzan los mecanismos de reparación. Para restaurar la barrera alveolar, los neumocitos tipo II proliferan y se diferencian en neumocitos tipo I. Simultáneamente, la formación de nuevas células endoteliales (angiogénesis) busca restablecer la integridad de la barrera microvascular y, con ello, mejorar la oxigenación.



Fase fibroproliferativa del SDRA

En un 30-50% de los pacientes adultos, la respuesta inflamatoria no se resuelve y evoluciona hacia la fase fibroproliferativa. Esta etapa se caracteriza por el desarrollo de una alveolitis fibrosante con cambios quísticos, causada por la infiltración de macrófagos, fibrocitos, fibroblastos y miofibroblastos, lo que conduce a una limitación severa de la función pulmonar.

El mecanismo central es un desequilibrio molecular. Se produce una liberación masiva de mediadores profibróticos —como el factor de crecimiento transformante alfa y beta (TGF- α , TGF- β), la interleucina-1 beta (IL-1 β) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas— que sobrepasa la acción de los mediadores antifibróticos, como la prostaglandina E2. Este desbalance ocasiona un depósito excesivo de fibronectina, colágeno y otros componentes de la matriz extracelular.

Esta respuesta fibrótica es impulsada, además, por la sobreexpresión de citoquinas angiogénicas y factores de crecimiento por parte de las células inmunitarias, incluyendo la proteína inflamatoria de macrófago-2, la angiopoietina-2 y el VEGF.

Es crucial considerar que, en esta fase, los parámetros de la ventilación mecánica son determinantes. Las fuerzas de cizallamiento derivadas de una ventilación inadecuada pueden agravar la lesión pulmonar y promover activamente la fibroproliferación, tanto aguda como crónica.

Finalmente, el daño persistente a la estructura pulmonar impide una reparación celular adecuada y perpetúa la fibroproliferación patológica. La etapa final del SDRA se define por una remodelación irreversible de la arquitectura pulmonar, marcada por una fibrosis extensa y la característica formación en "panal de abejas".

Respuesta microinflamatoria en el SDRA y posibles blancos terapéuticos

Rol de los macrófagos alveolares (MAs)

En condiciones de homeostasis, los MAs mantienen la salud alveolar al remover restos celulares y células apoptóticas de forma no inflamatoria. Además, secretan el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) para regular el catabolismo del surfactante, evitando su acumulación y la consecuente proteinosis alveolar que interferiría con el intercambio gaseoso.

Durante el SDRA, este equilibrio se rompe y los MAs exhiben un balance dinámico entre dos fenotipos principales: el proinflamatorio (M1) y el antiinflamatorio/reparador (M2). La activación inicial ocurre cuando los MAs reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) o a peligro (DAMPs) a través de receptores como los tipo Toll.

Fenotipo M1: Amplificación de la inflamación Los macrófagos M1 impulsan la inflamación aguda mediante la secreción de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-12, TNF- α , IFN- γ , IFN- β) y óxido nítrico sintasa inducible. Tras fagocitar células apoptóticas, interactúan con los linfocitos T (vía CMH-II/TCR



y CD80-86/CD28) para promover su proliferación. Esta señalización induce un mayor reclutamiento de neutrófilos, monocitos y otros macrófagos. Los M1 también liberan mediadores citotóxicos —como óxido nítrico, superóxido y metaloproteinasas— que causan daño tisular directo. El TNF- α y la IL-1 β que producen sobreexpresan moléculas de adhesión en células inmunes y endoteliales, amplificando el reclutamiento celular y la lesión alveolar, especialmente en el contexto de la sepsis.

Fenotipo M2: Resolución de la inflamación y reparación Con el tiempo, y bajo la influencia de citoquinas como IL-4, IL-10 e IL-13, los macrófagos M1 pueden transitar hacia el fenotipo M2. La función de los M2 es resolver la inflamación y promover la reparación tisular. Para ello, liberan citoquinas antiinflamatorias y pro-reparadoras:

- **IL-10:** Suprime la respuesta proinflamatoria al inhibir la producción de IL-1 β , IL-6 y TNF- α por parte de los macrófagos.
- **TGF- β :** Regula la proliferación, diferenciación y muerte celular, siendo clave en la resolución de la inflamación, pero también en la posterior formación de fibrosis si su acción es desregulada.

La importancia clínica de este balance se evidencia en estudios en pacientes con SDRA, cuyo lavado broncoalveolar muestra niveles bajos de IL-10 (antiinflamatoria) y niveles altos de TNF- α (proinflamatoria), reflejando un predominio del fenotipo M1.

La polarización de macrófagos como blanco terapéutico. Esta dualidad convierte a la polarización de los MAs en un atractivo blanco terapéutico. Por ejemplo, se ha observado que el tratamiento con **metilprednisolona** promueve la polarización hacia el fenotipo M2, ayudando a preservar la mecánica pulmonar.⁵ Esta hipótesis fue respaldada en un modelo de sepsis en ratones, donde la administración de metilprednisolona indujo un cambio hacia el perfil M2 de forma dosis-dependiente, atenuando la lesión pulmonar.

Neutrófilos activados en el SDRA

Los neutrófilos, que patrullan el torrente sanguíneo y se mantienen marginados en la vasculatura pulmonar, constituyen una reserva de células listas para responder. Ante la presencia de quimioatrayentes como CXCL8 —secretada por células centinela como los macrófagos—, migran hacia el foco de la lesión. Para atravesar el tejido, secretan metaloproteinasa de matriz 9 (MMP9), una enzima que degrada el colágeno y cuya producción es estimulada por el TNF. Una vez en el sitio, los neutrófilos ejercen su función efectora: fagocitan patógenos y se degranulan, liberando un arsenal de moléculas que incluye elastasa, mieloperoxidasa, especies reactivas de oxígeno (ERO) y trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) para eliminar virus, bacterias y hongos.

La liberación de NETs ocurre a través de un tipo de muerte celular programada llamada netosis, en la cual el neutrófilo despliega su material genético como una red para inmovilizar y matar patógenos, sacrificándose en el proceso.



La netosis como arma de doble filo y blanco terapéutico Si bien la netosis es un mecanismo de defensa, su activación excesiva es patológica. Una formación descontrolada de NETs contribuye directamente al daño pulmonar, causando lesión endotelial, obstrucción de las vías aéreas pequeñas y, en última instancia, insuficiencia respiratoria. La evidencia actual vincula de forma directa la formación de NETs con el desarrollo de SDRA.³

Este mecanismo ha inspirado la búsqueda de terapias. Sabiendo que las plaquetas activadas pueden inducir la formación de NETs en neutrófilos, una estrategia ha sido inhibir la activación plaquetaria. En un modelo murino de lesión pulmonar aguda (TRALI), el antiagregante tirofiban (un inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa) redujo eficazmente la formación de NETs, el edema pulmonar, la permeabilidad vascular y el secuestro de plaquetas.⁶

No obstante, trasladar estos hallazgos a la clínica ha sido complejo. La aspirina, otro antiagregante, mostró resultados prometedores en un ensayo con voluntarios sanos, donde redujo el recuento de neutrófilos y de sus proteasas (MMP8 y MMP9) en el lavado broncoalveolar tras la inhalación de LPS.⁷ Sin embargo, estos efectos a nivel de biomarcadores no se tradujeron en un beneficio clínico: un ensayo clínico aleatorizado en fase IIb demostró que la administración de aspirina a pacientes en riesgo no disminuyó la incidencia de SDRA en comparación con el grupo placebo.⁸

Rol de las células T y B en el SDRA

La participación de la inmunidad adaptativa en el SDRA es compleja y menos comprendida que la de la inmunidad innata. Tras ser activadas por las CPAs o directamente por componentes microbianos (LPS, ADN/ARN viral), las células T y B pueden contribuir a la inflamación liberando citoquinas proinflamatorias e interferones. Específicamente, se ha descrito que las células endoteliales liberan IL-16 para reclutar linfocitos T CD4+.

Sin embargo, la evidencia emergente sugiere que estas células también ejercen funciones protectoras. Un estudio clave en un modelo murino de lesión pulmonar aguda indirecta reveló que los ratones carentes de células T y B sufrían una lesión pulmonar y una apoptosis celular significativamente mayores que los ratones control. Este hallazgo indica un rol protector neto de la inmunidad adaptativa. De forma más específica, se observó que la deficiencia de linfocitos T citotóxicos CD8+ se correlacionaba con un aumento de la apoptosis en el pulmón. Aunque estos resultados son reveladores, se requiere más investigación para dilucidar completamente el papel de estas células en el SDRA.

Barrera Endotelial Vascular y Permeabilidad

Las células endoteliales forman la unidad estructural y funcional de la barrera vascular, un revestimiento semipermeable esencial para la homeostasis. Esta barrera regula el tránsito de fluidos, solutos y células entre la sangre y los tejidos, protegiendo así a los órganos de posibles agresiones.

La integridad de la barrera endotelial depende del equilibrio entre dos fuerzas principales: la fuerza de las uniones intercelulares y la contractilidad del



citoesqueleto de actomiosina. Las uniones celulares son complejos proteicos especializados:

- **Uniones adherentes:** Compuestas principalmente por el complejo de VE-cadherina y cateninas (β -catenina, γ -catenina y p120).
- **Uniones estrechas:** Formadas por proteínas transmembrana como las claudinas y ocludinas, ancladas a la proteína intracelular ZO-1.

En condiciones patológicas como el SDRA, los mediadores inflamatorios provocan la desorganización de estos complejos de unión y aumentan la contractilidad celular. Este proceso promueve la formación de brechas o fisuras entre las células endoteliales, lo que constituye la causa fundamental del aumento de la permeabilidad vascular y la formación de edema.⁴

Rol de la vía de señalización Rho/ROCK

La vía de señalización Rho/ROCK, perteneciente a la superfamilia de GTPasas Ras, es un mecanismo central en la lesión endotelial del SDRA. Diversos mediadores inflamatorios presentes en el síndrome, como la trombina, IL-1, TGF- β y la angiotensina II, convergen para activar esta cascada.

La activación de la quinasa ROCK promueve la contractilidad del citoesqueleto de actomiosina en las células endoteliales. Esta tensión intracelular ejerce una fuerza tractora sobre los complejos de unión intercelular, como el de VE-cadherina/catenina, provocando su desestabilización y la formación de brechas entre las células. El resultado directo es un aumento de la permeabilidad vascular.

La relevancia de esta vía se ha confirmado experimentalmente: la inhibición farmacológica de ROCK con Y-27632 demostró atenuar el edema pulmonar y la migración de neutrófilos en modelos de lesión inducida por endotoxinas.⁴ Por lo tanto, la vía Rho/ROCK funciona como un punto de integración crucial para múltiples señales proinflamatorias que conducen directamente a la disfunción de la barrera vascular en el SDRA.

Rol de las Claudinas y la Integridad de la Barrera Epitelial

Las claudinas son las proteínas transmembrana que constituyen el componente principal de las uniones estrechas (tight junctions). Estas uniones sellan el espacio entre las células epiteliales adyacentes, regulando de forma selectiva el paso de iones y solutos por la vía paracelular. En el SDRA, la alteración en la estructura o expresión de las claudinas compromete la función de barrera, aumentando la permeabilidad y agravando el edema pulmonar.

Paralelamente, otro mecanismo agrava el daño epitelial. Estímulos como la isquemia o la hipoxia conducen a una depleción de ATP, lo que provoca la falla de bombas iónicas vitales, como la **Na⁺/K⁺-ATPasa (NKA)**. Esta falla tiene una doble consecuencia devastadora:

1. **Deterioro del aclaramiento de fluido:** La inhibición de la NKA y otros transportadores (canales de sodio, acuaporinas) impide la reabsorción



activa de líquido desde el espacio alveolar, contribuyendo directamente a la inundación alveolar.

2. **Desestabilización de las uniones estrechas:** El funcionamiento de la NKA no solo es crucial para el equilibrio iónico, sino también para el mantenimiento de la polaridad celular y la integridad estructural de las propias uniones estrechas. La NKA influye en la organización del citoesqueleto de actina (a través de vías como RhoA), un proceso necesario para el correcto ensamblaje y anclaje de las uniones.

En conclusión, la disfunción de la NKA en el SDRA provoca un círculo vicioso: impide que el líquido sea bombeado fuera del alvéolo y, al mismo tiempo, debilita las uniones estrechas basadas en claudinas, permitiendo que más líquido se filtre hacia adentro.

Intervenciones terapéuticas y moleculares en el SDRA

El objetivo principal del tratamiento del SDRA es mejorar el intercambio gaseoso para disminuir el shunt intrapulmonar y corregir la hipoxemia. Este apartado se centrará exclusivamente en las intervenciones moleculares e inmunológicas propuestas para el síndrome, omitiendo deliberadamente las estrategias de soporte convencional (ventilación protectora, sedación, etc.).

A pesar de décadas de investigación y múltiples ensayos clínicos en fase II y III, los resultados de las terapias farmacológicas han sido, en gran medida, decepcionantes. A día de hoy, ningún agente ha demostrado mejorar de forma estadísticamente significativa la morbilidad o la mortalidad en la población general de pacientes con SDRA.

Se ha evaluado una amplia gama de estrategias antiinflamatorias, incluyendo glucocorticoides, surfactantes, antioxidantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y agonistas de los receptores PPAR, entre otros (Figura 2). Aunque los resultados globales de estos estudios son inconclusos, existe la posibilidad de que algunos de estos tratamientos hayan inducido respuestas beneficiosas en subgrupos específicos de pacientes, una de las áreas más activas de la investigación actual.

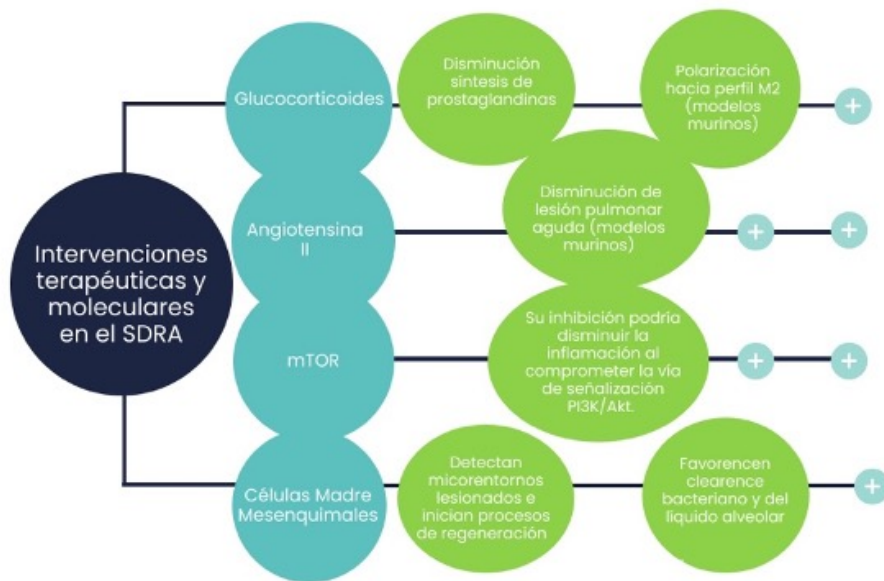


Figura 2: Posibles blancos terapéuticos en el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA): Un esquema que identifica y destaca los potenciales puntos de intervención terapéutica.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides son potentes agentes antiinflamatorios con mecanismos de acción complejos y multifacéticos. Su efecto principal es la inhibición de la producción de prostaglandinas al bloquear la vía del ácido araquidónico. Logran esto de dos maneras:

1. Activan la anexina I, una proteína que inhibe directamente a la fosfolipasa A2 (PLA2).
2. Inducen la fosfatasa 1 de la MAPK, que a su vez desactiva las quinasas que activan a la PLA2.

Además, suprimen la liberación de citoquinas al inhibir factores de transcripción proinflamatorios clave como NF- κ B y AP-1 (c-Jun/Fos). Gracias a esta potente acción, son un pilar en el tratamiento de enfermedades alérgicas, autoinmunes e inflamatorias.

Por su fuerte racional biológico, los corticosteroides se han estudiado extensamente en el SDRA con el objetivo de controlar la inflamación pulmonar y mejorar la oxigenación. Sin embargo, a pesar de observarse beneficios en algunos parámetros fisiológicos, los ensayos clínicos han arrojado **resultados** inconsistentes, sin demostrar un beneficio estadísticamente significativo en la mortalidad de forma concluyente.

El interés en su uso persiste debido a mecanismos más específicos que continúan siendo descubiertos. Como se mencionó anteriormente, datos preclínicos sugieren que la metilprednisolona puede promover un cambio en



los macrófagos hacia el fenotipo reparador M2 de manera dosis-dependiente, un efecto que podría ser beneficioso en fases específicas del síndrome.⁵

Esta discrepancia entre los potentes mecanismos de acción y los resultados clínicos ambiguos subraya la necesidad de futuros ensayos clínicos aleatorizados, bien diseñados y de gran escala para definir con precisión el verdadero rol, la dosis y el momento ideal para la administración de corticosteroides en el SDRA.

Angiotensina

La enzima convertidora de angiotensina desempeña un papel crítico en la regulación de la vasoconstricción y la permeabilidad vascular.

En el SDRA, la lesión endotelial pulmonar disminuye la capacidad del cuerpo para convertir la angiotensina I en II, lo que lleva a la teoría de la insuficiencia de angiotensina II en pacientes con SDRA. La insuficiencia de angiotensina II disminuye la expresión génica de NF- κ B, lo que interfiere con el eje renina-angiotensina. En un estudio con animales, el tratamiento con enzima convertidora de angiotensina 2 recombinante en ratones normales y modificados genéticamente previno parcialmente la lesión pulmonar y mejoró la lesión pulmonar aguda.⁸

mTOR

La vía de transducción de señales PI3K desempeña un papel fundamental en numerosos procesos fisiopatológicos, como la proliferación celular, la apoptosis, la migración, el transporte de vesículas y la transformación maligna celular. Estudios previos han demostrado que el lipopolisacárido induce una respuesta en las células epiteliales alveolares tipo II de ratas. Este proceso incrementa la señalización de la vía PI3K/Akt en la proteína Nedd4-2 y, a su vez, las proteínas fosforiladas relacionadas con cAMP/cCMP regulan la apoptosis de las células epiteliales pulmonares. Sin embargo, este mismo mecanismo también aumenta significativamente el área de edema y el daño en el tejido pulmonar. Paralelamente, se confirmó que las células Th17 disminuyen significativamente al inhibir tanto mTORC1 como su vía *upstream* (PI3K/AKT).

La vía mTOR se activa mediante diversos estímulos. Es capaz de detectar los niveles de energía al monitorear la relación ATP:AMP celular, así como de responder a la insulina y a las señales de la vía Wnt. Tras la activación del receptor, la PI3K actúa como un segundo mensajero para activar dianas aguas abajo, incluyendo la quinasa Akt. El homólogo de Ras enriquecido en el cerebro (RHEB) desempeña un papel crítico en la activación de mTOR, una quinasa de serina/treonina implicada en la síntesis de proteínas y el crecimiento celular. RHEB es controlado por la actividad de la proteína activadora de GTPasa (GAP) del complejo formado por la esclerosis tuberosa 1 (TSC1) y TSC2. A su vez, la TSC2 es fosforilada e inactivada por Akt, y el complejo TSC1–TSC2 regula negativamente la quinasa mTOR. Cuando este complejo es fosforilado por Akt o Erk1/2, su actividad GAP se inhibe, permitiendo que RHEB se active y, en consecuencia, desencadene la activación de mTORC1. Estos hallazgos sugieren que la modulación de mTOR



para regular la inflamación inmunomediada podría constituir una valiosa diana terapéutica.

Células Madre Mesenquimales (MSC). Mecanismos de Transferencia Adoptiva de MSC en el Tratamiento del SDRA

Las Células Madre Mesenquimales (MSC), derivadas de fuentes como la médula ósea, el tejido adiposo, la placenta y la sangre del cordón umbilical, poseen propiedades únicas que las convierten en candidatas prometedoras para aplicaciones terapéuticas en diversas enfermedades, incluyendo condiciones autoinmunes inflamatorias y la reparación de daño tisular.

Entre las particularidades de estas células destacan su baja inmunogenicidad y tumorigenicidad, su corta vida útil *in vivo*, sus efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios, y su capacidad para detectar microentornos lesionados e iniciar procesos de regeneración.

La evidencia actual sobre su empleo en el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) proviene de casos graves de COVID-19, donde se observó que el trasplante clínico de MSC derivadas del cordón umbilical (hUC-MSC) fue bien tolerado y promovió la recuperación de los pacientes. Los individuos trasplantados presentaron mejores resultados funcionales, una reducción de la inflamación y una recuperación del sistema inmunológico. Dentro de los resultados positivos se observó la resolución de la insuficiencia respiratoria, hemodinámica y multiorgánica, una mayor diferenciación de MSC en células epiteliales alveolares, una mejora de la función pulmonar y una reducción del colapso alveolar.

En cuanto a sus mecanismos y efectos, se sabe que pueden inhibir la apoptosis de células residentes e inmunitarias, lo que disminuye la progresión del SDRA. Presentan, además, el potencial de suprimir la apoptosis inducida por la infección de SARS-CoV-2. Adicionalmente, mejoran tanto el *clearance* bacteriano como el del líquido alveolar, ya que potencian la actividad fagocítica de macrófagos y monocitos, facilitando la eliminación de bacterias, y promueven la depuración de líquidos, lo que favorece la recuperación de la función pulmonar en el SDRA.

Actualmente, el Instituto Nacional de Salud de EE. UU. ha registrado trece ensayos clínicos que evalúan la seguridad y eficacia de la terapia con MSC en pacientes con SDRA. Las limitaciones para su empleo radican en la selección de la fuente, la dosis óptima, y la vía y frecuencia de administración.

CONCLUSIONES

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es un trastorno complejo, caracterizado por respuestas microinflamatorias, alteraciones de la barrera endotelial y cambios en la permeabilidad vascular. En este proceso, los macrófagos alveolares desempeñan un papel crucial al alternar entre estados proinflamatorios y antiinflamatorios, lo que influye directamente en la resolución o exacerbación del proceso inflamatorio. Asimismo, los neutrófilos activados y la formación excesiva de NETs contribuyen de manera significativa al daño pulmonar.



En el ámbito terapéutico, la metilprednisolona ha demostrado ser prometedora al modular la polarización de los macrófagos hacia el fenotipo M2. De igual modo, la inhibición de la formación de NETs mediante tirofiban y la administración de aspirina en ciertos contextos han mostrado efectos beneficiosos en modelos experimentales.

La integridad de la barrera endotelial, regulada por las uniones intercelulares y la vía de señalización Rho/ROCK, es fundamental para prevenir el aumento de la permeabilidad vascular en el SDRA. La disfunción de las claudinas contribuye directamente a la alteración de esta barrera, lo que resulta en un incremento de la permeabilidad.

En cuanto a las intervenciones, se han explorado diversos enfoques, desde glucocorticoides hasta la modulación de la vía de señalización de las claudinas y la aplicación de células madre. En particular, las células madre han exhibido efectos antiinflamatorios, capacidad de migración hacia los sitios de lesión y promoción de la reparación tisular, tanto en modelos animales como en ensayos clínicos con pacientes con SDRA secundario a la COVID-19.

No obstante, es crucial destacar que, a pesar de los avances significativos en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos del SDRA, aún no se ha identificado un tratamiento farmacológico definitivo. La complejidad de la inflamación aguda sugiere la necesidad de enfoques más integradores y de considerar la inflamación como un sistema dinámico. Por tanto, se requieren investigaciones adicionales y ensayos clínicos rigurosos para validar la eficacia de las intervenciones propuestas y progresar hacia el desarrollo de opciones terapéuticas más efectivas para el tratamiento del SDRA.

REFERENCIAS

1. Ranieri V, Rubenfeld G. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012;(307):2526-2533.
2. Giacomo Grasselli , Carolyn S. Calfee³, Luigi Camporota^{4,5}, Daniele Poole⁶, Marcelo B. P. Amato⁷, Massimo Antonelli⁸,. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. 2023. (49):727-59.
3. Ming Wong JJ, Leong JY. Insights into the immuno-pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. 2019. 7(19):504.
4. Chin-Yao Y, Chien-Sheng C. New Insights into the Immune Molecular Regulation of the Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. Int J Mol Sci. 2018;19:588.
5. Tu G, Zheng Y, Shi Y. Glucocorticoid attenuates acute lung injury through induction of type 2 macrophage. J Transl Med. 2017;15:181.



6. Caudrillier A, Kessenbrock K, Gilliss B. Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest.* 2012;122:2661-71.
7. Hamid U, Krasnodembskaya A, Fitzgerald M. Aspirin reduces lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation in human models of ARDS. 2017;72:971-80.
8. Elder, J. The renin-angiotensin system: A potential therapeutic target in Ards?. *Thorax.* 2005;60:821.
9. Hua Q, Andong Z. Mesenchymal stem cell therapy for acute respiratory distress syndrome: from basic to clinics. *Protein Cell.* 2020;11(10):707-22.





CAPÍTULO 13

Recambio plasmático total terapéutico por plasmaféresis o plasmaseparación por membrana en el paciente crítico

Jhonny Manuel Carranza Jara

PUNTOS CLAVE:

- El recambio plasmático total, realizado mediante técnicas de centrifugación o inmunoabsorción, es cada vez más utilizado en un sinnúmero de indicaciones bien establecidas, cuyo principio básico es la eliminación de sustancias patógenas del plasma y/o la administración de sustancias deficientes presentes en el plasma de donantes sanos.
- La utilidad del recambio plasmático en UTI tiene un crecimiento exponencial, a medida que se comprende mejor el conocimiento sobre las enfermedades inmunomediadas en los pacientes críticos seleccionados.
- La asociación del conocimiento sobre la fisiopatología de las enfermedades inmunes, el principio de la técnica de recambio plasmático, la disponibilidad de guías sólidas elaboradas por sociedades internacionales como la ASFA y la colaboración multidisciplinaria garantiza el éxito terapéutico en estos pacientes.

RESUMEN

El uso de la aféresis terapéutica como una herramienta en el tratamiento de pacientes críticos ha crecido exponencialmente en los últimos años, gracias a una mejor comprensión de las indicaciones óptimas, los tipos de dispositivos, las modalidades terapéuticas, la frecuencia, la duración, el tipo de líquido de reemplazo y los criterios para discontinuar la plasmaféresis. Sin lugar a duda, es un procedimiento que potencialmente salva vidas, pero también es un procedimiento invasivo que puede generar un riesgo adicional para el paciente cuando la indicación no está bien justificada. En la unidad de terapia intensiva, las indicaciones se definen en: a) absolutas, reconocidas como terapia de primera línea; b) relativas, reconocidas como terapia de segunda línea, y c) terapia de rescate, donde la aféresis terapéutica se utiliza con evidencia teórica limitada. Esta clasificación se establece con la finalidad de obtener una mejor respuesta terapéutica con una baja tasa de complicaciones.

Palabras clave: Plasmaféresis, Plasmaseparación, Plasma fresco congelado, Volumen sanguíneo, Volumen plasmático



ABSTRACT

The use of therapeutic apheresis as a tool in the treatment of critically ill patients has grown exponentially in recent years, with a better understanding of optimal indications, types of devices, therapeutic modalities, frequency, duration, type of replacement fluid, and the criteria for discontinuing plasmapheresis. Without a doubt, it is a procedure that potentially saves lives, but it is also an invasive procedure that can pose an additional risk to the patient when the indication is not well justified. In the intensive care unit, the indications are defined as: a) absolute, recognized as first-line therapy; b) relative, recognized as second-line therapy, and c) rescue therapy, where therapeutic apheresis is used with limited theoretical evidence. This classification is established to obtain a better therapeutic response with a low rate of complications.

Keywords: Plasmapheresis, Plasma Separation, Fresh Frozen Plasma, Blood volume, Plasma volume.

INTRODUCCIÓN

La aféresis terapéutica abarca la eliminación de plasma (plasmaféresis) o células sanguíneas (citaféresis, es decir, eritrocitos, leucocitos o plaquetas) de la sangre del paciente. Si el plasma no se extrae para donación sino para fines terapéuticos y se reemplaza por plasma de donante, coloide o cristaloides (o una mezcla de estos), se define como recambio plasmático terapéutico (RPT) (1) (Fig. 1). Esta es una técnica de depuración sanguínea extracorpórea que se utiliza para eliminar sustancias patógenas del plasma (p. ej., autoanticuerpos o agentes tóxicos) y/o administrar sustancias deficientes presentes en el plasma de donantes sanos, como una desintegrina y metaloproteinasa con motivo de trombospondina tipo 1, miembro 13 (ADAMTS13). Además, puede tener otros efectos inmunomoduladores y cuenta con múltiples indicaciones potenciales en el entorno de cuidados críticos (2).

El RPT convencional se realiza mediante centrifugación o filtración por membrana para separar el plasma de los elementos sanguíneos celulares. Cada técnica tiene sus particularidades, ventajas y desventajas específicas (tabla 1) (tabla 2), y su uso es preferencial en distintas regiones del mundo. Por ejemplo, en EE. UU. y Canadá se prefiere el RPT por centrifugación, mientras que en Europa y Asia se opta por la filtración por membrana (3, 4). Se han empleado también columnas y filtros adicionales para procesar el plasma y lograr una eliminación más selectiva de componentes específicos, incrementando así la actividad inmunoabsortiva (5).

Las indicaciones del RPT se han ido perfeccionando con el tiempo. Muchos de los pacientes que lo requieren están críticamente enfermos y necesitan ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (1, 3). El RPT es un procedimiento invasivo con indicaciones que a menudo son de emergencia, lo que exige su ejecución lo antes posible. Por lo tanto, una respuesta rápida del personal experimentado, el uso de equipos específicos, un seguimiento estrecho y un manejo multidisciplinario son esenciales para el éxito del tratamiento (6, 7).

**TABLA 1: Comparación del recambio plasmático terapéutico (RPT) e inmunoadsorción (IA)**

Característica	Recambio Plasmático Terapéutico (RPT)	Inmunoadsorción (IA)
Selectividad	No selectiva	Selectividad avanzada, dependiendo de la columna
Eliminación de Ig	Iso-oncótico Moderado	Alto
Sustituto	Iso-oncótico moderado, isovolumétrico (PFC; albúmina con cristaloides)	Isooncótico moderado, isovolumétrico (PFC; albúmina con cristaloides)
Riesgo de transmisión de enfermedades sanguíneas	Sí	Sí, si utiliza hemocomponentes (PFC)
Anticoagulación	Citrato o heparina	Citrato, heparina o combinado
Eliminación de agentes farmacológicos en plasma	Relevante	Relevante
Eliminación de agentes farmacológicos unidos a la albúmina	Relevante	Relevante
Reducción de la presión coloide-osmótica	No	Sí
Riesgo de reacciones alérgicas	Sí	Sí
Reemplazo de componentes plasmáticos funcionales	todos	todos
Compromiso de coagulación	Sí	Sí
Limitación del volumen de plasma procesado	Sí, menos de una volemia	ninguno

PRINCIPIOS DEL RECAMBIO PLASMÁTICO TERAPÉUTICO (RPT)

El RPT tiene la capacidad de eliminar sustancias más grandes (15.000 Da), como anticuerpos, citocinas, endotoxinas, complejos inmunes y lípidos, o aquellos con alta unión a proteínas, a diferencia de la diálisis, que es más útil para la eliminación de componentes de menor peso molecular (8). Los posibles efectos beneficiosos del RPT incluyen la rápida eliminación de un factor circulante, la reposición de factores plasmáticos específicos y posibles efectos inmunomoduladores directos (2). Sin embargo, la capacidad del RPT para tratar con éxito una enfermedad específica requiere una comprensión de la



fisiopatología de la enfermedad subyacente, el papel de la inmunosupresión concomitante y la cinética de producción, eliminación y redistribución de una sustancia diana entre los compartimentos intravascular y extravascular (9).

MODULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE POR AFÉRESIS

Presentar una mayor selectividad tiene ventajas indiscutibles, pero las desventajas con respecto a su efecto modulador deben ser reconocidas claramente. La eliminación de (auto)anticuerpos patogénicamente relevantes es uno de los principales objetivos de la aféresis terapéutica. Este proceso no solo afecta la activación posterior de las células inmunes y del complemento, sino también las funciones neutralizantes y opsonizantes de las inmunoglobulinas (Ig); por lo tanto, regula negativamente la respuesta inmune mediada por anticuerpos, modulando así tanto la respuesta humoral como la celular (10).

Por los mismos mecanismos, la aféresis terapéutica también compromete las defensas del huésped. Sin embargo, se observan efectos contrapuestos: mientras que los filtros de separación de plasma inducen la activación del complemento, las superficies adsorbentes parecen disminuirla en el plasma humano (11, 12).

Todos los sistemas de aféresis terapéutica modularán, en mayor o menor medida, la respuesta inmune humoral, aunque solo el RPT puede ejercer efectos adicionales mediante la sustitución de componentes funcionales del plasma humano. A su vez, esto podría inhibir, pero también impulsar la respuesta inmune bajo ciertas condiciones, como una activación desregulada de la cascada del complemento (13).

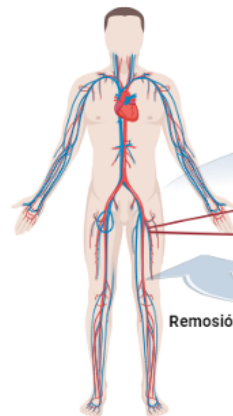
Tabla 2: Ventajas y desventajas del recambio plasmático terapéutico (RPT): membrana vs. centrifugación

	RPT por membrana	RPT por centrifugación
VENTAJAS	- Sin pérdida de elementos figurativos
 - No requiere citrato
 - Se puede adaptar a cualquier técnica de aféresis	- Extracción más eficaz de componentes del plasma
 - Puede adaptarse a la citaféresis
 - Puede realizarse con acceso periférico
DESVENTAJAS	- Extracción limitada al coeficiente de tamizado de la membrana
 - A menudo requiere accesos venosos de alto flujo (profundos o de doble punción)	- Pérdida de elementos sanguíneos
 - Utiliza citrato como anticoagulante
 - Puede producir hipocalcemia, arritmias e hipotensión



Mecanismos de RPT

- Remoción de sustancias patógenas
- Aporte de productos deficientes en el plasma del paciente



Remoción de anticuerpos/mediadores inflamatorios

Fluido de
reemplazo

Anticoagulación

Plasma
recambiado

Prescripción de RPT

- Acceso vascular
- Volumen plasmático total
- Número de sesiones
- Intervalo de tiempo entre sesiones
- Anticoagulación
- Tipo de fluido de reemplazo
- Dosificación de medicamentos

Laboratorios antes de RPT

- Bioquímica (Electrolitos, función renal y hepática)
- Cuento sanguíneo completo
- Coagulación
- Test de enfermedades específicas
- Status infeccioso: VIH, Hepatitis
- Tipo sanguíneo: ABO, RhD

Monitorización durante RPT

- Bioquímica
- Cuento sanguíneo completo
- Coagulación
- Test de enfermedades específicas

Created in BioRender.com bio

Figura 1. Aféresis terapéutica por membrana o centrifuga.

ACCESO VASCULAR

La elección del acceso vascular para la aféresis terapéutica depende principalmente del método utilizado. El recambio plasmático terapéutico por centrifugación normalmente requiere tasas de flujo sanguíneo (Q_b) más bajas (50 a 120 ml/min) que las necesarias para el recambio plasmático por membrana (150 a 200 ml/min) (14). Un Q_b más bajo permite el uso de catéteres más estrechos, como dispositivos periféricos (p. ej., aguja de calibre 18) o catéteres venosos centrales estándar de triple lumen (p. ej., 7 Fr).

Con una vena periférica, el acceso con una sola aguja es factible cuando se utiliza la técnica de centrifugación (15), pero podría aumentar el tiempo de tratamiento. Los catéteres centrales insertados periféricamente no son adecuados porque su estrecho calibre colapsa con las presiones negativas ejercidas durante la aféresis terapéutica (16). Los dispositivos de recambio plasmático por membrana a menudo requieren un Q_b más alto y, por lo tanto, catéteres más anchos, como catéteres temporales de hemodiálisis o catéteres de doble lumen de gran diámetro (p. ej., 13,5 French) (17).

Las características óptimas de un catéter para RPT incluyen paredes rígidas, un diámetro grande y una longitud corta para reducir la resistencia y disminuir las alarmas del instrumento. Las máquinas utilizadas para el RPT por centrifugación pueden concentrar glóbulos rojos a un hematocrito del 80 % o más, lo que permite procesar más plasma por volumen en comparación con los dispositivos de RPT por membrana (18). Se necesita un Q_b más alto con los dispositivos de RPT por membrana, ya que generalmente extraen solo alrededor del 30 al 35 % del plasma procesado para evitar el daño de los glóbulos rojos debido a un hematocrito alto. Por lo tanto, con los dispositivos de RPT por membrana se debe procesar entre tres y cuatro veces más



volumen de sangre para eliminar un volumen de plasma similar al de los dispositivos de RPT por centrifugación (1).

ANTICOAGULACIÓN

La anticoagulación para RPT tiene como objetivo lograr un delicado equilibrio entre prevenir fallas del circuito, con la consecuente pérdida de componentes sanguíneos costosos, y prevenir hemorragias. La heparina sistémica y el citrato regional son los anticoagulantes más comunes, aunque también se puede utilizar epoprostenol cuando el citrato no está disponible y la heparina está contraindicada.

En el pasado, el citrato se usaba generalmente para el RPT por centrifugación y la heparina para el RPT por membrana, pero ahora el citrato también se usa en esta última técnica (19–21). Según el Registro Mundial de Aféresis, en el que dos tercios de los procedimientos de aféresis fueron terapéuticos, el 73 % de los procedimientos recibieron anticoagulación con citrato (22).

Tanto la anticoagulación con heparina como con citrato tienen ventajas y desventajas. El riesgo de hemorragia durante la aféresis terapéutica es menor con citrato que con heparina. Sin embargo, cuando se usa citrato con un dispositivo de RPT por membrana, los efectos secundarios son más frecuentes, principalmente porque se requiere más citrato como resultado de un Qb más alto. Además, la menor eliminación de plasma conduce a que ingrese más citrato a la circulación sistémica del paciente (18). La hipocalcemia sintomática también es más común con citrato y puede prevenirse mediante la administración profiláctica de calcio (23).

Los dispositivos de RPT por membrana disponibles comercialmente, con administración integrada de citrato, ajustada al Qb, y suplementación de calcio según la tasa de efluente, reducen el riesgo. Cuando se utiliza heparina para la anticoagulación, la estimación de la dosis requerida debe tener en cuenta las pérdidas extracorpóreas del fármaco y su cofactor, la antitrombina (24). Asimismo, la pérdida de antitrombina puede dificultar la anticoagulación con heparina, así como la interpretación de ensayos cromogénicos anti-Xa que agregan antitrombina exógena (1).

PRESCRIPCIÓN: CÁLCULO DEL VOLUMEN PLASMÁTICO, ELECCIÓN DE SOLUCIONES DE REEMPLAZO Y FRECUENCIA

Al prescribir un recambio plasmático terapéutico (RPT), se deben determinar los objetivos del tratamiento: el volumen de plasma a eliminar, la elección del líquido de reemplazo y la frecuencia del procedimiento.

Un tratamiento típico de RPT requiere el recambio de 1,0 a 1,5 veces el volumen plasmático total (VPT). Para calcular el VPT, primero se debe estimar el volumen sanguíneo total (VST), que equivale al 7-8 % del peso del paciente, y luego multiplicar este resultado por (1 - hematocrito). Por ejemplo, para un hombre de 70 kg con un hematocrito del 40 %, el VPT se calcula de la siguiente manera: $VST (70 \text{ kg} \times 7 \% = 4900 \text{ ml}) \times (1 - 0.4 = 0.6) = 2940 \text{ ml}$, lo que equivale a un intercambio de aproximadamente 3 L.



El líquido de reemplazo debe ser isotónico e isoosmótico para evitar hipotensión y edema. Frecuentemente, se utiliza una solución de albúmina humana al 5 % en solución salina (9). Se debe evitar el reemplazo con plasma, a menos que esté específicamente indicado para tratar una patología (p. ej., púrpura trombótica trombocitopénica [PTT]), corregir una deficiencia del complemento o de factores de coagulación, o prevenir una coagulopatía por depleción en un paciente con sangrado activo (p. ej., hemorragia alveolar difusa) o en el contexto de una cirugía o procedimiento invasivo (p. ej., biopsia renal) (4, 25).

Las prácticas clínicas varían con respecto a los niveles umbrales de fibrinógeno previos al RPT. No obstante, la mayoría de los médicos optan por administrar plasma o crioprecipitado al final del procedimiento si el nivel de fibrinógeno previo es inferior a 100 mg/dL como consecuencia de una aféresis terapéutica reciente.

Los factores que influyen en la frecuencia del procedimiento incluyen el tamaño de la sustancia patógena a eliminar, sus tasas de producción y catabolismo, y su volumen de distribución. Por ejemplo, en la hiperviscosidad mediada por IgM, se puede lograr una reducción sustancial y sostenida de esta inmunoglobulina en uno a tres procedimientos, ya que permanece en gran medida en el espacio intravascular. Sin embargo, cuando la sustancia objetivo tiene un volumen de distribución mayor, como la IgG, se produce un rebote significativo tras el recambio, por lo que pueden requerirse procedimientos más frecuentes y un tratamiento más prolongado.

En el mieloma múltiple, la tasa de producción de cadenas ligeras puede superar la capacidad del RPT para mantener una reducción suficiente y sostenida. Esto puede requerir una terapia diaria con RPT para obtener un beneficio renal, logrando una disminución documentada y sostenida de las cadenas ligeras superior al 50 % (3).

INDICACIONES DE RPT DE URGENCIA EN PACIENTES CRÍTICOS

Tanto la Sociedad Americana de Aféresis (ASFA) como la Sociedad Japonesa actualizaron sus directrices sobre aféresis terapéutica en 2019 (3) y 2021 (26), respectivamente. Ambas sociedades clasifican las indicaciones en cuatro categorías: Categoría I (terapia de primera línea), Categoría II (terapia de segunda línea), Categoría III (rol no establecido) y Categoría IV (ineficaz o nociva).

En el ámbito de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), las indicaciones de RPT se pueden clasificar en tres grupos (Tabla 3). Primero, las indicaciones absolutas, que están bien establecidas y basadas en evidencia, reconociendo al RPT como terapia de primera línea. Segundo, las indicaciones relativas, donde el RPT es un tratamiento de segunda línea, ya sea solo o combinado con otras intervenciones. Finalmente, se considera como terapia de rescate cuando el RPT se utiliza con evidencia limitada de beneficio, pero con una justificación teórica plausible.

El grado de recomendación de la ASFA es un sistema para respaldar la fuerza de cada sugerencia (3). Es importante destacar que esta calificación puede



utilizarse tanto a favor como en contra del uso de una intervención terapéutica. Asimismo, las recomendaciones débiles (p. ej., Grado 2C) para ciertas enfermedades o condiciones tienen más probabilidades de verse afectadas por nueva evidencia de alta calidad, a diferencia de aquellas patologías que ya cuentan con recomendaciones fuertes (p. ej., Grado 1A) (1, 3).

Tabla 3: Categoría y Grado de Recomendación para Aféresis Terapéutica (AT) - Guías ASFA 2019

Enfermedad	AT modalidad	Indicación	Categoría	Grado
Encefalomiелitis Aguda diseminada (ADEM)	- RPTc	- Refractaria a esteroides	II	2C
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (Síndrome de Guillain-Barré)	- RPTc - RPTm	- Tratamiento primario	I	IA
Falla hepática aguda	- RPTc - RPTm		I	IA
Amiloidosis sistémica	- RPTc - RPTm (Columna de B2 microglobulina)	- Eliminación de BZ o cadenas de luz microglobulina	II	2B
Anti-membrana basal glomerular (Síndrome de Goodpasture)	- RPTc	- Hemorragia alveolar difusa	I	IC
		- Diálisis independiente	I	IB
		- Menos severa enfermedad	III	2B
Anemia hemolítica autoinmune severa	- RPTc - RPTc	- Aglutininas frías	II	2C
		- IgG con crioaglutininas	III	2C
		- Anticuerpos calientes		
Reanimación de shock por sepsis/endotoxina	- RPTc		III	2B
Síndrome Antifosfolípido Catastrófico	- RPTc		I	2C
Encefalitis focal crónica (Encefalitis de Rasmussen)	- RPTc		III	2C
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)	- RPTc - RPTm		I	IB
Inhibidor de los factores de la coagulación	- RPTc - RPTm		III	2C
			III	2B



Crioglobulinemia	- RPTc - RPTm	- Sintomática - severa	II II	2 ^a 2B
Micosis Fungoide / Síndrome de Sézary	- RPTc - RPTc	- Eritrodermica - No Eritrodermica	I III	1B 2C
Hipercolesterolemia familiar	- RPTm - RPTm - RPTc	- Homocigota - Heterocigota - Homo/ heterocigota	I II II	1 ^a 1 ^a 1B
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	- RPTc - RPTm	- Resistente a esteroides en riñón nativo - Recurrente en riñón trasplantado	III II	2C 2C
Enfermedad de injerto contra huésped	- RPTc - RPTc	- Agudo - Crónico	II II	1C 1B
Síndrome de HELLP	- RPTc - RPTc	- Postparto - Anteparto	III IV	2C 2C
Linfocitosis hemofagocítica / Síndrome hemofagocítico	- RPTc		III	2C
Trombocitopenia inducida por heparina	- RPTc - RPTc	- Bypass- Precardiopulmonar - Trombosis	III III	2C 2C
Hemocromatosis Hereditaria	- Eritrocitaféresis		I	1B
Hiperleucocitosis	- Leucoaféresis - Leucoaféresis	- Sintomática - Profiláctica o secundaria	II III	2B 2C
Pancreatitis por hipertrigliceridemia	- RPTc/ RPTm - RPTc/ RPTm	- Severa - Prevención de recaída	III III	1C 2C
Hiperviscosidad en hipergammaglobulinemia	- RPTc - RPTc	- Sintomática - Profiláctica	III III	1B 1C
Nefropatía por IgA	- RPTc - RPTc	- Medialuna - Crónica progresiva	III III	2B 2C
Purpura trombocitopenia inmune (PTI)	- RPTc/ RPTm	Refractaria	III	2C
Síndrome miasténico: Lambert-Eaton	- RPTc		II	2C
Esclerosis múltiple	- RPTc - RPTm - RPTc - RPTm	- Ataque agudo/ recaída - Ataque agudo/ recaída - Crónico - Crónico	II II III III	1 ^a 1B 2B 2B



Miastenia gravis	- RPTc/ RPTm	- Aguda, tiempo corto de tratamiento.	I	1B
	- RPTc/ RPTm	- Largo tiempo de tratamiento	II	2B
Mieloma con nefropatia	- RPTc		II	2B
Neuromielitis óptica	- RPTc	- Ataque agudo/ recaída	II	1B
	- RPTm	- Ataque agudo/ recaída	II	1C
	- RPTc	- Mantenimiento	III	2C
Encefalitis por Anti receptor N-metil-D-aspartato	- RPTc/ RPTm		I	1C
Sobredosis, envenenamiento e intoxicación	- RPTc	- Intoxicación por hongos	III	2C
	- RPTc	- Envenenamiento	III	2C
	- RPTc	- Sobredosis de drogas	III	2C
Síndrome neurológico paraneoplásico	RPTc/ RPTm		III	2C
Neuropatía desmielinizante paraproteinémica	- RPTc	- IgG/IgA/IgM	I	1B
	- RPTc	- Neuropatia Anti MAG	III	1C
	- RPTc	- Mieloma multiple	III	2C
	- RPTc	- Neuropatia motora multifocal	IV	1C
Penfigo vulgar	- RPTc	- Severo	III	2B
	- RPTm	- Severo	III	2C
Policitemia Vera: Eritrocitosis	- Eritrocitaferesis	- Policitemia vera	I	1B
	- Eritrocitaferesis	- Policitemia secundaria	III	1C
Purpura postransfusional	- RPTc		III	1C
Prurito en enfermedad hepatobiliar	- RPTc	- Resistencia al tratamiento	III	1C
Aloinmunización de globulos rojos	- Eritrocitaferesis	- Exposición a RhD+	III	2C
	- RPTc	- Embarazadas <20 semanas	III	2C
Sepsis con falla multiorgánica	- RPTc		III	2B
Anemia de celulas falciformes CON crisis	- Eritrocitaferesis	- Stroke agudo	I	1C
	- Eritrocitaferesis	- Síndrome torácico agudo	II	1C
	- Eritrocitaferesis	- Otras complicaciones	III	2C



Anemia de celulas falciformes SIN crisis	- Eritrocitaferesis	- Profilaxis para stroke	I	1A
	- Eritrocitaferesis	- Embarazo	II	2B
	- Eritrocitaferesis	- Crisis vasooclusivas recurrentes	II	2B
	- Eritrocitaferesis	- Manejo preoperatorio	III	2A
Encefalopatía de Hashimoto	- RPTc		II	2C
Lupus eritematoso sistémico	- RPTc	- Complicaciones severas	II	2C
Trombocitosis	- Trombocitaferesis	- Sintomática	II	2C
	- Trombocitaferesis	- Profiláctica	III	2C
Microangiopatía trombótica asociada a la coagulación	- RPTc	- Mutaciones THBD, DGKE y PLG	III	2C
Microangiopatía trombótica mediada por complemento	- RPTc	- Autoanticuerpos contra el factor H	I	2C
	- RPTc	- Mutación en genes del complemento	III	2C
Microangiopatía trombótica asociada a drogas	- RPTc	- Ticlopidina	I	2B
	- RPTc	- Clopidogrel	III	2B
	- RPTc	- Gencitabina/quinina	IV	2C
Microangiopatía trombótica asociada a infecciones	- RPTc/ RPTm	- SHU severa	III	2C
	- RPTc	- SHU	III	2C
Microangiopatía trombótica: Púrpura Trombótica Trombótica	- RPTc		I	1A
Microangiopatía trombótica asociada a trasplante	- RPTc		III	2C
Tormenta tiroidea	- RPTc		II	2C
Necrolisis epidérmica tóxica	- RPTc	Refractaria	III	2B
Trasplante cardíaco	- RPTc	- Rechazo celular recurrente	II	1B
	- RPTc	- Profilaxis de rechazo	II	2 ^a
	- RPTc	- Desensibilización	II	1C
	- RPTc	- Rechazo mediado por anticuerpos	III	2C



Trasplante de células tronco hematopoyéticas ABO incompatible	- RPTc	- Incompatibilidad ABO mayor	II	1B
Desensibilización HLA en trasplante de médula ósea alogénico	- RPTc		III	2C
Vasculitis ANCA	- RPTc	Cr $\geq$ 5.7	I	1A
Vasculitis IgA	- RPTc	- Afectación en semilunas	III	2C
		- Manifestaciones extrarrenales severas	III	2C
Otras Vasculitis	- RPTc	- Poliarteritis nodosa por VHB	II	2C
		- Poliarteritis nodosa Idiopática	IV	1B
		- Enfermedad de Behcet's	II	1C
		- Enfermedad de Behcet's	III	2C
Enfermedad de Wilson fulminante	- RPTc		I	1C

Modelos cinéticos

Se han desarrollado modelos cinéticos para predecir la eliminación de sustancias (8, 27). Al planificar la intensidad y frecuencia de las sesiones de Reemplazo Plasmático Terapéutico (RPT), se debe considerar la vida media y el volumen de distribución de la sustancia a eliminar. El volumen de plasma que se va a reponer se determina calculando el volumen sanguíneo total y el volumen plasmático total (VPT) del paciente (18).

Para una sustancia que no se sintetiza ni se redistribuye rápidamente y que se limita al espacio intravascular, la primera sesión de RPT eliminará entre el 65 y el 70 % de la sustancia objetivo. Debido a la naturaleza exponencial de la eliminación, la cantidad absoluta eliminada se vuelve progresivamente menor con el intercambio de volúmenes de plasma adicionales. La segunda sesión eliminará un 23 % adicional y la tercera, solo un 9 %.

La reducción neta se verá afectada por la redistribución desde los compartimentos extravasculares a los intravasculares, la tasa de producción y los volúmenes de distribución. Por ejemplo, una sesión de RPT estándar que reemplaza 1.2 veces el VPT elimina 10 g de IgG y 0.3 g de IgM. Esto se debe a la cantidad de IgG presente en el espacio intravascular y su capacidad para redistribuirse desde el compartimento extravascular, lo cual no ocurre en una cantidad apreciable con la IgM (19). El resultado también depende del nivel de IgG basal; de hecho, en pacientes hospitalizados con depleción de IgG, la RPT puede reponer la IgG faltante (28).



Las recomendaciones de la ASFA de 2019 sugieren intercambiar entre 1.0 y 1.5 veces el VPT calculado individualmente (3, 19). No se ha descrito un efecto perjudicial de la RPT en dosis altas, pero conviene recordar que este procedimiento también elimina fármacos destinados a tratar la enfermedad subyacente (como rituximab o caplacizumab) o medicamentos esenciales (como antibióticos o anticoagulantes).

Además, si el objetivo es eliminar sustancias de mayor tamaño, la eficacia de la RPT disminuirá a medida que aumente el volumen total intercambiado. Esto se debe a que las grandes cantidades eliminadas de una sustancia patológica pueden necesitar horas o días para difundirse desde el compartimento extravascular al intravascular (19). En este caso, puede ser más eficaz repetir las sesiones de RPT en lugar de continuar con un alto volumen en una sola sesión más allá de 1.0 a 1.5 volúmenes de plasma.

El conocimiento sobre las características y la cinética de las sustancias es esencial para guiar la prescripción de la RPT. El enfoque más racional para lograr una eliminación eficiente es considerar la naturaleza de las toxinas y la mejor combinación de volumen de intercambio, frecuencia y momento del tratamiento (29).

Respuesta clínica

Los beneficios esperados y los potenciales efectos nocivos del Reemplazo Plasmático Terapéutico (RPT) dependen del momento en que se realiza el procedimiento con respecto al inicio de la enfermedad, así como del volumen de fluido intercambiado, el tipo de solución de reemplazo, la frecuencia y los intervalos entre las sesiones (1).

Los criterios para definir una "respuesta clínica" son altamente específicos para cada patología y abarcan desde cambios en parámetros hematológicos, bioquímicos o de concentración de anticuerpos, hasta la mejoría de los signos y síntomas clínicos.

El impacto del RPT puede ser rápido o lento y su efecto puede durar de semanas a meses, dependiendo de la enfermedad subyacente. Sin embargo, los efectos a largo plazo —incluyendo el bienestar psicológico y el riesgo de disfunción orgánica crónica más allá de la fase aguda de la enfermedad— rara vez se reportan en la literatura (30, 31).

Complicaciones

El Reemplazo Plasmático Terapéutico (RPT) es un procedimiento relativamente seguro y, por lo general, bien tolerado. Las complicaciones se dividen en eventos relacionados con el catéter y con el procedimiento en sí.

La incidencia de eventos adversos ha disminuido con el tiempo (29, 32) y actualmente oscila entre el 5 % y el 36 %, dependiendo del acceso vascular utilizado, el tipo de líquido de reemplazo y la anticoagulación. Las complicaciones relacionadas con el catéter, como infecciones, neumotórax y hemorragias locales, han sido informadas en un 0.4-1.6 % de los pacientes (33, 34). En pacientes en estado crítico, los trastornos hemorrágicos fueron poco frecuentes (<10 %), pero la disfunción del catéter fue la complicación



más común (32 %) (17). Las tasas de complicaciones resultaron similares entre la RPT por membrana (RPTm) y la RPT por centrifugación (RPTc) (17).

Se han reportado complicaciones potencialmente mortales en el 1-2 % de las sesiones de RPT en pacientes críticos, dominadas principalmente por reacciones anafilactoides e hipotensión grave (17, 35). Estos riesgos deben minimizarse mediante una elección cuidadosa del acceso vascular, en estrecha colaboración con el especialista en aféresis.

Por otra parte, la anticoagulación con citrato y la reposición con plasma fresco son factores de riesgo de hipocalcemia y parestesia (36). Específicamente, el reemplazo con plasma se asocia con un mayor riesgo de reacciones anafilactoides. En cambio, la sustitución con albúmina no corrige la depleción de factores de coagulación e inmunoglobulinas, lo que resulta en un riesgo potencial de sangrado e infección, respectivamente (1).

CONCLUSIONES

El Reemplazo Plasmático Terapéutico (RPT) debe considerarse una herramienta complementaria en el tratamiento de pacientes seleccionados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Es fundamental conocer las técnicas de aféresis disponibles, incluyendo los sistemas centrífugos y de membrana, así como las consideraciones especiales que cada técnica requiere en el paciente en estado crítico.

La guía de la ASFA (American Society for Apheresis) es un excelente recurso de referencia rápida sobre las indicaciones del RPT, el nivel de evidencia que respalda cada indicación y los aspectos técnicos para la prescripción y realización del procedimiento.

Finalmente, es necesaria una mayor cantidad de estudios aleatorizados y con solidez estadística que consoliden el uso de la aféresis terapéutica en patologías frecuentes de la UCI, como es el caso de los pacientes con sepsis grave.

REFERENCIAS

1. Bauer PR, Ostermann M, Russell L, Robba C, David S, Ferreyro BL, et al. Plasma exchange in the intensive care unit: a narrative review. Vol. 48, Intensive Care Medicine. 2022.
2. Reeves HM, Winters JL. The mechanisms of action of plasma exchange. Vol. 164, British Journal of Haematology. 2014.
3. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. J Clin Apher. 2019;34(3):171–354.



4. Hohenstein B. Therapeutic Apheresis in Critically Ill Patients: Indications, Modalities and Techniques, Clinical Results. In: Critical Care Nephrology: Third Edition. 2019.
5. Okafor C, Ward DM, Mokrzycki MH, Weinstein R, Clark P, Balogun RA. Introduction and overview of therapeutic apheresis. Vol. 25, Journal of Clinical Apheresis. 2010.
6. Krauß LU, Brosig AM, Schlosser S, Pavel V, Mehrl A, Gülow K, et al. Therapeutic Plasma Exchange in ICU Patients with Acute Hypertriglyceridemia-Induced Pancreatitis Improves Patient Outcomes. Digestive Diseases. 2023;41(4).
7. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Vol. 115, Annals of Internal Medicine. 1991.
8. Williams ME, Balogun RA. Principles of separation: Indications and therapeutic targets for plasma exchange. Vol. 9, Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2014.
9. Sanchez AP, Balogun RA. Therapeutic Plasma Exchange in the Critically Ill Patient: Technology and Indications. Vol. 28, Advances in Chronic Kidney Disease. 2021.
10. Eskandary F, Wahrmann M, Biesenbach P, Sandurkov C, König F, Schwaiger E, et al. ABO antibody and complement depletion by immunoadsorption combined with membrane filtration - A randomized, controlled, cross-over trial. Nephrology Dialysis Transplantation. 2014;29(3).
11. Hovland A, Hardersen R, Nielsen EW, Enebakk T, Christiansen D, Ludviksen JK, et al. Complement profile and activation mechanisms by different LDL apheresis systems. Acta Biomater. 2012;8(6).
12. Biglarnia AR, Nilsson B, Nilsson Ekdahl K, Tufveson G, Nilsson T, Larsson E, et al. Desensitization with antigen-specific immunoadsorption interferes with complement in abo-incompatible kidney transplantation. Transplantation. 2012;93(1).
13. Licht C, Weyersberg A, Heinen S, Stapenhorst L, Devenge J, Beck B, et al. Successful plasma therapy for atypical hemolytic uremic syndrome caused by factor H deficiency owing to a novel mutation in the complement cofactor protein domain 15. American Journal of Kidney Diseases. 2005;45(2).
14. Ipe TS, Marques MB. Vascular access for therapeutic plasma exchange. Vol. 58, Transfusion. 2018.
15. Doggett BM, Session-Augustine N, Roig J, Strunk M, Valiyaparambil S, Sarode R, et al. Single-needle: an effective alternative to dual-needle peripheral access in therapeutic plasma exchange. J Clin Apher. 2019;34(1).



16. Mustieles MJ, Acosta M, Cid J, Jiménez M, Mateo D, Andreu B, et al. Peripheral venous access devices for apheresis: 16-gauge is not always needed. *Transfusion (Paris)*. 2020;60(3).
17. Lemaire A, Parquet N, Galicier L, Boutboul D, Bertinchamp R, Malphettes M, et al. Plasma exchange in the intensive care unit: Technical aspects and complications. *J Clin Apher*. 2017;32(6).
18. Ward DM. Conventional apheresis therapies: A review. Vol. 26, *Journal of Clinical Apheresis*. 2011.
19. Hafer C, Golla P, Gericke M, Eden G, Beutel G, Schmidt JJ, et al. Membrane versus centrifuge-based therapeutic plasma exchange: a randomized prospective crossover study. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(1).
20. Brunetta Gavranić B, Bašić-Jukić N, Premužić V, Kes P. Membrane therapeutic plasma exchange with and without heparin anticoagulation. *J Clin Apher*. 2017;32(6).
21. Kissling S, Legallais C, Pruijm M, Teta D, Vogt B, Burnier M, et al. A new prescription model for regional citrate anticoagulation in therapeutic plasma exchanges. *BMC Nephrol*. 2017;18(1).
22. Stegmayr B, Ptak J, Wikström B, Berlin G, Axelsson CG, Griskevicius A, et al. World apheresis registry 2003-2007 data. *Transfusion and Apheresis Science*. 2008;39(3).
23. Toss F, Edgren G, Berlin G, Stegmayr B, Witt V. Does prophylactic calcium in apheresis cause more harm than good? – Centre heterogeneity within the World Apheresis Association Register prevents firm conclusions. *Vox Sang*. 2018;113(7).
24. Kaplan A, Raut P, Totoe G, Morgan S, Zantek ND. Management of systemic unfractionated heparin anticoagulation during therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher*. 2016;31(6).
25. Zantek ND, Pagano MB, Rollins-Raval MA, Smith RE, Schmidt AE, Crane JE, et al. Hemostasis testing and therapeutic plasma exchange: Results of a practice survey. *J Clin Apher*. 2019;34(1).
26. Abe T, Matsuo H, Abe R, Abe S, Asada H, Ashida A, et al. The Japanese Society for Apheresis clinical practice guideline for therapeutic apheresis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2021;25(6).
27. Reverberi R, Reverberi L. Removal kinetics of therapeutic apheresis. *Blood Transfusion*. 2007;5(3).
28. Stahl K, Bikker R, Seeliger B, Schmidt JJ, Schenk H, Schmidt BMW, et al. Effect of Therapeutic Plasma Exchange on Immunoglobulin Deficiency in Early and Severe Septic Shock. *J Intensive Care Med*. 2021;36(12).
29. Gatta G Et al. ERBP Guideline Development Group on Vascular Access; Gatta G. [Linee guida di pratica clinica sulla cura peri- e post-operatoria



delle fistole e delle protesi arterovenose per emodialisi negli adulti. European Renal Best Practice (ERBP). 2020;3–37(75).

30. Linenberger ML, Price TH. Use of cellular and plasma apheresis in the critically ill patient: Part II: Clinical indications and applications. Vol. 20, Journal of Intensive Care Medicine. 2005.
31. Linenberger ML, Price TH. Use of cellular and plasma apheresis in the critically ill patient: Part 1: Technical and physiological considerations. Vol. 20, Journal of Intensive Care Medicine. 2005.
32. Som S, Deford CC, Kaiser ML, Terrell DR, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, et al. Decreasing frequency of plasma exchange complications in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome, 1996 to 2011 (CME). Transfusion (Paris). 2012;52(12).
33. Couriel D, Weinstein R. Complications of therapeutic plasma exchange: A recent assessment. J Clin Apher. 1994;9(1).
34. Basic-Jukic N, Kes P, Glavas-Boras S, Brunetta B, Bubic-Filipi L, Puretic Z. Complications of therapeutic plasma exchange: Experience with 4857 treatments. Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2005;9(5).
35. Szczeklik W, Wawrzycka K, Włodarczyk A, Segal A, Nowak I, Seczyńska B, et al. Complications in patients treated with plasmapheresis in the intensive care unit. Anaesthesiol Intensive Ther. 2013;45(1).
36. Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of therapeutic plasma exchange: A prospective study of 1,727 procedures. J Clin Apher. 2007;22(5).





CAPÍTULO 14

Hemoperfusión e inmunomodulación

Gustavo Velarde
Alexandra Noboa

Puntos clave

- La hemoperfusión, una técnica de eliminación de solutos, es una herramienta de purificación sanguínea que funciona mediante la adsorción molecular. Se aplica principalmente en casos de sepsis; sin embargo, puede abarcar varios escenarios como pancreatitis, quemaduras, traumatismos, cirugía cardíaca, insuficiencia hepática, rhabdomiolisis e intoxicaciones por drogas.
- La hemoperfusión es más eficaz (con mediadores de alta concentración) y podría contribuir a restaurar la capacidad del monocito para presentar eficazmente el antígeno y producir un nuevo equilibrio entre la inmunidad innata y adaptativa.

RESUMEN

La inmunidad tiene como finalidad controlar y resolver patologías infecciosas y no infecciosas; sin embargo, en algunas situaciones, la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria desencadena un proceso de desregulación inmunológica cíclica que conduce al daño tisular, la disfunción orgánica y la muerte. Esta desregulación constituye un concepto fisiopatológico complejo, pero atractivo para la exploración de nuevas terapias no farmacológicas que podrían convertirse en una herramienta para restaurar la homeostasis inmunitaria.

En la última década, han surgido nuevas hipótesis y se ha perfeccionado la biocompatibilidad de nuevos filtros (p. ej., CytoSorb®, JAFRON HA, SERAPH® 100). Estos avances han permitido destacar la importancia de la hemoperfusión frente a síndromes de alta mortalidad que carecen de opciones terapéuticas una vez cumplidas las recomendaciones de las guías internacionales. De ahí la importancia de esta revisión, que propone considerar una opción de tratamiento adicional.

Expertos como Ronco y Bellomo sugieren que el primer paso hacia el perfeccionamiento de estas técnicas es la profundización en los conceptos fisiopatológicos de los síndromes de liberación de citocinas, así como la definición del tipo, la dosis y la duración de la prescripción para cada terapia sanguínea extracorpórea.

Palabras clave: Inflamación, hemoperfusión, inmunomodulación.



ABSTRACT

The purpose of immunity is to control and resolve infectious and non-infectious pathologies. However, in some situations, the pro-inflammatory and anti-inflammatory response triggers a cyclical immunological dysregulation that leads to tissue damage, organ dysfunction, and death. This dysregulation represents a complex yet promising pathophysiological concept for the exploration of novel non-pharmacological therapies that could become a tool to restore immune homeostasis.

In the last decade, new hypotheses have emerged, and the biocompatibility of new filters (e.g., CytoSorb®, JAFRON HA, SERAPH® 100) has been improved. These developments have highlighted the importance of hemoperfusion for syndromes with high mortality that lack therapeutic options after the recommendations of international guidelines have been met. This underscores the importance of this review, which presents an additional treatment option to consider.

Experts such as Ronco and Bellomo suggest that the first step toward refining these techniques is a deeper understanding of the pathophysiology of cytokine release syndromes, as well as defining the type, dose, and timing for each extracorporeal blood therapy.

Keywords: Inflammation, hemoperfusion, immunomodulation.

INTRODUCCIÓN

Diversas condiciones clínicas en pacientes de cuidados críticos se han correlacionado con una respuesta desregulada del sistema inmunitario (1). Entre ellas destaca la sepsis, en la cual una producción y diseminación incontrolada de mediadores químicos en el torrente sanguíneo puede provocar inestabilidad hemodinámica grave, disfunción orgánica y muerte.

Tras varios ensayos no concluyentes con medicamentos o anticuerpos dirigidos a moléculas específicas (como la Proteína C recombinante humana), las técnicas de purificación sanguínea extracorpórea surgieron con un enfoque diferente (2, 3). Este se basa en el reconocimiento de que las terapias de reemplazo renal continuo son inadecuadas para eliminar cantidades significativas de mediadores inflamatorios, debido a su bajo aclaramiento y a la permeabilidad limitada de sus membranas. En este contexto, surge un tercer mecanismo de eliminación de solutos como herramienta de purificación: la adsorción molecular (4). En el pasado, la eliminación de solutos plasmáticos por adsorción directa estuvo limitada por problemas de hemocompatibilidad asociados con la exposición del plasma a los sorbentes disponibles (p. ej., trombocitopenia, leucopenia). Sin embargo, el desarrollo reciente de resinas microporosas neutras recubiertas con materiales biocompatibles ha renovado el interés en la aplicación de la hemoperfusión (HP) y su potencial en condiciones de desregulación inmunitaria (5).

Considerando el fundamento fisiopatológico de la respuesta inmunitaria desregulada, la hemoperfusión está diseñada para controlar el nivel de mediadores químicos con el objetivo de restaurar la homeostasis. Se busca así



disminuir la alta y persistente mortalidad reportada en las últimas décadas en los síndromes inflamatorios. Por lo tanto, aunque se reconoce la necesidad de profundizar en el conocimiento de las variables clínicas, fisiopatológicas y del propio procedimiento, la hemoperfusión podría contribuir de manera selectiva al manejo de pacientes críticos con choque séptico, intoxicaciones, fallo hepático agudo o rabdomiólisis.

Por todo lo expuesto, esta revisión tiene como objetivo proporcionar información pertinente y actualizada para fundamentar las decisiones sobre a quién, por qué y cómo podría aplicarse la hemoperfusión como una herramienta eficaz en diversos escenarios clínicos.

EQUILIBRIO EN SEPSIS

En la sepsis, por ejemplo, tras la invasión del huésped por bacterias gramnegativas, los fragmentos de lipopolisacáridos (LPS) de la pared bacteriana —también definidos como endotoxinas o patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP)— se diseminan en la circulación. Allí son reconocidos por los receptores CD14 del monocito mediante la unión a la proteína fijadora de LPS. Dicho proceso activa una cascada de señalización que alcanza el nivel citosólico, lo que potencia la expresión del Factor Nuclear kappa B (FN- κ B). Esto, a su vez, produce la liberación de microvesículas por exocitosis y la estimulación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleucina 1 (IL-1) y la IL-6.

Casi simultáneamente, la respuesta del sistema inmunitario conduce a la producción de mediadores antiinflamatorios como la IL-10 (6). El sistema inmunitario orquesta una amplia respuesta que activa las vías inflamatorias para combatir eficazmente la infección (7). Sin embargo, en muchos pacientes, es el propio sistema inmunitario el que causa daño tisular, disfunción mitocondrial y trastornos de la coagulación. Esto resulta en un círculo vicioso de inflamación que puede conducir a la destrucción de órganos y a la muerte (8).

Se entiende que el objetivo del sistema inmunitario es que estas moléculas tengan un efecto autocrino o paracrino, pero no endocrino. Este último ocurre cuando picos de alta concentración en la sangre desorientan la respuesta inmunitaria y alteran el objetivo de su acción (9).

Por tanto, sería lógico diseñar terapias orientadas a mitigar esta respuesta incontrolada y modular el sistema inmunitario con la intención de restaurar la homeostasis.

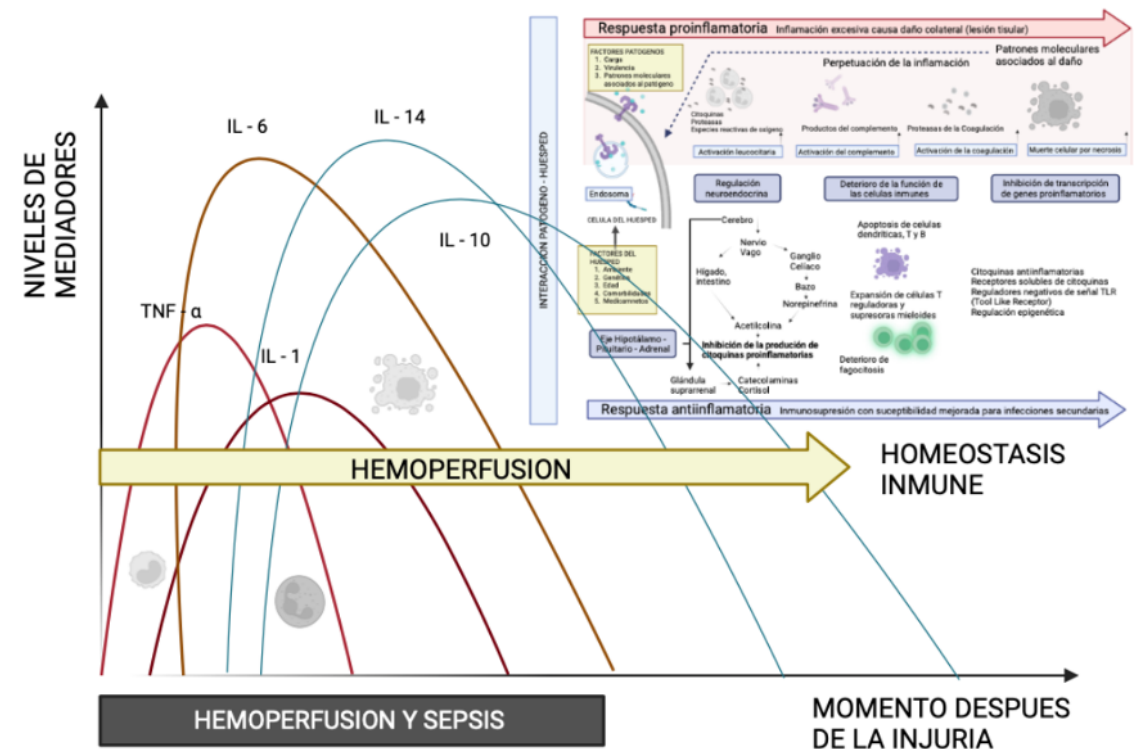


Ilustración 1. Hemoperfusión y sepsis

Figura 1. Utilidad de la hemoperfusión en los síndromes de liberación de citocinas: una aproximación desde la fisiopatología aplicada.

De acuerdo con lo expuesto, las intervenciones extracorpóreas se pueden clasificar de la siguiente manera:

- **Eliminación de patógenos:** Se lleva a cabo mediante aglutinantes o cartuchos de afinidad que retiran los patógenos circulantes (p. ej., el cartucho específico Seraph-100).
- **Eliminación de endotoxinas:** Se utiliza la hemoperfusión con adsorbentes específicos para remover endotoxinas (p. ej., Polimixina B).
- **Eliminación de citocinas:** Se emplea la hemoperfusión con cartuchos o membranas adsorbentes no específicas (p. ej., CytoSorb®, Jafron HA330).
- **Soporte de órganos:** Se aplican técnicas de soporte extracorpóreo, ya sea respiratorio/cardíaco (eliminación de CO₂ u oxigenación por membrana extracorpórea - ECMO) o renal (hemofiltración, hemodiálisis o hemodiafiltración).

Tabla 3 abordaje entre fisiopatología y prescripción de hemoperfusión

PATOGENEMIA	ELIMINACION EXTRACORPOREA DE PATOGENOS
-------------	--



Se refiere a la presencia de un agente infeccioso medible en la sangre.	El Seraph-100 es un hemoadsorbente compuesto por proteoglicanos de heparina/sulfato, lo que le confiere una afinidad pseudoespecífica para eliminar eficazmente varios patógenos (10).
En la sepsis, la patogenia se asocia con peores resultados (11, 12). Además, la carga patógena está directamente relacionada con una mayor morbilidad y mortalidad.	Estudios en animales han demostrado su seguridad, capacidad, amplio espectro y eficacia (10). Asimismo, estudios previos han revelado su utilidad para la eliminación de patógenos y toxinas, demostrando su capacidad para eliminar bacterias multirresistentes, incluidas las resistentes a los carbapenémicos (14) y virus (10, 15).
	Dependiendo del organismo, entre el 30% de los patógenos provienen de una neumonía. Se ha observado que entre el 3% y el 30% de las neumonías resistentes a carbapenémicos se pueden eliminar por adsorción. Del mismo modo, entre el 30% de los adenovirus y el 90% de los citomegalovirus se pueden eliminar por este mecanismo (10).
	Además de los patógenos, varios DAMP también se unen al Seraph-100, como histonas, nucleosomas, la proteína fijadora de heparina, la proteína de alta movilidad del grupo 1 (HMGB1), el lipopolisacárido (LPS) y el factor plaquetario 4 (PF4) (10, 15).
PAMPs	ELIMINACIÓN EXTRACORPÓREA DE PAMPs (Polimixina B)
	Las polimixinas son un grupo de antibióticos polipeptídicos, cíclicos y catiónicos, con propiedades de unión a endotoxinas (17).
Son moléculas derivadas de microorganismos patógenos que pueden desencadenar inflamación y activar el sistema inmune.	Una base de datos japonesa analizada mediante el score de propensiones por emparejamiento demostró un 3 a 7% de reducción de riesgo absoluto de la mortalidad hospitalaria (18)(19).
La endotoxina (es decir, LPS) es el PAMP arquetípico. Consiste en una molécula anfifílica y aniónica, presente en la membrana externa de la pared celular de la mayoría de las bacterias gramnegativas, que es un potente inmunoestimulador en humanos.	Los ensayos clínicos no han tenido el poder estadístico adecuado para este tipo de análisis. Sin embargo, los dos estudios más relevantes hasta el momento son EUPHRATES (20) y ABDOMIX (21), en los cuales no se demostró un beneficio en la supervivencia con la hemoperfusión de Polimixina B. Un supuesto factor de confusión en EUPHRATES fue el uso del ensayo de actividad de endotoxinas (EAA) en un rango de 0,60 a 0,90 como umbral para definir una actividad de endotoxinas alta y, a su vez, para la inclusión de los pacientes en la UCI (22). El ensayo EUPHRATES se limitó a pacientes con choque séptico que tenían niveles de EAA > 0,6.



	No obstante, un nuevo análisis de los datos del ensayo EUPHRATES mostró que, en el grupo de pacientes con niveles de EAA $\geq 0,90$, la mortalidad a los 28 días fue del 26,1% para la hemoperfusión con polimixina B, frente al 36,8% del grupo control (diferencia en el riesgo del 10,7%; <i>odds ratio</i> de 0,52; IC 95%: 0,27-0,99; $p = 0,047$) (23).
	Estos hallazgos impulsaron el diseño de un ensayo en curso en EE. UU. (ClinicalTrials.gov , NCT03901807).
DAMPs	ELIMINACION EXTRACORPÓREA DE DAMPs
Los DAMP tienen funciones fisiológicas definidas; sin embargo, desarrollan funciones adicionales en el espacio extracelular (24).	El Seraph-100 puede eliminar estas sustancias eficazmente. Ober-Masola et al. (26) demostraron una reducción y eficiencia en la eliminación de vehículos proinflamatorios derivados de patógenos (LPS, HMGB1 e histonas/nucleosomas). De manera similar, mediante la unión de las histonas a la heparina, atenúa las respuestas inflamatorias inducidas por NETs.
Los DAMP alertan al huésped de peligros no infecciosos, desencadenando una respuesta inflamatoria también conocida como "estéril". Son moléculas asociadas al peligro o alarminas (27)	Además, Wen-Sheng et al. (15) mostraron que el cartucho JAFRON HA 330 tiene una capacidad significativa de eliminación de DAMPs en pacientes con sepsis.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS PARA LA HEMOPERFUSIÓN Y LA DIÁLISIS POR ADSORCIÓN Y FILTRACIÓN DE PLASMA (PFAD)

Tanto *in vitro* como *in vivo*, estas técnicas son capaces de eliminar cantidades significativas de mediadores inflamatorios y, consecuentemente, reducir su concentración en la sangre (4). Permiten la eliminación de una amplia gama de moléculas fisiopatológicas presentes en condiciones como el choque séptico, entre otras. Dicha eliminación es directamente proporcional a la concentración de las moléculas en la sangre; es decir, a mayor concentración, mayor es la depuración.

La acumulación de estos solutos puede causar daño celular y orgánico, lo que justifica el uso de terapias de purificación sanguínea. Diversos estudios *ex vivo* y en animales han demostrado no solo una eliminación eficaz de toxinas, sino también beneficios clínicos y de supervivencia en algunos modelos animales (28, 29).

Estas consideraciones respaldan varias hipótesis que justifican la utilización de terapias de purificación sanguínea extracorpórea, como la hemoperfusión, en estados sépticos y en síndromes de liberación de citoquinas.



1. La hipótesis de la concentración máxima

La teoría sugiere que las concentraciones de los mediadores pro y antiinflamatorios son fluctuantes, con picos máximos, y es exactamente en estos momentos cuando la terapia no específica (HP) es más eficaz (con mediadores de alta concentración) y podría contribuir a restaurar la capacidad del monocito para presentar eficazmente el antígeno y producir un nuevo equilibrio entre la inmunidad innata y adaptativa (30).

2. La hipótesis de la inmunomodulación umbral

El modelo plantea la hipótesis de que la eliminación de los mediadores de la sangre va acompañada de una interrupción en su llegada y el consecuente daño que producen en varios tejidos y órganos (4).

3. La hipótesis de la administración del mediador (solo aplicable a la hemofiltración de alto volumen)

La teoría sugiere que **los** intercambios de alto volumen de líquidos en HVHF dan como resultado un aumento del flujo linfático con el arrastre concomitante de mediadores al compartimento sanguíneo para su posterior eliminación. A este fenómeno se le ha denominado el «tsunami de hemofiltración» (31).

Aún no está claro si estos paradigmas son ciertos. Tal incertidumbre surge de la limitada comprensión de los mecanismos involucrados en el proceso séptico y en los síndromes de liberación de citoquinas (32).

EVIDENCIA CLÍNICA

Los cartuchos CytoSorb (33, 34) y Jafron HA (35) se han utilizado como terapia de rescate en la sepsis, lo que ha permitido acumular experiencia en términos de técnica y seguridad (36). Pueden usarse como terapia independiente o en combinación con la Terapia de Reemplazo Renal Continuo (TRRC). Sin embargo, es probable que se necesite más investigación sobre los parámetros técnicos (p. ej., flujo sanguíneo, tamaño del cartucho, duración y composición de uso) que definan las características operativas óptimas de dicha tecnología antes de que se diseñen ensayos controlados aleatorios a gran escala. Actualmente, se recomienda el uso de CytoSorb por un máximo de 24 horas, mientras que el de Jafron HA es de 2 a 6 horas, aunque en algunos casos puede extenderse hasta 12 horas cuando se combina con TRRC. Ambos pueden utilizarse con heparina o citrato.

Hasta la fecha, solo un ensayo controlado aleatorio multicéntrico ha comparado la terapia basada en CytoSorb® con la atención convencional (33). En este estudio participaron 100 pacientes con ventilación mecánica por sepsis o shock séptico y síndrome de dificultad respiratoria aguda. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir hemoperfusión con CytoSorb® durante 6 horas al día por un máximo de 7 días consecutivos o para recibir el manejo convencional. El resultado primario fue el cambio en los niveles de interleucina 6 (IL-6) durante los días 1 a 7 del estudio. Aunque el dispositivo CytoSorb® demostró una extracción de IL-6 de entre el 5 % y el 18 %, no hubo diferencias significativas en los niveles de IL-6 entre los dos grupos.



Además, la tasa de mortalidad no ajustada fue numéricamente mayor en el grupo tratado con CytoSorb®. No obstante, tras el ajuste por variables, no hubo diferencias significativas en la mortalidad.

Los cartuchos **Jafron HA** también se han aplicado en el tratamiento de la sepsis (35, 37). En un estudio no aleatorio publicado (38), y entendiendo las limitaciones de su diseño, se incluyeron 24 pacientes (una sesión de hemoperfusión por día durante 3 días) y un grupo control de 20 pacientes. En dicho estudio se reportaron beneficios hemodinámicos, niveles reducidos de IL-8 e IL-6, y efectos positivos sobre la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos y la mortalidad.

Otro estudio aleatorizó a 46 pacientes con lesión pulmonar aguda inducida por sepsis extrapulmonar. En este, el tratamiento diario con hemoperfusión (HP) HAA 330 durante 3 días **se asoció con** disminuciones en el factor de necrosis tumoral y los niveles de IL-1, mejoras en los marcadores de lesión pulmonar y en múltiples resultados clínicos, como la duración de la ventilación mecánica e incluso la mortalidad a los 28 días (39). Un tercer ensayo aleatorio con 30 pacientes demostró que la HP con el mismo cartucho Jafron, administrada una vez al día en combinación con hemofiltración de alto volumen (HVHF), generó **beneficios en** la reducción de la concentración de citoquinas y una mejoría en la fisiología cardiovascular (40).

TRATAMIENTO

La hemoperfusión (HP) podría aplicarse en algunos entornos clínicos como tratamiento complementario a las terapias convencionales o como terapia de rescate.

Principalmente, se ha utilizado en casos de sepsis; sin embargo, sus indicaciones ahora abarcan un amplio espectro clínico. Este incluye condiciones asociadas con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica grave, como pancreatitis, quemaduras, traumatismos, cirugía cardíaca, insuficiencia hepática, rabdomiólisis e intoxicaciones por drogas.

Tabla 4. Indicaciones, dosis y prescripción propuestas de 4 dispositivos de hemoperfusión

Dispositivo de hemoperfusión	Indicaciones	Dosis	Prescripción
CytoSorb®	Terapia adyuvante para sepsis, estados inflamatorios desregulados, insuficiencia hepática, rabdomiólisis e intoxicaciones.	- Enfoque independiente: 150–700 ml/min - Asociación con TRR: 150–300 ml/min	Sesión: 24 h Hasta 7 sesiones consecutivas.



HA330/380	Terapia adyuvante para sepsis, estados inflamatorios desregulados, lesión pulmonar aguda e intoxicaciones.	- Enfoque independiente: 100–200 ml/min - Asociación con hemofiltración de alto volumen o TRR: 150–300 ml/min - Asociado con CEC: 200–300 ml/min	Sesión: 2–3 h 3 días consecutivos
Polimixina B	Terapia adyuvante para shock séptico por gramnegativos: Con actividad de endotoxina entre 0,6 y 0,89 y puntuación SOFA comprendida entre 6-8.	- Pacientes adultos: PMX-20R - Flujo sanguíneo: 100 ml/min - Anticoagulación: Heparina 3.000 U en bolo y 20 U/kg/h	Sesión: 2 h, ampliable a 24 h 1 sesión/día durante 2 días
Seraph 100®	Terapia adyuvante para bacteriemia, viremia, toxemia y fungemia.	- Sólo pacientes adultos: - Flujo sanguíneo: 400 ml/min (capacidad del cartucho: 50-500 ml/min) - Anticoagulación: Bolo de heparina y administración continua monitorizada	Sesión: 4 h (adaptado a los caudales sanguíneos). Criterios de repetición del tratamiento aún no evaluados.

Abreviaturas:

- **CEC:** Circulación extracorpórea
- **TRR:** Terapia de reemplazo renal

Referencia: Ronco y Bellomo (41)

Hemoperfusión: Características y Principios

La máxima adsorción se logra cuando se alcanza el equilibrio; es decir, cuando la concentración del soluto marcador en la salida del dispositivo es igual a la concentración en la entrada.

Este principio de conservación de masa puede expresarse con la siguiente fórmula, que muestra que la cantidad inicial de soluto en la sangre es igual a la cantidad final que queda en la sangre más la cantidad que fue adsorbida por el cartucho:

$$C_{bi} \times V_b = C_{bf} \times V_b + (C_s \times S)$$

Donde las variables representan:

- **C_{bi}** : Concentración inicial del soluto.
- **V_b** : Volumen total del fluido (sangre).
- **C_{bf}** : Concentración final del soluto.
- **C_s** : Concentración del soluto en el adsorbente (adsorbato).



- **S:** Masa total del sorbente disponible.

Durante el uso clínico, la cinética de adsorción depende del flujo sanguíneo extracorpóreo y de la concentración inicial de la molécula. Estos factores pueden resultar en una saturación más temprana del dispositivo o en una eficiencia prolongada de la unidad de hemoperfusión.

¿Cuándo considerar la hemoperfusión?

Intoxicaciones

- **Organofosforados:** Un metaanálisis realizado por Zhuan'e Yao et al. (hasta 2023) documentó que la evidencia actual sugiere que la combinación de plasmaféresis con hemoperfusión puede reducir la mortalidad en pacientes con intoxicación por organofosforados. Además, podría acortar el tiempo de recuperación de la actividad de la colinesterasa, disminuir la duración del coma y la estancia hospitalaria, y reducir los niveles de IL-6, TNF- α y PCR. No obstante, los autores concluyen que aún se necesitan ensayos controlados aleatorios doble ciego de alta calidad para confirmar estos hallazgos.
- **Paraquat:** Un metaanálisis de Nastaran Eizadi-Mood et al. informó que la mortalidad fue menor en el grupo tratado con hemoperfusión (HP) en comparación con aquellos que recibieron solo terapia convencional; además, la adición de otros tratamientos a la HP redujo la mortalidad más que la HP por sí sola. Sin embargo, estos resultados no se pudieron replicar en otro metaanálisis de Tian Yingping et al., donde se informó que la HP combinada con hemofiltración venovenosa continua (CVVH) puede reducir la mortalidad a corto plazo y la incidencia de insuficiencia circulatoria, prolongando el tiempo de supervivencia. A pesar de esto, no logró mejorar el pronóstico a largo plazo de los pacientes.

Durante la última década, los dispositivos de hemoperfusión más utilizados para estas intoxicaciones han sido los cartuchos comerciales CytoSorb® o los de la serie HA de Jafron Biomedical, los cuales presentan tasas de extracción del 20 % al 90 % (42).

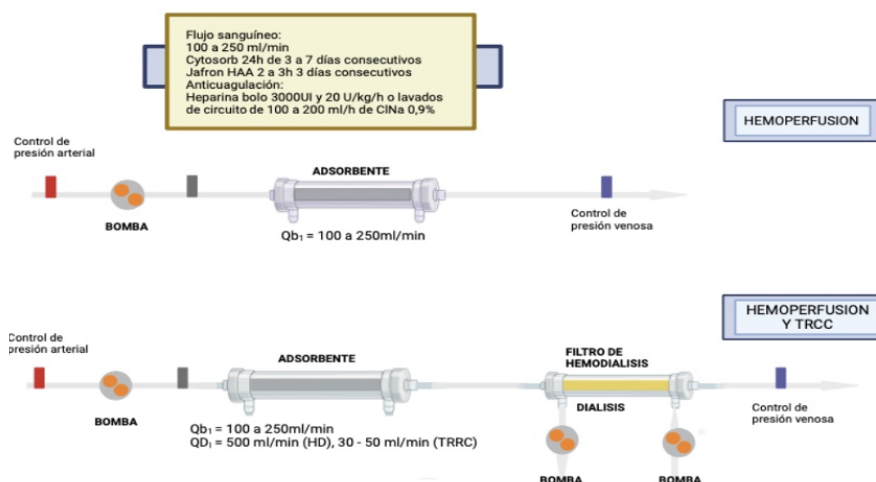


Ilustración 2. Prescripción de la hemoperfusión



Esta ilustración compara las indicaciones y configuraciones de la hemoperfusión, tanto en su modalidad independiente como en combinación con la Terapia de Reemplazo Continuo (TRC). Se detallan gráficamente los componentes de cada sistema (controles, bombas, adsorbentes) y se describen las pautas de anticoagulación recomendadas para cada modalidad.

CONCLUSIONES

- La hemoperfusión es una técnica de depuración sanguínea que elimina mediadores pro y antiinflamatorios, patógenos (virales o bacterianos) y moléculas asociadas a patógenos (PAMP) y a daño tisular (DAMP).
- El ensayo de actividad de endotoxinas, con valores entre 0.60 y 0.89, parece ser una herramienta útil para identificar a los pacientes con shock séptico que más se benefician de esta terapia.
- Además de su capacidad para eliminar mediadores, toxinas y patógenos, la hemoperfusión podría contribuir a restaurar la función de los monocitos para una presentación antigénica eficaz, promoviendo así un nuevo equilibrio entre la inmunidad innata y la adaptativa.
- Se considera una técnica segura que podría aplicarse en determinados entornos clínicos como tratamiento complementario a las terapias convencionales o como terapia de rescate.
- Finalmente, la hemoperfusión es una técnica relativamente nueva y poco extendida. A medida que su uso se generalice, se obtendrán más datos y evidencia científica que permitirán, a futuro, extender su aplicación a otras áreas críticas como la unidad de cuidados intensivos, las urgencias y el quirófano.

REFERENCIAS

1. Pfortmueller CA, Meisel C, Fux M, Schefold JC. Assessment of immune organ dysfunction in critical illness: utility of innate immune response markers. *Intensive Care Med Exp* . 2017;5(1).
2. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Gluud C, Lathyris D, Anand V. Human recombinant protein C for severe sepsis and septic shock in adult and paediatric patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2018(12).
3. Vignon P, Laterre PF, Daix T, François B. New Agents in Development for Sepsis: Any Reason for Hope? *Drugs* [Internet]. 2020;80(17):1751–61. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01402-z>
4. Ronco C, Samoni S, Bellomo R. Hemoperfusion and Immunomodulation. *Contrib Nephrol*. 2023;200:142–8.
5. Clark WR, Ferrari F, La Manna G, Ronco C. Extracorporeal Sorbent Technologies: Basic Concepts and Clinical Application. *Contrib Nephrol*. 2017;190:43–57.
6. Lewis AJ, Billiar TR, Rosengart MR. Biology and Metabolism of Sepsis: Innate Immunity, Bioenergetics, and Autophagy. *Surg Infect (Larchmt)*. 2016;17(3):286–93.



7. Darden DB, Kelly LS, Fenner BP, Moldawer LL, Mohr AM, Efron PA. Dysregulated immunity and immunotherapy after sepsis. *J Clin Med*. 2021;10(8).
8. Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2018;14(7):417–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-018-0005-7>
9. Ronco C, Kellum JA, Bellomo R, House AA. Potential interventions in sepsis-related acute kidney injury. Vol. 3, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008. p. 531–44.
10. Seffer MT, Cottam D, Forni LG, Kielstein JT. Heparin 2.0: A New Approach to the Infection Crisis. *Blood Purif*. 2021;50(1):28–34.
11. Panday RSN, Lammers EMJ, Alam N, Nanayakkara PWB. An overview of positive cultures and clinical outcomes in septic patients: A sub-analysis of the Prehospital Antibiotics Against Sepsis (PHANTASi) trial. *Crit Care*. 2019;23(1):1–9.
12. Mellhammar L, Kahn F, Whitlow C, Kander T, Christensson B, Linder A. Bacteremic sepsis leads to higher mortality when adjusting for confounders with propensity score matching. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86346-4>
13. Mattsby-Baltzer I, Bergström T, McCrea K, Ward R, Adolfsson L, Larm O. Affinity apheresis for treatment of bacteremia caused by *Staphylococcus Faureus* and/or methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). *J Microbiol Biotechnol*. 2011;21(6):659–64.
14. Mccrea K, Ward R, Larosa SP. Removal of carbapenem-Resistant enterobacteriaceae (CRE) from Blood by heparin-Functional hemoperfusion media. *PLoS One*. 2014;9(12):6–11.
15. Ronco C, Chawla L, Husain-Syed F, Kellum JA. Rationale for sequential extracorporeal therapy (SET) in sepsis. *Crit Care* [Internet]. 2023;27(1):1–15. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04310-2>
16. Gerlach H, Brunkhorst FM, Weigand M. 9th International Congress “Sepsis and Multiorgan Dysfunction.” *Infection*. 2019;47:1–67.
17. Anspach FB. Endotoxin removal by affinity sorbents. *J Biochem Biophys Methods*. 2001;49(1–3):665–81.
18. Fujimori K, Tarasawa K, Fushimi K. Effects of Polymyxin B Hemoperfusion on Septic Shock Patients Requiring Noradrenaline: Analysis of a Nationwide Administrative Database in Japan. *Blood Purif*. 2021;50(5):560–5.
19. Li X, Liu C, Mao Z, Qi S, Song R, Zhou F. Effectiveness of polymyxin B-immobilized hemoperfusion against sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* [Internet]. 2021;63:187–95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.09.007>



20. Payen DM, Guilhot J, Launey Y, Lukaszewicz AC, Kaaki M, Veber B, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med.* 2015;41(6):975–84.
21. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, Foster DM, Klein DJ, Marshall JC, et al. Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients with Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. Vol. 320, *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2018. p. 1455–63.
22. Marshall JC, Foster D, Vincent JL, Cook DJ, Cohen J, Dellinger RP, et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: Results of the MEDIC study. *J Infect Dis.* 2004;190(3):527–34.
23. Klein DJ, Foster D, Walker PM, Bagshaw SM, Mekonnen H, Antonelli M. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med [Internet].* 2018;44(12):2205–12. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5463-7>
24. Vénéreau E, Ceriotti C, Bianchi ME. DAMPs from cell death to new life. *Front Immunol.* 2015;6(AUG):1–11.
25. Ebeyer-Masotta M, Eichhorn T, Weiss R, Semak V, Lauková L, Fischer MB, et al. Heparin-Functionalized Adsorbents Eliminate Central Effectors of Immunothrombosis, including Platelet Factor 4, High-Mobility Group Box 1 Protein and Histones. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3).
26. Hogwood J, Pitchford S, Mulloy B, Page C, Gray E. Heparin and non-Anticoagulant heparin attenuate histone-induced inflammatory responses in whole blood. *PLoS One [Internet].* 2020;15(5):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0233644>
27. Mollen KP, Anand RJ, Tsung A, Prince JM, Levy RM, Billiar TR. Emerging paradigm: Toll-like receptor 4 - Sentinel for the detection of tissue damage. *Shock.* 2006;26(5):430–7.
28. Feri M. “In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices”: a misleading article for clinical practice? *Intensive Care Med Exp.* 2019;7(1).
29. Cole L, Bellomo R, Davenport P, Tipping P, Uchino S, Tetta C, et al. The effect of coupled haemofiltration and adsorption on inflammatory cytokines in an ex vivo model. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(11):1950–6.
30. Ronco C, Tetta C, Mariano F, Wratten M Lou, Bonello M, Bordoni V, et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: The peak concentration hypothesis. *Artif Organs.* 2003;27(9):792–801.
31. Di Carlo J V., Alexander SR. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: The mediator delivery hypothesis. *Int J Artif Organs.* 2005;28(8):777–86.



32. Martin-Loeches I, Nunnally ME, Hellman J, Lat I, Martin GS, Jog S, et al. Surviving Sepsis Campaign: Research Opportunities for Infection and Blood Purification Therapies. *Crit Care Explor.* 2021;3(9):E0511.
33. Schädler D, Pausch C, Heise D, Meier-Hellmann A, Brederlau J, Weiler N, et al. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoabsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial. *PLoS One.* 2017;12(10):1–19.
34. Rampino T, Gregorini M, Perotti L, Ferrari F, Pattonieri EF, Grignano MA, et al. Hemoperfusion with CytoSorb as Adjuvant Therapy in Critically Ill Patients with SARS-CoV2 Pneumonia. *Blood Purif.* 2021;50(4–5):566–71.
35. Sazonov V, Abylkassov R, Tobylbayeva Z, Saparov A, Mironova O, Poddighe D. Case Series: Efficacy and Safety of Hemoabsorption With HA-330 Adsorber in Septic Pediatric Patients With Cancer. *Front Pediatr.* 2021;9(June).
36. Pomarè Montin D, Ankawi G, Lorenzin A, Neri M, Caprara C, Ronco C. Biocompatibility and Cytotoxic Evaluation of New Sorbent Cartridges for Blood Hemoperfusion. *Blood Purif.* 2018;46(3):187–95.
37. Esmaeili Vardanjani A, Ronco C, Rafiei H, Golitaleb M, Pishvaei MH, Mohammadi M. Early Hemoperfusion for Cytokine Removal May Contribute to Prevention of Intubation in Patients Infected with COVID-19. *Blood Purif.* 2021;50(2):257–60.
38. Huang Z, Wang SR, Su W, Liu JY. Removal of humoral mediators and the effect on the survival of septic patients by hemoperfusion with neutral microporous resin column. *Ther Apher Dial.* 2010;14(6):596–602.
39. Huang Z, Wang SR, Yang ZL, Liu JY. Effect on extrapulmonary sepsis-induced acute lung injury by hemoperfusion with neutral microporous resin column. *Ther Apher Dial.* 2013;17(4):454–61.
40. Chu L, Li G, Yu Y, Bao X, Wei H, Hu M. Clinical effects of hemoperfusion combined with pulse high-volume hemofiltration on septic shock. *Med (United States).* 2020;99(9):1–5.
41. Bidar F, Abrard S, Lamblin A, Rimmelé T. Hemoperfusion: Indications, Dose, Prescription. *Contrib Nephrol.* 2023;200(Table 1):88–97.
42. Yao Z, Wang P, Fu Q, Song Q, Wang W, Liu A, et al. Efficacy and Safety of Plasma Exchange Combined with Hemoperfusion in the Treatment of Organophosphorus Poisoning: A Meta-Analysis. *Blood Purif [Internet].* 2023 Jul 18;52(6):578–90. Available from: <https://doi.org/10.1159/000530117>



CAPÍTULO 15

Glucocorticoides como agentes de inmunomodulación o inmunosupresión en el paciente crítico

Mario Montalvo

Yanira Montalvo

Cristian Montalvo

Sol Montalvo

Puntos clave:

- Los glucocorticoides son efectivos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, pero su uso prolongado y a altas dosis conlleva riesgos significativos por su vinculación a diversos efectos adversos y complicaciones.
- La respuesta a los glucocorticoides implica múltiples mecanismos mediado por el receptor de glucocorticoides, por lo tanto, desarrollar ligandos selectivos y específicos que disminuyan el riesgo de efectos adversos y complicaciones enfrenta grandes desafíos.
- La administración específica de glucocorticoides para ciertos tipos celulares en momentos precisos durante enfermedades inflamatorias podría ser una estrategia para minimizar los efectos adversos
- La elección del glucocorticoide y su modo de administración deben basarse en la situación clínica individual, considerando cuidadosamente el equilibrio entre los beneficios y los riesgos
- El uso de glucocorticoides en sepsis debe ser evaluado, considerando el riesgo/beneficio en cada paciente. Su utilización puede ser más beneficiosa en casos de respuesta inflamatoria exagerada.
- Los glucocorticoides dados sus efectos inmunomoduladores se consideran una terapia prometedora en el SDRA, sin embargo los efectos clínicos siguen causando controversia debido a los diferentes fenotipos que se expresan en esta patología.

RESUMEN

Los glucocorticoides son hormonas secretadas por el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en respuesta al estrés. Estas permiten al ser humano mantener la homeostasis y regulan la secreción de quimioquinas y citocinas inflamatorias, confiriéndoles propiedades inmunomoduladoras e inmunosupresoras. Por esta razón, se han utilizado desde hace décadas para tratar diversas enfermedades autoinmunes y condiciones inflamatorias, como lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, alergias, asma, sepsis y síndrome de distrés respiratorio agudo, entre otras. Desafortunadamente, su utilidad se ve limitada por sus efectos adversos, sobre todo con dosis altas y tratamientos prolongados.



En este contexto, es indispensable un conocimiento cabal de los mecanismos moleculares, fisiológicos y farmacológicos de estas hormonas para optimizar su manejo y reducir al máximo sus efectos secundarios, factores que determinan el éxito en el tratamiento de las patologías que ameritan su uso. Para cumplir este objetivo, en el presente capítulo se revisan los mecanismos mencionados y se ofrece una visión de las implicaciones clínicas en distintas patologías del paciente crítico, así como las perspectivas futuras con la aparición de nuevos corticoides sintéticos.

Palabras clave: glucocorticoides, inmunomoduladores, inmunosupresores.

ABSTRACT

Glucocorticoids are hormones secreted by the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to stress. They enable the human body to maintain homeostasis and regulate the secretion of inflammatory chemokines and cytokines, which confers immunomodulatory and immunosuppressive properties. For this reason, they have been used for decades to treat various autoimmune diseases and inflammatory conditions, such as systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, allergies, asthma, sepsis, and acute respiratory distress syndrome, among others. Unfortunately, their usefulness is limited by significant adverse effects, especially at high doses and during prolonged courses of treatment.

In this context, a thorough knowledge of the molecular, physiological, and pharmacological mechanisms of these hormones is essential to optimize their management and minimize their side effects—key factors that determine success in treating pathologies that warrant their use. To meet this objective, this chapter reviews the aforementioned mechanisms and provides an overview of the clinical implications in various pathologies of the critically ill patient, as well as future perspectives related to the emergence of new synthetic corticosteroids.

Keywords: glucocorticoids, immunomodulators, immunosuppressants.

INTRODUCCIÓN

Los glucocorticoides son hormonas liberadas a la circulación por el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal como respuesta al estrés. Su función principal es permitir al ser humano adaptarse al entorno mediante la regulación de los ritmos circadianos conductuales; como parte de este ciclo, la producción de cortisol es mayor durante la mañana y alcanza su nivel más bajo al anochecer (1-3).

Fisiológicamente, las glándulas suprarrenales de un individuo sano secretan alrededor de 20 mg/día de cortisol. Este ritmo de secreción circadiano es fundamental, ya que permite regular la secreción de quimiocinas y citocinas inflamatorias para restaurar la homeostasis. En individuos sometidos a estrés severo (p. ej., pacientes sépticos, traumatizados o quirúrgicos), la producción de cortisol puede aumentar hasta 300 mg/día (3-5).

Desde hace décadas, los glucocorticoides se han utilizado para tratar una amplia gama de condiciones. Entre ellas se incluyen trastornos autoinmunes



(lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple), enfermedades alérgicas e inflamatorias (asma, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria aguda) y la supresión del rechazo de trasplantes. Incluso, su uso demostró ser beneficioso en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (3,6-8).

Los glucocorticoides actúan mediante mecanismos genómicos y no genómicos. La vía genómica implica la unión del fármaco a receptores citoplasmáticos; este complejo se trasloca luego al interior del núcleo celular, donde modifica la expresión genética para aumentar la síntesis de proteínas antiinflamatorias y suprimir mediadores proinflamatorios. Por su parte, la vía no genómica es de acción rápida e independiente de la transcripción génica, operando a través de interacciones con membranas celulares. Un ejemplo de ello es la inhibición de la fosfolipasa A2, que reduce la producción de ácido araquidónico. La combinación de ambas vías explica los potentes efectos antiinflamatorios e inmunosupresores de los corticosteroides y justifica su amplio uso clínico (8).

A pesar de que se han documentado ampliamente los beneficios terapéuticos de los glucocorticoides, su utilidad clínica se ve limitada por significativos efectos adversos, asociados principalmente al uso de dosis altas y a tratamientos prolongados. Entre estas complicaciones se incluyen osteoporosis, atrofia cutánea, diabetes, obesidad abdominal, glaucoma, cataratas, necrosis avascular, retraso del crecimiento, hipertensión arterial y resistencia a los corticoides, entre otras (8-10).

El objetivo de este capítulo es describir y analizar los mecanismos moleculares y las acciones fisiológicas y farmacológicas de los glucocorticoides, con el fin de optimizar su manejo clínico. Para ello, se revisa la estructura del receptor de glucocorticoides, sus vías de señalización y mecanismos de acción. Además, se abordan sus implicaciones clínicas en patologías específicas y se concluye con las perspectivas futuras de estas terapias inmunomoduladoras.

MECANISMOS MOLECULARES FISIOLÓGICOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Receptor de glucocorticoides

El receptor de glucocorticoides (GR) juega un rol crucial como mediador de las acciones fisiológicas y farmacológicas de los glucocorticoides. Perteneciente a la familia de receptores nucleares de factores de transcripción activados por ligandos y presenta una estructura modular con tres dominios funcionales distintos:

El primer dominio, conocido como dominio de transactivación N-terminal (NTD), abarca los aminoácidos 1 a 420 del receptor de glucocorticoides. Este dominio exhibe una alta variabilidad entre los receptores nucleares y contiene una función de activación de la transcripción (AF1), que activa genes diana de forma independiente al ligando y sirve como el principal sitio para las modificaciones postraduccionales.



El segundo dominio de unión al ADN central (DBD) es el más conservado entre todas las proteínas del receptor nuclear. Este dominio tiene dos puertos de unión de zinc que son responsables de unirse a secuencias específicas de ADN llamadas elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE).

El tercer dominio es el dominio de unión a ligando C-terminal (LBD). Este alberga el bolsillo de unión al ligando hidrofóbico formado por 12 hélices alfa y 4 hojas beta. Dentro de la región carboxiterminal se localiza un segundo dominio de activación de la transcripción (AF2) y secuencias esenciales para las interacciones correguladoras dependientes del ligando.

Se han identificado dos señales de localización nuclear dentro del LBD y en la región de bisagra DBD, respectivamente. Estas señales son fundamentales para la adecuada localización y función del receptor en el núcleo celular (8). (Ver Figura N° 1).

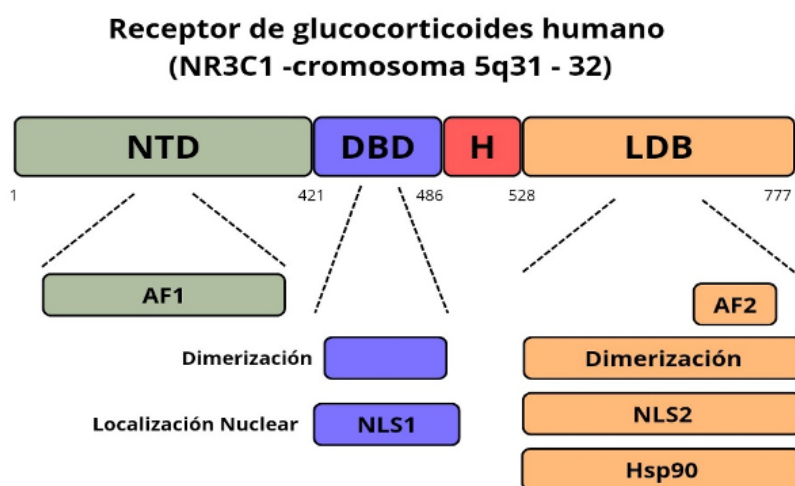


Figura 1. estructura del receptor de glucocorticoides

Adaptado de: Zhang, J.; Ge, P.; Liu, J.; Luo, Y.; Guo, H.; Zhang, G.; Xu, C.; Chen, H. Glucocorticoid Treatment in Acute Respiratory Distress Syndrome: An Overview on Mechanistic Insights and Clinical Benefit. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 12138. <https://doi.org/10.3390/ijms241512138>

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN

Los efectos de los glucocorticoides se manifiestan a través de dos rutas de señalización:

- Vía genómica
- Vía no genómica

VÍA DE SEÑALIZACIÓN GENÓMICA

Las acciones genómicas son mediadas por el receptor de glucocorticoides (GR). En ausencia de hormona, el GR forma parte de un complejo multiproteico en el citoplasma junto con chaperonas (hsp90, hsp70 y p23) e inmunofilinas (FKBP51 y FKBP52) (11), manteniendo al GR en una conformación propicia



para la unión de ligandos de alta afinidad. Cuando el GR se une al ligando, experimenta un cambio conformacional que resulta en la disociación del complejo, permitiendo su rápida translocación al núcleo a través de los poros nucleares. Dentro del núcleo, el GR se une directamente a elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE), estimulando así la expresión génica (8).

La unión del GR al GRE provoca cambios conformacionales y el reclutamiento coordinado de complejos correguladores y remodeladores de cromatina, influyendo en la actividad de la ARN polimerasa II y regulando tanto la transcripción como la represión génica. Se ha identificado un GRE negativo (nGRE) que media la represión dependiente de glucocorticoides, reclutando correpresores (NCoR1 y SMRT) y histonas desacetilasas (8, 12). La expresión génica inducida por glucocorticoides exhibe especificidad celular, y la ocupación de los GRE varía entre tejidos debido a diferencias en el entorno de la cromatina (8, 13, 14).

La mayoría de los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides parecen ser el resultado de un importante mecanismo regulador negativo llamado transrepresión. Este se logra mediante la interacción del GR unido al ligando con factores de transcripción como el factor nuclear KB (NF- κ B) y la proteína activadora 1 (AP1), afectando la activación transcripcional de estos factores (8, 15, 16).

La expresión génica inducida por glucocorticoides suele ser específica del tipo de célula y **solo** una pequeña proporción de genes se activa comúnmente entre diferentes tejidos. La regulación transcripcional por GR también se ve influenciada por la metilación del ADN y estructuras de cromatina de orden superior, como bucles de cromatina de largo alcance (8, 17).

El reclutamiento de coactivadores por parte del GR modula las modificaciones postraduccionales de las histonas (acetilación y metilación), alterando la estructura de la cromatina y facilitando la unión de factores de transcripción y la ARN polimerasa en el promotor del gen diana. La identificación de numerosos correguladores, como las proteínas de la familia SRC (proteínas no receptores con actividad de tirosina cinasa), el complejo mediador SWI/SNF, NCoR1 y SMRT, ha ampliado la comprensión de la transactivación del GR (8, 18-21). (Ver Figura N° 2).

VÍA DE SEÑALIZACIÓN NO GENÓMICA

Es mediada por las interacciones con los receptores de glucocorticoides citosólicos o los receptores de glucocorticoides unidos a la membrana; no requiere síntesis de proteínas y está mediada por la actividad de varias quinasas como la fosoinositido 3-quinasa, AKT y la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK). Los efectos de la señalización no genómica pueden presentarse entre segundos y minutos luego de la activación de los receptores de glucocorticoides (8, 22, 23).

La activación del receptor de glucocorticoides también da lugar a la liberación de proteínas accesorias que participan en cascadas de señalización secundaria que llevan a la inhibición de la fosfolipasa A2; fosforilan la anexina 1, bloqueando la producción de ácido araquidónico; y, en los timocitos, al



actuar sobre las mitocondrias, regulan la apoptosis celular (8, 22). (Ver Figura N° 2).

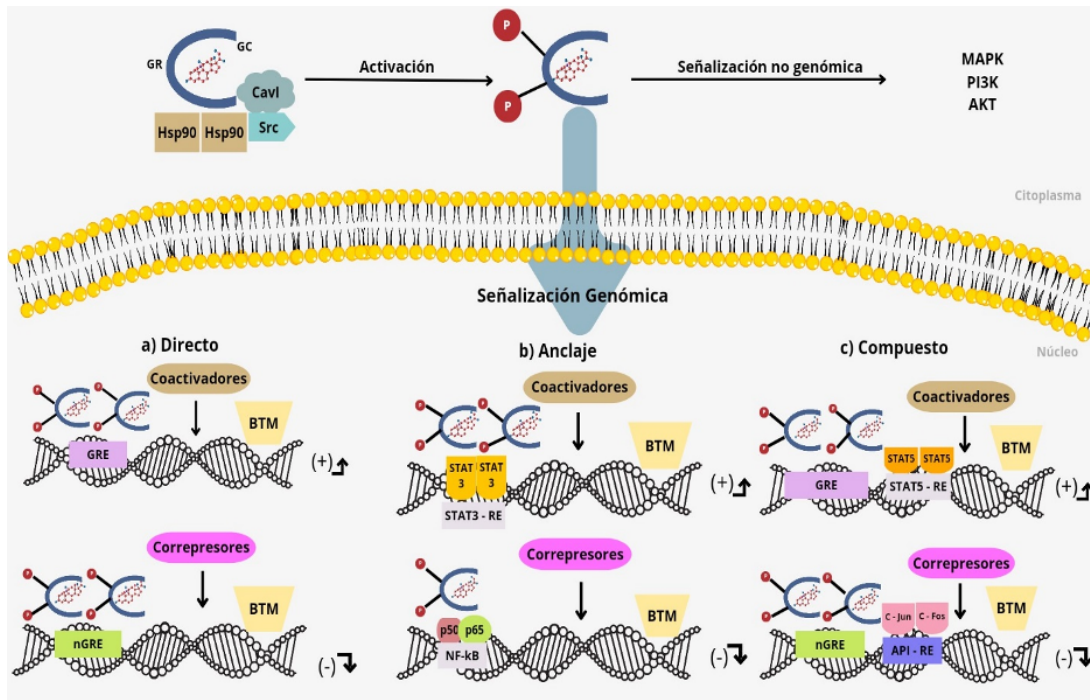


Figura 2. Vías de señalización de los glucocorticoides.

Adaptado de: Zhang, J.; Ge, P.; Liu, J.; Luo, Y.; Guo, H.; Zhang, G.; Xu, C.; Chen, H. Glucocorticoid Treatment in Acute Respiratory Distress Syndrome: An Overview on Mechanistic Insights and Clinical Benefit. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 12138. <https://doi.org/10.3390/ijms241512138>

Mecanismos de acción

Los glucocorticoides ejercen sus efectos antiinflamatorios a través de varios mecanismos: 1) la supresión de la expresión de genes proinflamatorios; 2) la inducción de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) fosfatasa 1 (MKP-1); 3) la activación de la anexina I, y 4) la supresión de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) para inhibir la producción de prostaglandinas (3, 24, 25).

1. Supresión de la expresión de genes proinflamatorios

La investigación actual sobre los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides se enfoca en la inhibición de la transcripción de la proteína activadora 1 (AP-1) y del factor nuclear kappa B (NF-κB). Los glucocorticoides suprimen la expresión de estos factores de transcripción al unirse a la subunidad Jun de AP-1 y al componente p65 de NF-κB, lo que resulta en una reducción de la inflamación, fenómeno conocido como «transrepresión» (3, 26, 27).

AP-1, ya sea en su forma homodimérica o heterodimérica, desempeña un papel clave como mediador en la respuesta inflamatoria. La familia NF-κB, compuesta por NF-κB1 (p50/p105), NF-κB2 (p50/p100), RelA (p65), RelB y c-Rel, también participa en la iniciación y amplificación de señales proinflamatorias. El complejo NF-κB y las proteínas inhibidoras IκB suelen mantenerse no covalentemente en el citoplasma. Cuando ocurre una



señalización proinflamatoria, se activa la quinasa I κ B (IKK), lo que desencadena la fosforilación de NF- κ B/I κ B α y la degradación de NF- κ B. Estos procesos resultan en la liberación y translocación de NF- κ B al núcleo, donde se une a su elemento de respuesta y controla la producción de mediadores proinflamatorios (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 y MCP-1) que se liberan en la sangre (3, 28).

Factores adicionales, como la T-box expresada en células T (T-bet), el factor regulador de interferón 3 (IRF3) y GATA3, que contribuyen a la respuesta inflamatoria, pueden modificar su actividad transcripcional en presencia de glucocorticoides. Sin embargo, aún son necesarios estudios de todo el genoma para determinar sus mecanismos de acción (3, 29-34). (Ver figura 3).

2. Inducción de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) fosfatasa 1 (MKP-1)

La familia de las MAPKs —que incluye proteínas como la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK1/2), la quinasa c-Jun N-terminal (JNK) y MAPK p38— está compuesta por proteínas de serina/treonina que participan en la transducción de señales que regulan la inflamación (3, 35). Estas quinasas también intervienen positivamente en la estabilidad de múltiples ARNm proinflamatorios, como los de la interleucina 6 (IL-6), la interleucina 8 (IL-8), la COX-2 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), entre otros (3, 36-38).

Los glucocorticoides desactivan la señalización de MAPK p38, lo que constituye una intervención selectiva para reducir la inflamación neutrofílica. Además, inhiben otros miembros de la familia de proteínas MAPK, como JNK y ERK1/2, al inducir la desfosforilación de MKP-1 (3, 25, 39). (Ver figura 3).

3. Activación de la anexina I

La anexina I, o lipocortina-1, es una proteína antiinflamatoria que se une e inhibe la actividad de la fosfolipasa A2 citosólica (cPLA2) [3, 40, 41]. La cPLA2 hidroliza los fosfolípidos celulares y libera ácido araquidónico y lisofosfolípidos, los cuales sirven como sustratos precursores para la producción del factor activador de plaquetas (PAF) y de eicosanoides que ejercen una actividad proinflamatoria (3).

Los glucocorticoides inducen la producción de anexina I, la cual se encarga de inhibir a la fosfolipasa citosólica. Esta acción bloquea la producción de ácido araquidónico y sus eicosanoides, lo que disminuye la respuesta inflamatoria (3, 42, 43). (Ver figura 3).

4. Supresión de la ciclooxigenasa 2 (COX-2)

La ciclooxigenasa 2 (COX-2) desempeña un papel fundamental en la respuesta inflamatoria, y la supresión de este gen puede reducir significativamente la gravedad de dicha respuesta (3, 44). La expresión de COX-2 está parcialmente regulada por el factor nuclear κ B (NF- κ B) y es inhibida por citoquinas antiinflamatorias como los factores de crecimiento transformantes, la interleucina 4 (IL-4) y la IL-10 (3). Los glucocorticoides inhiben la producción



de prostaglandinas mediante la desactivación **dosis-dependiente** de la COX-2 (3, 45). (Ver figura 3).

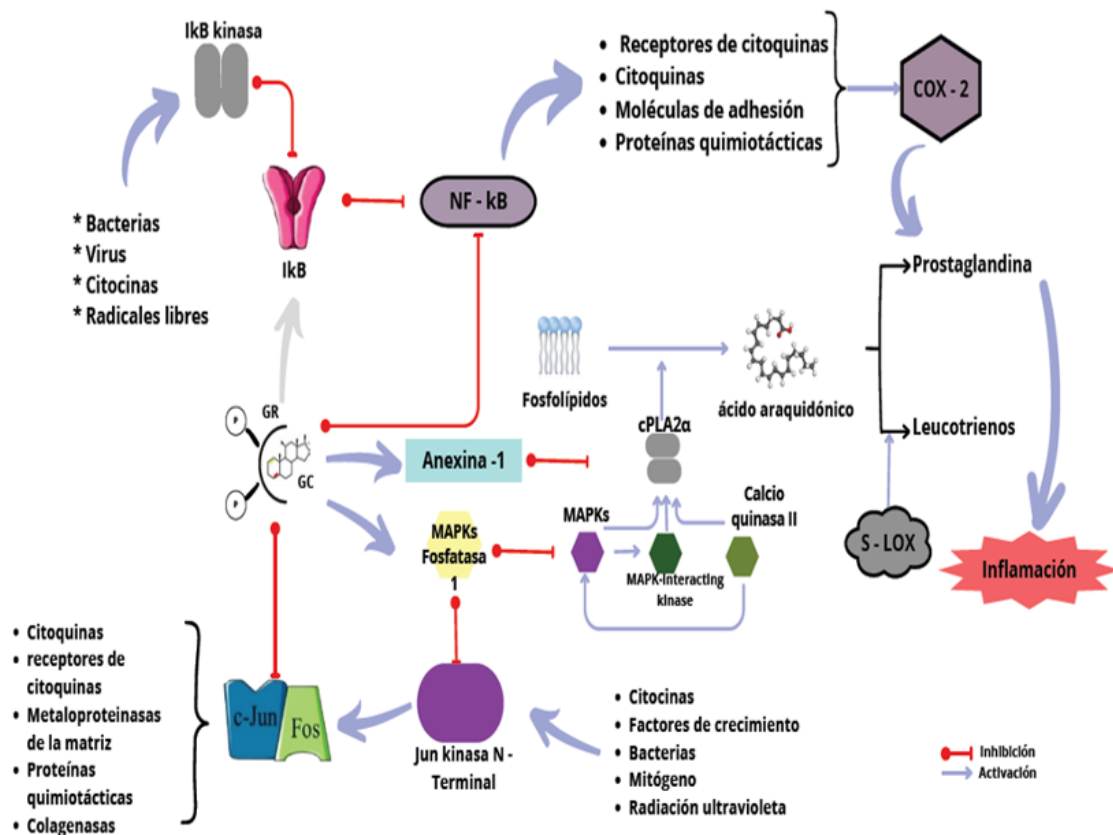


Figura 3. Mecanismos de acción de los glucocorticoides

Adaptado de: Zhang, J.; Ge, P.; Liu, J.; Luo, Y.; Guo, H.; Zhang, G.; Xu, C.; Chen, H. Glucocorticoid Treatment in Acute Respiratory Distress Syndrome: An Overview on Mechanistic Insights and Clinical Benefit. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 12138. <https://doi.org/10.3390/ijms241512138>

Implicaciones clínicas: Enfoque traslacional

Rol de los glucocorticoides en el choque séptico

Para entender la importancia de los glucocorticoides en el paciente crítico, se tomará como ejemplo lo que ocurre en la sepsis, dado que es la patología observada con mayor frecuencia en las áreas de cuidados intensivos. No obstante, esto no menoscaba el rol que desempeñan los glucocorticoides en otras patologías.

En la sepsis se produce una respuesta inflamatoria sistémica y descontrolada del organismo ante una infección. Durante la fase inicial, la liberación de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y patrones moleculares asociados a daño (DAMP) activa los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), como los receptores tipo Toll (TLR), lo que desencadena una cascada inflamatoria. La sobreproducción de citocinas proinflamatorias, como el TNF-α y la IL-6, puede conducir a un estado de hiperinflamación perjudicial y



disfunción multiorgánica. De no lograrse restablecer el equilibrio entre los mecanismos pro- y antiinflamatorios, puede producirse incluso la muerte (46, 47).

Mecanismos de acción

Los corticoides ejercen su acción antiinflamatoria en la sepsis a través de múltiples mecanismos, lo que brinda un enfoque terapéutico potencial para modular la respuesta inmune y mejorar los resultados clínicos en pacientes críticos.

- 1. Inhibición de citoquinas proinflamatorias :** Los corticoides ejercen un efecto inhibitorio sobre la transcripción y liberación de citoquinas proinflamatorias al interferir con la activación de factores de transcripción como el NF- κ B. Este efecto es crucial para modular la respuesta inflamatoria exacerbada en la sepsis (48).
- 2. Modulación de la respuesta inmune :** Los corticoides afectan la función de las células del sistema inmunológico, como los monocitos y macrófagos, al reducir su activación y la liberación de mediadores inflamatorios. Además, disminuyen la migración de células inflamatorias hacia el sitio de infección (49).
- 3. Estabilización de la membrana celular:** Al estabilizar las membranas celulares, los corticoides pueden prevenir la liberación descontrolada de enzimas y proteínas proinflamatorias, lo que contribuye a la integridad celular y vascular (50).

Evidencia clínica

- El estudio de Annane et al. (2009) concluyó que el uso de corticoides en casos de sepsis grave y choque séptico puede reducir la mortalidad y mejorar los resultados clínicos, particularmente en pacientes en esta última condición (48).
- Asimismo, el estudio APROCCHSS de Annane et al. (2018) proporciona evidencia a favor de la terapia con glucocorticoides en pacientes con choque séptico, destacando beneficios en términos de duración del soporte vasoactivo y mejora de la función orgánica (51).

El uso de corticoides en la sepsis debe ser evaluado cuidadosamente, considerando la relación riesgo-beneficio en cada paciente. La terapia con corticoides puede ser más beneficiosa en casos de respuesta inflamatoria exagerada, pero se debe tener precaución en pacientes con contraindicaciones.

Síndrome de dificultad respiratoria aguda y su inmunomodulación mediada por corticoides

Dados sus efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antifibróticos e inmunomoduladores, los glucocorticoides se consideran una terapia prometedora en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); sin



embargo, sus efectos clínicos siguen causando controversia debido a los diferentes fenotipos que se expresan en este síndrome.

Entre los posibles mecanismos que justifican su uso en el SDRA se describen:

1. Reducción del flujo sanguíneo hacia las áreas inflamadas, debido a una regulación positiva de la expresión de endotelina y de la enzima convertidora de angiotensina.
2. Sensibilización de las células endoteliales a los vasoconstrictores y supresión de la generación de vasodilatadores.
3. Inhibición de la vía de señalización del NF- κ B (factor nuclear κ B) al inducir la expresión de su inhibidor, I κ B- α , el cual se encuentra sobreexpresado en el SDRA.
4. Inhibición de la expresión o actividad de enzimas proinflamatorias como la ciclooxigenasa (COX) y la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) mediante la supresión de la fosfolipasa A₂ (52).

Los factores a considerar respecto a la utilidad de los glucocorticoides en el SDRA son: tipo de glucocorticoide, la dosis, duración del tratamiento y momento de la intervención (52). En este contexto, los pacientes con SDRA persistente parecerían beneficiarse mucho más si los glucocorticoides se administran dentro de los 14 días posteriores al inicio de los síntomas. De igual forma, se pudo verificar que cursos prolongados de metilprednisolona a dosis bajas en pacientes con SDRA temprano grave (igual o menor a 72 horas del inicio de los síntomas) mitigaron significativamente la respuesta inflamatoria sistémica, acompañada de niveles más bajos de proteína C reactiva, mejora de la disfunción pulmonar y de órganos extrapulmonares, lo cual se evidenció por puntuaciones bajas de lesión pulmonar y síndrome de disfunción orgánica múltiple, así como la reducción de los días de ventilación mecánica y días de estancia en terapia intensiva. En etapa tardía, posterior a los 14 días, la evidencia no ha logrado demostrar la eficacia de los glucocorticoides en el SDRA (52, 53).

El tratamiento temprano con glucocorticoides en la neumonía comunitaria grave previno la progresión a choque séptico (0 % frente a 43 %) y SDRA (0 % frente a 17 %) (52, 54). Mientras que el tratamiento prolongado con metilprednisolona en el SDRA temprano evitó la progresión a SDRA que no se resolvió (8 % frente a 36 %) (52, 53).

PERSPECTIVAS FUTURAS

En el futuro, el uso de glucocorticoides debe abordarse desde una perspectiva prospectiva, explorando avances en terapias específicas, medicina personalizada y estrategias de tratamiento optimizadas. Algunas áreas clave de enfoque deberán centrarse en lo siguiente:

- **Sistemas de administración innovadores:** Investigar sistemas novedosos para la administración de medicamentos que mejoren la precisión y eficiencia en la entrega de glucocorticoides. Esto incluye



explorar la nanotecnología y los enfoques de entrega dirigida para disminuir los efectos fuera del objetivo y potenciar los beneficios terapéuticos.

- **Terapias combinadas:** Explorar los efectos sinérgicos al combinar glucocorticoides con otros agentes terapéuticos, buscando obtener mejores resultados con dosis menores y reducir la toxicidad.
- **Nuevas formulaciones:** Desarrollar nuevas formulaciones de glucocorticoides con mejoras farmacocinéticas y farmacodinámicas. El objetivo es permitir una liberación sostenida y una menor frecuencia de administración, lo que mejoraría la adherencia del paciente y reduciría el riesgo de efectos adversos asociados con las fluctuaciones de los niveles del fármaco.
- **Medicina personalizada:** Estratificar a los pacientes según las características específicas de su enfermedad para optimizar la dosificación y la duración del tratamiento con glucocorticoides.
- **Alternativas inmunomoduladoras:** Investigar enfoques inmunomoduladores que puedan complementar o, eventualmente, sustituir la terapia con glucocorticoides, logrando un control efectivo de la enfermedad con menos efectos secundarios.
- **Enfoque en el paciente:** Poner énfasis en la educación del paciente y en la toma de decisiones compartida para mejorar la adherencia al tratamiento. Asimismo, implementar medidas de resultados informadas por el propio paciente para evaluar el impacto real del tratamiento en su calidad de vida.
- **Seguridad a largo plazo:** Monitorear e investigar de forma continua el perfil de seguridad a largo plazo de los glucocorticoides, especialmente en condiciones crónicas, y desarrollar estrategias para mitigar sus efectos secundarios acumulativos.

CONCLUSIÓN

En conclusión, los esfuerzos futuros deben centrarse en optimizar los resultados terapéuticos, minimizar riesgos y mejorar la calidad de la atención para los pacientes. La clave será adoptar un enfoque multidimensional que integre los avances en medicina personalizada con una comprensión más profunda de la compleja interacción entre los glucocorticoides y el sistema inmunológico.

REFERENCIAS

1. Oster, H. et al. The functional and clinical significance of the 24-hour rhythm of circulating glucocorticoids. *Endocr. Rev.* 38, 3–45 (2017).
2. Quatrini, L., Ugolini, S. New insights into the cell- and tissue-specificity of glucocorticoid actions. *Cell Mol Immunol* 18, 269–278 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00526-2>



3. Zhang, J.; Ge, P.; Liu, J.; Luo, Y.; Guo, H.; Zhang, G.; Xu, C.; Chen, H. Glucocorticoid Treatment in Acute Respiratory Distress Syndrome: An Overview on Mechanistic Insights and Clinical Benefit. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 12138. <https://doi.org/10.3390/ijms241512138>
4. Kemppainen, RJ; Behrend, EN Fisiología suprarrenal.Veterinario. Clínico. N. Am. Pequeño animal. Practica.1997;27, 173–186. [Referencia cruzada] [PubMed]
5. Shimba, A.; Ikuta, K. Glucocorticoids Regulate Circadian Rhythm of Innate and Adaptive Immunity. *Front. Immunol.* 2020, 11, 2143. [CrossRef] [PubMed]
6. Dubashynskaya, N.V.; Bokaty, A.N.; Skorik, Y.A. Dexamethasone Conjugates: Synthetic Approaches and Medical Prospects. *Biomedicines* 2021, 9, 341. [CrossRef]
7. Salton, F.; Confalonieri, P.; Meduri, G.U.; Santus, P.; Harari, S.; Scala, R.; Lanini, S.; Vertui, V.; Oggionni, T.; Caminati, A.; et al. Prolonged Low-Dose Methylprednisolone in Patients with Severe COVID-19 Pneumonia. *Open Forum Infect. Dis.* 2020, 7, ofaa421.[CrossRef]
8. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids: Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016 Feb;42(1):15-31, vii. doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.002. PMID: 26611548; PMCID: PMC4662771.
9. Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mecanismos implicados en los efectos secundarios de los glucocorticoides. *Pharmacol Ther* 2002;96:23–4.
10. Barnes PJ. Mecanismos y resistencia en el control de la inflamación con glucocorticoides. *J esteroides Biochem Mol Biol* 2010;120:76–85.
11. Grad I, Picard D. The glucocorticoid responses are shaped by molecular chaperones. *Mol Cell Endocrinol* 2007;275:2–12.
12. Surjit M, Ganti KP, Mukherji A, et al. Widespread negative response elements mediate direct repression by agonist-liganded glucocorticoid receptor. *Cell* 2011;145:224–41.
13. John S, Sabo PJ, Thurman RE, et al. Chromatin accessibility predetermines glucocorticoid receptor binding patterns. *Nat Genet* 2011;43:264–8.
14. Burd CJ, Archer TK. Chromatin architecture defines the glucocorticoid response. *Mol Cell Endocrinol* 2013;380(1–2):25–31.
15. Rogatsky I, Ivashkiv LB. Glucocorticoid modulation of cytokine signaling. *Tissue Antigens* 2006;68:1–12.
16. Nissen RM, Yamamoto KR. The glucocorticoid receptor inhibits NFkappaB by interfering with serine-2 phosphorylation of the RNA polymerase II carboxyterminal domain. *Genes Dev* 2000;14:2314–29.



17. Reddy TE, Gertz J, Crawford GE, et al. The hypersensitive glucocorticoid response specifically regulates period 1 and expression of circadian genes. *Mol Cell Biol* 2012;32:3756–67.
18. Jenkins BD, Pullen CB, Darimont BD. Novel glucocorticoid receptor coactivator effector mechanisms. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:122–6.
19. Lonard DM, O'Malley BW. Expanding functional diversity of the coactivators. *Trends Biochem Sci* 2005;30:126–32.
20. Rosenfeld MG, Glass CK. Coregulator codes of transcriptional regulation by nuclear receptors. *J Biol Chem* 2001;276:36865–8.
21. Meijsing SH, Pufall MA, So AY, et al. DNA binding site sequence directs glucocorticoid receptor structure and activity. *Science* 2009;324:407–10.
22. Groeneweg FL, Karst H, de Kloet ER, et al. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the neuronal membrane, regulators of non-genomic corticosteroid signaling. *Mol Cell Endocrinol* 2012;350:299–309.
23. Samarasinghe RA, Witchell SF, DeFranco DB. Cooperativity and complementarity: synergies in classical and non-classical glucocorticoid signaling. *Cell Cycle* 2012;11:2819–27.
24. Barnes, P.J. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br. J. Pharmacol.* 2006, 148, 245–254. [CrossRef]
25. Rhen, T.; Cidlowski, J.A. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N. Engl. J. Med.* 2005, 353, 1711–1723. [CrossRef]
26. Nissen, R.M.; Yamamoto, K.R. The glucocorticoid receptor inhibits NFkappaB by interfering with serine-2 phosphorylation of the RNA polymerase II carboxy-terminal domain. *Genes Dev.* 2000, 14, 2314–2329. [CrossRef]
27. 88. Yang-Yen, H.F.; Chambard, J.C.; Sun, Y.L.; Smeal, T.; Schmidt, T.J.; Drouin, J.; Karin, M. Transcriptional interference between c-Jun and the glucocorticoid receptor: Mutual inhibition of DNA binding due to direct protein-protein interaction. *Cell* 1990, 62, 1205–1215. [CrossRef]
28. Johnson, G.L.; Lapadat, R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. *Science* 2002, 298, 1911–1912. [CrossRef]
29. Chinenov, Y.; Rogatsky, I. Glucocorticoids and the innate immune system: Crosstalk with the toll-like receptor signaling network. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2007, 275, 30–42. [CrossRef]
30. Kassel, O.; Herrlich, P. Crosstalk between the glucocorticoid receptor and other transcription factors: Molecular aspects. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2007, 275, 13–29. [CrossRef] [PubMed]



31. Liberman, A.C.; Druker, J.; Refojo, D.; Holsboer, F.; Arzt, E. Glucocorticoids inhibit GATA-3 phosphorylation and activity in T cells. *FASEB J.* 2009, 23, 1558–1571. [CrossRef] [PubMed]
32. Liberman, A.C.; Refojo, D.; Druker, J.; Toscano, M.; Rein, T.; Holsboer, F.; Arzt, E. The activated glucocorticoid receptor inhibits the transcription factor T-bet by direct protein-protein interaction. *FASEB J.* 2007, 21, 1177–1188. [CrossRef]
33. Ogawa, S.; Lozach, J.; Benner, C.; Pascual, G.; Tangirala, R.K.; Westin, S.; Hoffmann, A.; Subramaniam, S.; David, M.; Rosenfeld, M.G.; et al. Molecular determinants of crosstalk between nuclear receptors and toll-like receptors. *Cell* 2005, 122, 707–721. [CrossRef]
34. Reily, M.M.; Pantoja, C.; Hu, X.; Chinenov, Y.; Rogatsky, I. The GRIP1:IRF3 interaction as a target for glucocorticoid receptor-mediated immunosuppression. *EMBO J.* 2006, 25, 108–117. [CrossRef] [PubMed]
35. Wan, Y.D.; Zhu, R.X.; Bian, Z.Z.; Pan, X.T. Improvement of Gut Microbiota by Inhibition of P38 Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) Signaling Pathway in Rats with Severe Acute Pancreatitis. *Med. Sci. Monit.* 2019, 25, 4609–4616. [CrossRef]
36. Brook, M.; Sully, G.; Clark, A.R.; Saklatvala, J. Regulation of tumour necrosis factor alpha mRNA stability by the mitogen-activated protein kinase p38 signalling cascade. *FEBS Lett.* 2000, 483, 57–61. [CrossRef]
37. Lasa, M.; Mahtani, K.R.; Finch, A.; Brewer, G.; Saklatvala, J.; Clark, A.R. Regulation of cyclooxygenase 2 mRNA stability by the mitogen-activated protein kinase p38 signaling cascade. *Mol. Cell. Biol.* 2000, 20, 4265–4274. [CrossRef]
38. Pagès, G.; Berra, E.; Milanini, J.; Levy, A.P.; Pouyssegur, J. Stress-activated protein kinases (JNK and p38/HOG) are essential for vascular endothelial growth factor mRNA stability. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 26484–26491. [CrossRef] [PubMed]
39. Nick, J.A.; Young, S.K.; Arndt, P.G.; Lieber, J.G.; Suratt, B.T.; Poch, K.R.; Avdi, N.J.; Malcolm, K.C.; Taube, C.; Henson, P.M.; et al. Selective suppression of neutrophil accumulation in ongoing pulmonary inflammation by systemic inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase. *J. Immunol.* 2002, 169, 5260–5269. [CrossRef] [PubMed]
40. Antonicelli, F.; De Coupade, C.; Russo-Marie, F.; Le Garrec, Y. CREB is involved in mouse annexin A1 regulation by cAMP and glucocorticoids. *Eur. J. Biochem.* 2001, 268, 62–69. [CrossRef] [PubMed]
41. Kim, S.W.; Rhee, H.J.; Ko, J.; Kim, Y.J.; Kim, H.G.; Yang, J.M.; Choi, E.C.; Na, D.S. Inhibition of cytosolic phospholipase A2 by annexin I. Specific interaction model and mapping of the interaction site. *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 15712–15719. [CrossRef] [PubMed]



42. Pitzalis, C.; Pipitone, N.; Perretti, M. Regulation of leukocyte-endothelial interactions by glucocorticoids. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002, 966, 108–118. [CrossRef] [PubMed]
43. Roviezzo, F.; Getting, S.J.; Paul-Clark, M.J.; Yona, S.; Gavins, F.N.; Perretti, M.; Hannon, R.; Croxtall, J.D.; Buckingham, J.C.; Flower, R.J. The annexin-1 knockout mouse: What it tells us about the inflammatory response. *J. Physiol. Pharmacol.* 2002, 53, 541–553. [PubMed]
44. Ethridge, R.T.; Chung, D.H.; Slogoff, M.; Ehlers, R.A.; Hellmich, M.R.; Rajaraman, S.; Saito, H.; Uchida, T.; Evers, B.M. Cyclooxygenase-2 gene disruption attenuates the severity of acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Gastroenterology* 2002, 123, 1311–1322. [CrossRef]
45. Tanabe, T.; Tohnai, N. Cyclooxygenase isozymes and their gene structures and expression. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2002, 68–69, 95–114. [CrossRef]
46. Montero, V. R., Ribes, C. M., Montell, M. P., & Crespo, R. Z. Corticoides y resucitación metabólica (hidrocortisona, ácido ascórbico y tiamina) en la sepsis y el shock séptico. *Medicina Intensiva*, 2022, 46, 49-59.
47. Pérez, G.F.F., Pulgarín, G.A.Z. and Cevallos, J.F.N. 2023. Manejo de shock séptico refractario con Glucocorticoides en pacientes adultos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos. *Brazilian Journal of Health Review*. 6, 1 (Feb. 2023), 4392–4412. DOI:<https://doi.org/10.34119/bjhrv6n1-341>.
48. Annane, D., Bellissant, E., Bollaert, P. E., Briegel, J., Confalonieri, M., De Gaudio, R., ... & Keh, D. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2009, 339, b3084.
49. Venkatesh, B., Finfer, S., Cohen, J., Rajbhandari, D., Arabi, Y., Bellomo, R., ... & Czajkowsky, J. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *New England Journal of Medicine*, 2018, 378(9), 797-808.
50. Marik, P. E., & Meduri, G. U. Rationale for using corticosteroids in sepsis. *Annals of Intensive Care*, 2017, 7(1), 1-11.
51. D. Annane, A. Renault, C. Brun-Buisson, B. Megarbane, J.-P. Quenot, S. Siami, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med.*, 378 (2018), pp. 809-818 <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1705716> | Medline
52. Yuanrui Zhao, Zhun Yao, Song Xu, Lan Yao, Zhui Yu, Glucocorticoid therapy for acute respiratory distress syndrome: Current concepts, *Journal of Intensive Medicine*, 2024. ISSN 2667-100X, <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2024.02.002>.
53. Meduri G, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007;131(4):954–63. doi:10.1378/chest.06-2100 .
54. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a



preliminary randomized study. Am J Respir Crit Care Med 2005;171(3):242–8. doi:10.1164/rccm.200406-808OC.



CAPÍTULO 16

Inmunonutrición en el paciente crítico

Rubén Mauricio Navarrete Arauz
Wendy Milagros Tercero Martínez

Puntos claves:

Inmunonutrición: Es la rama de la nutrición que estudia las interacciones entre la nutrición y el sistema inmunológico.

Inmunonutrientes: Modulan la homeostasis inmunológica; los más estudiados son la arginina, la glutamina y los ácidos grasos ω -3.

Malnutrición: Se considera un factor independiente de mal pronóstico que condiciona una mayor mortalidad y una estancia más prolongada en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

RESUMEN

Más allá de nutrir a nuestros pacientes, podemos optimizar su respuesta inmune al modular el estado inflamatorio e hipercatabólico del enfermo crítico. Se han estudiado múltiples aminoácidos, ácidos grasos y elementos electrolíticos y vitamínicos, entre los que han destacado la glutamina, la arginina y los ácidos grasos omega-3. Mediante complejos mecanismos, estos han demostrado facilitar la citotaxis, aumentar la disponibilidad de mediadores químicos inflamatorios, promover la diferenciación de linfocitos B y optimizar la fagocitosis y los secretagogos hormonales, además de otorgar sustrato energético a estas células y formar parte de su composición.

Lamentablemente, la evidencia estadística no es homogénea y presenta resultados controversiales en pacientes críticamente enfermos, aunque con mejores resultados en el enfermo quirúrgico y en casos de traumatismo craneal. La disparidad de resultados se asocia a diversos factores: la variedad de fórmulas poliméricas enriquecidas, la combinación y concentración de sus componentes, la disponibilidad de los elementos inmunonutricionales, las vías de administración e, inclusive, el momento o la forma de prescripción por parte del especialista.

Palabras clave: Inmunonutrición, inmunonutrientes, paciente crítico, malnutrición.

ABSTRACT

Beyond nourishing our patients, we can optimize their immune response by modulating the inflammatory and hypercatabolic state of the critically ill. Multiple amino acids, fatty acids, electrolytes, and vitamin elements have been studied, among which glutamine, arginine, and omega-3 fatty acids have stood out. Through complex mechanisms, they have been shown to facilitate



cytotaxis, increase the availability of inflammatory chemical mediators, promote B-lymphocyte differentiation, and optimize phagocytosis and hormonal secretagogues, in addition to providing an energetic substrate to these cells and being part of their composition.

Unfortunately, the statistical evidence is not homogeneous, showing controversial results in critically ill patients, although with better outcomes in surgical and cranial trauma patients. The disparity in results is associated with various factors: the variety of enriched polymeric formulas, the combination and concentration of their components, the availability of the immunonutritional elements, the routes of administration, and even the timing or form of prescription by the specialist.

Keywords: Immunonutrition, immunonutrients, critically ill patient, malnutrition.

INTRODUCCIÓN

En el paciente crítico, la nutrición inadecuada **continúa** siendo un problema de alta prevalencia, superior al 50 % de los pacientes según su patología, quedando claro que el deterioro del estado nutricional está asociado a peores desenlaces ¹⁻².

El mal estado nutricional favorece una respuesta inflamatoria desregulada y, por tanto, un estado hipermetabólico que puede condicionar episodios intensos de sepsis, alteraciones en la cicatrización, sarcopenia y fallo del destete ventilatorio, lo que provoca un aumento en la estancia hospitalaria, la mortalidad y los costos para el sistema de salud ³.

La inmunonutrición estudia los procesos por los cuales los nutrientes influyen en el sistema inmune ¹. Se puede concebir como una herramienta clínica más en el arsenal médico para el manejo de pacientes críticos sometidos a un alto estrés metabólico, derivado del incremento del catabolismo proteico y energético, que puede progresar rápidamente a desnutrición. Esto tiene un consiguiente impacto multisistémico, donde destaca el inmunocompromiso, aumentando las concentraciones plasmáticas de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF), las interleuquinas 6 (IL-6) y 8 (IL-8), y provocando una disminución de las citoquinas reguladoras [interleuquinas 1 (IL-1), 2 (IL-2), 10 (IL-10) e interferón γ (IFG)]. De esta forma, se favorecen las infecciones nosocomiales, a lo que se suma la disminución de la disponibilidad proteica, resultando en sarcopenia y retardo en la retirada de los soportes, sobre todo el ventilatorio. Por ende, aumenta la mortalidad general, lo que justifica la clara asociación estadística inversamente proporcional entre el estado nutricional y la severidad y mortalidad del paciente crítico ⁴.

El uso de fórmulas nutricionales enriquecidas con inmunonutrientes puede modular la respuesta inflamatoria y la eficacia del sistema inmunológico ³.

Sin embargo, en el paciente crítico-clínico, la inmunonutrición estadísticamente no ha demostrado beneficios y los resultados son controversiales, no tanto así en el paciente quirúrgico o politraumatizado, donde los hallazgos son algo más alentadores, sobre todo en el perioperatorio ¹⁻². Estos resultados podrían estar sujetos a sesgos o variables como la dosificación de los inmunonutrientes, la



diversidad de fórmulas enriquecidas con diferentes concentraciones y múltiples combinaciones, así como la desnutrición iatrogénica, que condicionaría una ausencia de los efectos beneficiosos de las fórmulas. Tampoco se debe dejar de mencionar la enorme variabilidad del estado nutricional inicial de cada paciente ¹⁻⁵.

Los inmunonutrientes más estudiados son la glutamina, la arginina, los ácidos grasos omega-3 y los antioxidantes ⁶⁻⁷. A continuación, pretendemos resumir los estudios disponibles sobre diferentes inmunonutrientes (ver tabla 1), además de la forma de acción de algunos de los elementos descritos ⁸.

Tabla 1. inmunonutrientes acción y evidencia

Inmunonutriente	Acción	Evidencia
Glutamina (aminoácido esencial)	- Proporciona energía a los enterocitos - Síntesis de pirimidinas, purinas, nicotinamida, arginina y aminoazúcares. - Síntesis de glutatión (como precursor del ácido glutámico). - Aumenta la respuesta de las células T. - Aumenta la diferenciación de los linfocitos B y la producción de anticuerpos. - Aumenta la fagocitosis mediada por macrófagos y la función de los neutrófilos. - Aumenta la producción de citoquinas.	- SIGNET: No encontró beneficios sobre nuevas infecciones, mortalidad y estadía hospitalaria. - REDOXS: Aumento en la mortalidad hospitalaria y en la mortalidad a los 6 meses. - METAPLUS: No observó diferencias en la incidencia de infecciones, la duración de la ventilación mecánica y la estadía hospitalaria. - WISCHMEYER: Se asocia a una reducción de la estancia y la mortalidad hospitalaria.



Arginina (aminoácido esencial)	- Transportador de nitrógeno. - Secretagogo de la hormona del crecimiento, la insulina y el glucagón. - Precursor de la ornitina. - Mejora la cicatrización de heridas. - Precursor del óxido nítrico. - Aumenta su producción. - Aumenta la respuesta de las células T y retrasa las respuestas de hipersensibilidad. - Aumenta la concentración de citoquinas proinflamatorias circulantes. - Aumento de las células Natural Killer.	- Heyland y colaboradores: Concluyeron que podría causar hipotensión, aumento del índice cardíaco y disminución de la resistencia vascular. - ASPEN: No debe utilizarse de forma rutinaria en el paciente crítico. - ESPEN: Desaconseja su uso en sepsis severa - Las Guías Canadienses de Soporte Nutricional en pacientes críticos: No recomiendan su uso.
Ácidos grasos omega-3	- Estructura de membranas celulares. - Síntesis de prostaglandinas y leucotrienos. - Regulación génica (agonistas de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas [PPAR], con efectos antiinflamatorios). - Estabilizan el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-κB) y el inhibidor de kappa B (IκB), supresor de genes relacionados con la inflamación.	- ESPEN: Recomiendan que los pacientes con SDRA reciban nutrición enteral enriquecida con omega-3, pero no en aquellos con enfermedad severa o que no toleran más de 700 ml/día. - ASPEN: No se puede realizar una recomendación debido a que los resultados son contradictorios. - Las guías Canadienses: No hay datos suficientes para hacer una recomendación.



Antioxidantes (Zinc [Zn], selenio y vitamina C)	- Precusores de ADN y ARN. - Mejoran la función de los linfocitos T.	- No hay pruebas suficientes para recomendar el uso rutinario de suplementos de Zn en altas dosis en el paciente crítico. - SEMICYUC-SENPE: No pueden ser rutinariamente utilizados en los pacientes con sepsis. - La Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos y las Guías Clínicas Canadienses: Recomiendan no utilizar selenio intravenoso para el tratamiento de la sepsis grave. - BERGER: No se encontraron diferencias en la disminución de la disfunción orgánica, en las complicaciones infecciosas ni en la estancia hospitalaria.
---	---	--

Elaborado por los autores

No se cuenta con una formula optima por el momento que permita homogeneizar la concentración, dosificación o disponibilidad de los inmunonutrientes en mezcla con los elementos calórico proteicos, sin embargo auguramos que a diferencia de las soluciones balanceadas electrolíticas, las empresas farmacológicas en motivación financiera podrían llegar al “santo grial” de la inmunonutrición⁹⁻¹⁰.

CONCLUSIONES

Los inmunonutrientes y sus diferentes combinaciones podrían tener efectos sinérgicos inmunomoduladores y reguladores inflamatorios, superiores a la fisiología de los nutrientes individuales; sin embargo, la evidencia es contradictoria sobre la eficacia de la inmunonutrición en pacientes críticos clínicos, sobre todo en los sépticos. Se observan mejores resultados en los pacientes quirúrgicos o politraumatizados, incluyendo el trauma craneoencefálico, donde destacan con mejor evidencia la arginina y los ácidos grasos omega-3 por sus efectos inmunomoduladores.

Las múltiples variables en los estudios —como las combinaciones, la dosificación, la vía de administración, la disponibilidad, la duración e, inclusive, el momento y la efectividad de la prescripción de las diferentes fórmulas nutricionales enriquecidas— podrían sesgar los resultados, especialmente en los pacientes clínicos.

Suponemos que es cuestión de tiempo contar con fórmulas más homogéneas que permitan agudizar las estadísticas sobre el beneficio de esta herramienta en el manejo de nuestros enfermos.

REFERENCIAS:



1. McCarthy MS, Martindale RG. Immunonutrition in critical illness: What is the role? *Nutr Clin Pract* [Internet]. 2018 [citado el 28 de agosto de 2023];33(3):348–58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ncp.10102>.
2. Patel JJ, Miller KR, Rosenthal C, Rosenthal MD. When is it appropriate to use arginine in critical illness? *Nutr Clin Pract* [Internet]. 2016 [citado el 28 de agosto de 2023];31(4):438–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0884533616652576>
3. Lopez-Delgado JC, Grau-Carmona T, Trujillano-Cabello J, García-Fuentes C, Mor-Marco E, Bordeje-Laguna ML, et al. The effect of enteral immunonutrition in the intensive care unit: Does it impact on outcomes? *Nutrients* [Internet]. 2022 [citado el 31 de agosto de 2023];14(9):1904. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu14091904>.
4. Jereb Silvia, Asus Nazarena, Blumtritt Margarita, Kreff Yanina, Lipovestky Fernando, Magnífico Lorena et al . Immunonutrition in critically ill patient. *Diaeta* [Internet]. 2016 Jun [citado 2023 agosto 28] ; 34(155): 48-55. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-73372016000200007&lng=es.
5. Tejera Pérez C, Guillín Amarelle C, Rodríguez Novo N, Lugo Rodríguez G, Mantiñán Gil B, Palmeiro Carballeira R, et al. Immunonutrition, evidence and experiences. *Nutr Hosp* [Internet]. 2022 [citado el 28 de agosto de 2023]; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04226>.
6. Cuya Mamani C. INMUNONUTRICIÓN EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD. *C&D* [Internet]. 2019 [citado el 09 de Septiembre de 2023];(19):84–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.33326/26176033.2015.19.494>.
7. Lopez-Delgado JC, Grau-Carmona T, Trujillano-Cabello J, García-Fuentes C, Mor-Marco E, Bordeje-Laguna ML, et al. The effect of enteral immunonutrition in the intensive care unit: Does it impact on outcomes? *Nutrients* [Internet]. 2022 [citado el 15 de Septiembre de 2023];14(9):1904. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu14091904>.
8. Lew CCH, Yandell R, Fraser RJL, Chua AP, Chong MFF, Miller M. Association between malnutrition and clinical outcomes in the intensive care unit: A systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. 2017 [citado el 19 de septiembre 2023];41(5):744–58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0148607115625638>.
9. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr* [Internet]. 2017 [citado el 16 de noviembre 2023];36(3):623–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.013>.
10. Abunnaja S, Cuiello A, Sanchez J. Enteral and parenteral nutrition in the perioperative period: State of the art. *Nutrients* [Internet]. 2013 [citado el 29 de noviembre de 2023];5(2):608–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu5020608>.



CAPÍTULO 17

Inmunomodulación en COVID-19

Gabriela Zambrano Sánchez

Puntos clave

- Los anticuerpos monoclonales se han utilizado tanto como profilaxis previa a la exposición en pacientes inmunocomprometidos con alto riesgo de progresión, como para el tratamiento de pacientes previo al inicio de la fase pulmonar (Figura 1).
- La inmunomodulación con anticuerpos monoclonales es también parte del tratamiento, dependiendo de la fase de la enfermedad en la que se encuentre el paciente y del fenotipo inflamatorio que presente en la fase pulmonar (Figura 1).
- Debido a la alta tasa de mutabilidad del SARS-CoV-2, los anticuerpos monoclonales que se han estudiado y que recientemente se utilizaban como profilaxis preexposición —como casirivimab e imdevimab y tixagevimab/cilgavimab— han sido descontinuados desde febrero de 2023, dejando a las vacunas como las principales protagonistas en la prevención de la infección (Figura 1).

RESUMEN

Desde los primeros estudios de casos de COVID-19 publicados en China, se informó que los cuidados intensivos serían “un componente integral de la respuesta global” a la infección. Se reportó que aproximadamente dos tercios de los pacientes requerían atención de soporte respiratorio en cuidados intensivos después de progresar al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). El SDRA se caracteriza por: (1) pérdida de la integridad del endotelio capilar, (2) inflamación con reclutamiento de macrófagos tisulares residentes y (3) activación inmunitaria. Si no se trata, el SDRA puede provocar edema pulmonar y muerte por insuficiencia respiratoria progresiva. Se estimó que el tiempo entre la aparición de los síntomas y el ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) era de 9 a 10 días, pero que el momento de iniciar la inmunomodulación debía ser precisamente antes de que se desencadenara la respuesta inflamatoria.

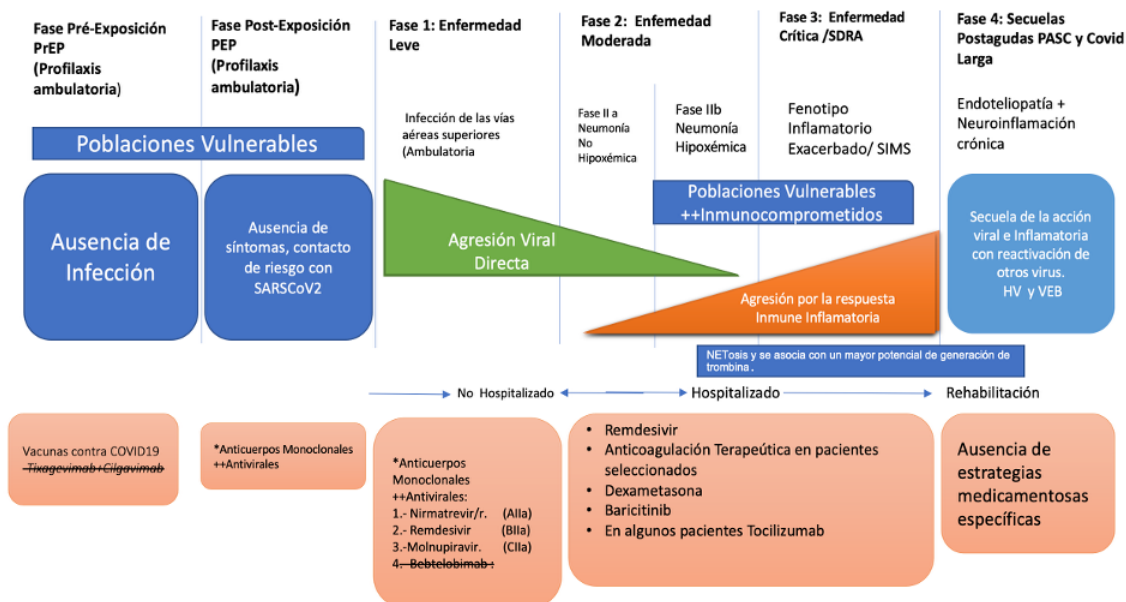
Esto puede considerarse en dos momentos:

- **Profilaxis preexposición:** Prevención de los síntomas y la respuesta inflamatoria en inmunodeprimidos.
- **Profilaxis postexposición:** Después de que ya se ha confirmado el diagnóstico y antes de que se desencadene la respuesta inflamatoria.



La **immunomodulación** propiamente dicha ocurre en la fase 1, fase 2 y fase 3 de la enfermedad (Figura 1).

Palabras clave: síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), anticuerpos monoclonales, immunomodulación.



-Adaptado de Siddiqui HK, Mehra MR J Heart Lung Transplant.

-Modificado por Gabriela Zambrano y traducido al español.

Figura 1: Fases de la Infección por SARS CoV2: antivirales, anticuerpos monoclonales. PrEP (profilaxis preexposición); PEP (profilaxis postexposición); PASC (secuelas de covid-19 post agudas).

ABSTRACT

Since the first studies of COVID-19 cases were published in China, it was identified that intensive care would be “an integral component of the global response” to the infection. It was reported that approximately two-thirds of patients required intensive care, particularly for respiratory support, after progressing to acute respiratory distress syndrome (ARDS). ARDS is characterized by (1) loss of capillary endothelial integrity, (2) inflammation with the recruitment of resident tissue macrophages, and (3) immune activation. If left untreated, ARDS can cause pulmonary edema and death from progressive respiratory failure. It was estimated that the time between the onset of symptoms and admission to the intensive care unit (ICU) was 9 to 10 days, but that the ideal time to start immunomodulation is precisely before the inflammatory response is triggered.

This process can be considered in three moments:

- **Pre-exposure prophylaxis:** The prevention of symptoms and the inflammatory response in immunosuppressed patients.
- **Post-exposure prophylaxis:** After a diagnosis has been confirmed but before the inflammatory response is triggered.



- **Immunomodulation itself:** This occurs during phase 1, phase 2, and phase 3 of the disease (Figure 1).

Keywords: acute respiratory distress syndrome (ARDS), monoclonal antibodies, immunomodulation.

INTRODUCCIÓN

Se probaron múltiples terapias durante 2020 y 2021, en un intento desesperado por tratar a los pacientes sin datos definitivos de eficacia. La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) lanzó el Programa de Aceleración del Tratamiento del Coronavirus (CTAP), sentando las bases regulatorias para que los fabricantes de medicamentos y productos biológicos desarrollaran productos para satisfacer esta necesidad urgente. Al 12 de mayo de 2021, excluyendo las vacunas, había más de 610 programas en etapas de planificación y la FDA había revisado más de 450 ensayos clínicos, lo que **dio** como resultado nueve tratamientos contra la COVID-19 autorizados para uso de emergencia y un tratamiento aprobado (1).

El ensayo RECOVERY investigó anticuerpos neutralizantes sintéticos (REGN-COV2, tocilizumab, baricitinib, infliximab y anakinra) y cómo prevenían la muerte en pacientes con COVID-19. En este ensayo se observaron resultados alentadores con dexametasona, que redujo la mortalidad a 28 días entre aquellos que recibían ventilación mecánica invasiva u oxígeno solo en el momento de la aleatorización (8). También fue alentadora la observación de que el tocilizumab, un anticuerpo monoclonal anti-receptor de IL-6, mejoró la supervivencia y otros resultados clínicos en pacientes hospitalizados con COVID-19 con hipoxia e inflamación sistémica, sumado a los beneficios de los corticosteroides sistémicos.

El dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S del SARS-CoV-2, que compite con el receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), surgió como un enfoque terapéutico prometedor para el tratamiento de la COVID-19.

La monoterapia con bamlanivimab fue el primer anticuerpo monoclonal (mAb) que recibió una autorización para el tratamiento de la COVID-19 leve a moderada en adultos y pacientes pediátricos con alto riesgo de progresar a una COVID-19 grave y/o requerir hospitalización.

Sin embargo, esta aprobación fue revocada posteriormente debido al potencial de un mayor riesgo de fracaso del tratamiento como resultado de la aparición de variantes virales del SARS-CoV-2 resistentes al bamlanivimab. Posteriormente se combinó con otro mAb, el etesevimab, que se une a otro epítipo distinto, pero superpuesto, dentro del RBD de la proteína S del SARS-CoV-2.

La combinación recibió una autorización basada en los resultados del ensayo BLAZE-1 (16). Otra combinación de mAb que se unen al RBD, casirivimab e imdevimab, también recibió una autorización basada en los resultados del ensayo COV-2067 (1).



El diseño adaptativo de la plataforma ACTT permitió la evaluación de terapias adicionales a lo largo del tiempo, como el baricitinib, un inhibidor de la Janus quinasa (JAK), en combinación con remdesivir en ACTT-2, e interferón beta-1a (IFN- β 1a) en combinación con remdesivir en el ensayo ACTT-3 (2).

El baricitinib administrado en combinación con remdesivir mostró un tiempo de recuperación más corto en comparación con remdesivir solo y **dio** lugar a una autorización de la FDA.

1. Inmunomodulación y combinación con antivirales: baricitinib y remdesivir

El 19 de noviembre de 2020, la FDA emitió una EUA para el uso de emergencia de baricitinib en combinación con remdesivir para el tratamiento de la COVID-19 (sospechada o confirmada) en adultos hospitalizados y pacientes pediátricos de 2 años de edad o más que requieran oxígeno suplementario, ventilación mecánica invasiva o ECMO.

Esta recomendación se basó principalmente en un ensayo aleatorizado doble ciego de fase III, el ACTT-2, en el que el baricitinib mejoró el tiempo de recuperación cuando se administró en combinación con remdesivir, en comparación con remdesivir solo, en pacientes que requerían oxígeno suplementario, pero no en aquellos con ventilación mecánica invasiva. La revisión de la FDA también incluyó datos del baricitinib provenientes de su indicación aprobada para la artritis reumatoide y de poblaciones estudiadas para otras indicaciones, incluidos pacientes pediátricos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DEL BARICITINIB

El baricitinib es un inhibidor selectivo de JAK1 y JAK2 administrado por vía oral, aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide. Como inhibidor de la señalización JAK-STAT, el baricitinib inhibe la vía de señalización intracelular de citocinas que se sabe que están elevadas en casos graves de COVID-19, incluidas IL-2, IL-6, IL-10, interferón gamma (IFN- γ) y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.

Además, utilizando algoritmos inspirados en la inteligencia artificial, se identificó su potencial terapéutico debido a su alta afinidad (concentración inhibidora media máxima [IC₅₀] de 34 nM) contra la proteína quinasa 1 asociada a AP2 (AAK1), lo que puede provocar una interrupción de la entrada celular del SARS-CoV-2 y del ensamblaje intracelular de partículas virales (3-4).

El perfil farmacocinético (PK) humano del baricitinib se caracteriza por aumentos proporcionales a la dosis en la exposición sistémica y una vida media de eliminación de 12 horas (5).

Después de la administración una vez al día, se proyectó que la concentración (103 nM) en una dosis diaria de 10 mg excedería la IC₅₀ para AAK1, lo que respaldó aún más su evaluación en pacientes con COVID-19 (4).



DOSIFICACIONES E INDICACIONES

El baricitinib está disponible en tabletas orales. Para pacientes en la fase de combinación con remdesivir, la dosis recomendada en adultos con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 60 ml/min/1,73 m² es de 4 mg una vez al día durante 14 días de tratamiento total o hasta el alta (lo que ocurra primero). La autorización para su uso en pacientes pediátricos proviene de datos en otras indicaciones, con una dosis recomendada de 4 mg una vez al día para pacientes ≥ 9 años, y de 2 mg una vez al día para pacientes de 2 a <9 años, durante 14 días o hasta el alta hospitalaria. Tanto para adultos como para pacientes pediátricos, se requieren ajustes de dosis en aquellos con insuficiencia renal o hepática. El medicamento no se recomienda para pacientes que están en diálisis, tienen enfermedad renal terminal o han experimentado una lesión renal aguda (6).

2. Ruxolitinib

El ruxolitinib es un potente inhibidor de JAK1 y JAK2 aprobado para el tratamiento de la policitemia vera y la mielofibrosis. Debido a que los pacientes con COVID-19 grave experimentan niveles excesivos de citocinas proinflamatorias (tormenta de citocinas), que envían señales a través de JAK1 y JAK2, la inhibición de estas vías con ruxolitinib se evaluó en ensayos clínicos. En un ECA prospectivo en 41 pacientes con COVID-19 grave, no se observó una mejoría clínica significativa (18). Sin embargo, los receptores de ruxolitinib mostraron una mejoría basada en tomografías computarizadas de tórax de seguimiento y una recuperación más temprana de la linfopenia, lo que desencadenó los ensayos de fase III (DEVENT y RUXCOVID) en pacientes con COVID-19 grave.

No obstante, ninguno de los ensayos cumplió con sus criterios de valoración principales de muerte, insuficiencia respiratoria que requiriera ventilación mecánica o ingreso a la UCI (18, 19).

2. Bloqueadores de los receptores de IL-6

• Tocilizumab y sarilumab, con o sin corticosteroides.

- Los estudios incluyeron pacientes que requerían oxígeno únicamente, así como aquellos con necesidades crecientes de oxígeno y niveles elevados de marcadores inflamatorios.
- Los análisis de subgrupos en estos ensayos no han definido claramente qué pacientes de este grupo heterogéneo tienen más probabilidades de beneficiarse de la adición de otro inmunomodulador.
- Los ensayos sugieren que agregar un segundo inmunomodulador a la dexametasona brinda beneficios a los pacientes que requieren oxígeno convencional, especialmente a aquellos con necesidades de oxígeno en rápido aumento (22).



3. Tocilizumab

Debido a que la infección por SARS-CoV-2 a menudo se asocia con una producción excesiva de IL-6 a partir de células bronquiales, el tocilizumab, un mAb recombinante humanizado anti-receptor de IL-6 humano, se considera ahora como parte del tratamiento en combinación con corticoides, particularmente en pacientes críticamente enfermos con lesión pulmonar y niveles elevados de IL-6 (23). Múltiples ECA han evaluado resultados clínicos en pacientes con enfermedad moderada a grave que fueron hospitalizados con una respuesta inflamatoria dependiente de una PCR elevada en los primeros días de los síntomas (9–11). De los cuatro ECA, tres no lograron mostrar mejoras significativas en los síntomas clínicos. Sin embargo, el ensayo RECOVERY mostró una mejora en la supervivencia y otros resultados clínicos con tocilizumab en pacientes hospitalizados con COVID-19 con hipoxia e inflamación sistémica, que fueron adicionales a los beneficios de los corticosteroides sistémicos. Por lo que actualmente se recomienda en todas las guías GRADE en pacientes con alto riesgo de progresión junto a dexametasona a dosis de 8 mg/kg IV dosis única, y se puede administrar una dosis adicional 8 horas después si existe empeoramiento clínico o pobre mejoría del cuadro (8).

Molécula Blanco	Acción	Efecto
Vía JAK-STAT - Baricitinib - Tofacitinib - Ruxolitinib	Inhibición	Modulación del efecto proinflamatorio
Receptor IL-6 (IL-6R) - Tocilizumab - Sarilumab	Inhibición	Modulación del efecto proinflamatorio
Receptor IL-1 (IL-1R) - Anakinra	Inhibición	Modulación del efecto proinflamatorio

Tabla 1: Anticuerpos monoclonales actualmente autorizados para inmunomodulación en SDRA por SARS-CoV-2. **Abreviaturas:** IL-1: **interleucina 1**; IL-6: **interleucina 6**.

Datos del mundo real: Tocilizumab vs. baricitinib para neumonía severa por COVID-19. Hasta la fecha de escritura de este capítulo, no existen muchos estudios comparativos de terapias inmunomoduladoras para COVID-19.

En un estudio prospectivo abierto de un solo centro en Hungría con pacientes con COVID-19 grave y tormenta de citocinas, se incluyó a quienes recibieron tratamiento estándar desde el momento del diagnóstico y fueron aleatorizados a tocilizumab o baricitinib durante más de 48 horas. El evento primario fue la muerte al día 28 después del diagnóstico, y los eventos secundarios (al día 28) incluyeron el uso de ventilación mecánica invasiva (24).

Se registraron complicaciones como infección mayor (septicemia o NAV), y se tuvieron en cuenta las características de ambos grupos, las cuales fueron balanceadas, salvo por el tocilizumab, que fue administrado de forma más frecuente y precoz.



Cabe recalcar que la dexametasona fue el estándar de manejo en lo que respecta a esteroides (25).

No se observaron diferencias en el riesgo de mortalidad o complicaciones infecciosas mayores en pacientes con tormenta de citocinas que recibieron tocilizumab o baricitinib (24-25). Ambas opciones están recomendadas para enfermedad grave en las guías internacionales y nacionales.

CONCLUSIONES

A pesar de las notables innovaciones y avances con las vacunas en todo el mundo, gran parte de la población mundial seguirá con vacunación parcial, así como surgirán nuevas variantes hasta bien entrado el 2024 y probablemente incluso más allá. De manera invariable, se espera encontrar evasión a las vacunas. Ante este escenario, es de vital importancia contar también con nuevas estrategias de tratamiento para afrontar las diversas manifestaciones y efectos devastadores de la COVID-19, en cuanto a profilaxis preexposición en pacientes inmunocomprometidos con alto riesgo de progresión.

Durante el último año, la comunidad científica mundial ha logrado avances significativos para analizar y reutilizar medicamentos más antiguos y, en paralelo, diseñar y desarrollar nuevas moléculas antivirales, así como mAbs (Tabla 2). Gracias a la comprensión rápida y cada vez más profunda de las interacciones proteína-proteína humana del SARS-CoV-2, se están desarrollando y autorizando nuevas entidades moleculares a un ritmo sin precedentes. Por ejemplo, al momento de finalizar este capítulo, la FDA emitió recomendaciones actualizadas, se han informado actualizaciones para sotrovimab (12), tocilizumab (13) y baricitinib (14), y han surgido nuevos datos de ECA, como el de tofacitinib (15), que demuestran un menor riesgo de muerte y de progresión a insuficiencia respiratoria.

El rápido desarrollo y aprobación de nuevas entidades moleculares, combinado con vacunas eficaces, **es** muy prometedor para contener la pandemia (Tabla 2).

Tabla 2: Nuevos anticuerpos monoclonales en estudio

Nuevos agentes monoclonales	Agentes	Descripción
Efectivos contra nuevas variantes 2023-2024	VYD222	Phase I study demonstrated favorable efficacy and safety results with single IV push (N = 30) ⁶
Efectivos contra nuevas variantes 2023-2024	AZD3152	Potently neutralizes broad range of current and new SARS-CoV-2 variants in hamster model, including BA.2.867

A. Mahoney. IDWeek 2023. Abstr. 1363.



B. Francica. IDWeek 2023. Abstr. 1355.

REFERENCIAS:

1. US Food and Drug Administration. Casirivimab/Imdevimab, "Fact sheet for health care providers: Emergency Use Authorization (EUA) of Casirivimab and Imdevimab," [Online]. Available: <https://www.fda.gov/media/145611/download>.
2. National Institutes of Health. ACTT-3, "NCT04492475: Adaptive COVID-19 Treatment Trial 3," [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04492475>.
3. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395:e30–e31.
4. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory. *Lancet*. 2020;20:400–401.
5. Eli Lilly and Company. Olumiant, "Baricitinib: United States Package Insert," 7 July 2020. [Online]. Available: <https://uspl.lilly.com/olumiant/olumiant.html#pi>.
6. US Food and Drug Administration. FDA-Review, "Emergency Use Authorization of Baricitinib for the treatment of COVID-19," 12 December 2020. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/media/144473/download>.
7. Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nature Reviews Immunology*. 2021;21:382–393.
8. Ayujayeb A, Vatish M, Tavoukjian V, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 2021;397(10285):1637–1645.
9. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.* 2021;181(1):24–31.
10. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.* 2021;181(2):32–40.
11. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2333–2344.



12. US Food and Drug Administration. Sotorovimab, "Fact Sheet Emergency Use Authorization (EUA) of Sotrovimab," FDA, May 2021. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/media/149534/download>.
13. US Food and Drug Administration. Tocilizumab, "Fact sheet for healthcare providers: Emergency Use Authorization (EUA) for ACTEMRA (tocilizumab)," 2021 June 2021. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/media/150321/download>
14. US Food and Drug Administration. Baricitinib Monotherapy, "Fact sheet for healthcare providers: Emergency Use Authorization (EUA) for Baricitinib," 28 July 2021. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/media/143823/download>.
15. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, et al. Tofacitinib in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;385:406–415.
16. US Food and Drug Administration. Bamlanivimab/Etesevimab, "Fact sheet for health care providers: Emergency Use Authorization (EUA) of Bamlanivimab and Etesevimab," [Online]. Available: <https://www.fda.gov/media/145802/download>.
17. Cao Y, Wei J, Zou L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):137–146.
18. ClinicalTrials.gov. RUXCOVID_DEVENT, "Assessment of Efficacy and Safety of Ruxolitinib in Participants With COVID-19-Associated ARDS Who Require Mechanical Ventilation (RUXCOVID-DEVENT)," 15 Mar 2021. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04377620?term=DEVENT&draw=2&rank=2>.
19. ClinicalTrials.gov. RUXCOVID, "Study to Assess the Efficacy and Safety of Ruxolitinib in Patients With COVID-19 Associated Cytokine Storm (RUXCOVID)," 2 Jun 2021. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362137>.
20. Pan H, Peto R, HenaoRestrepo A-M, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19: interim WHO Solidarity Trial results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497–511.
21. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 25 February 2021;384(8):693–704.
22. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19
23. RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19(RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet*. 2022;400(10349):359-368. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35908569>.
24. Szabo. ECCMID 2023. Abstr P2676. 2. Lakatos. *Int J Infect Dis*. 2022;233.



25. World Health Organization. www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.1. January 2023.



CAPÍTULO 18

Probióticos en el paciente crítico

Lenin Stalin Saltos Íñiguez
Juan Pablo Rojas

Puntos clave:

La OMS y la ONU señalan que los probióticos son microorganismos vivos no patógenos que, utilizados en cantidades adecuadas, son beneficiosos para el huésped (1).

La investigación sobre la terapia probiótica ha ido en ascenso en los últimos años, toda vez que la resistencia a los antimicrobianos también ha ido en aumento (2).

Los agentes que a menudo se administran simultáneamente con los probióticos son los prebióticos, y estos son sustancias que promueven la colonización y el crecimiento bacteriano; a esta combinación se la conoce también como sinbióticos (3).

RESUMEN

El uso irracional de antibióticos ha representado por años un grave problema de salud pública a nivel local y mundial. Esto ha generado otro desafío mayor: la resistencia bacteriana a los antimicrobianos. Dicha situación se agravó con la reciente pandemia de COVID-19, durante la cual el uso y abuso de estos fármacos complicó aún más el panorama.

En consecuencia, ha despertado el interés científico la búsqueda de alternativas de manejo no farmacológicas y no antimicrobianas para prevenir y tratar las infecciones nosocomiales (1).

En este contexto, la utilidad de los probióticos para prevenir las infecciones nosocomiales ha cobrado gran interés. Esta estrategia es vista como una alternativa válida, lo que ha impulsado estudios sobre el uso de probióticos en el paciente críticamente enfermo.

Por otro lado, la disbiosis es un efecto secundario de varios fármacos utilizados a diario en pacientes críticos, no solo de los antibióticos. Puede ser desencadenada por cambios en la dieta, inhibidores de la bomba de protones y AINE, entre otros factores (4).

Esta condición no solo se presenta a nivel intestinal, sino en todos los microbiomas del cuerpo humano. Ya se han encontrado relaciones entre la disbiosis y patologías de diversa índole, como el asma, el sobrepeso y la infección por *Clostridium difficile*, entre otras (5).



El objetivo de este capítulo es analizar el papel de los probióticos en la enfermedad crítica, así como la implicación de la disbiosis en el entorno del paciente crítico, considerando sus tratamientos, dieta y fármacos.

Palabras clave: resistencia bacteriana, disbiosis, microbioma, probióticos, paciente crítico.

ABSTRACT

For several years, the irrational use of antibiotics has been a serious public health problem, both locally and globally. This has led to another major challenge: bacterial resistance to antimicrobials. The situation was exacerbated by the recent COVID-19 pandemic, during which the misuse and abuse of these drugs further complicated the outlook.

Consequently, there has been growing scientific interest in finding non-pharmacological and non-antimicrobial alternatives to prevent and treat nosocomial infections (1).

In this context, the utility of probiotics in preventing nosocomial infections has become a significant area of interest. Viewed as a valid alternative, this has prompted studies on the use of probiotics in critically ill patients.

Furthermore, dysbiosis is a side effect of several medications used daily in critically ill patients, not limited to antibiotics. It can be triggered by dietary changes, proton pump inhibitors, and NSAIDs, among other factors (4).

This condition occurs not only at the intestinal level but throughout all microbiomes in the human body. Links have already been established between dysbiosis and various pathologies, including asthma, obesity, and *Clostridium difficile* infection, among others (5).

The objective of this chapter is to examine the role of probiotics in critical illness and the implications of dysbiosis for the critically ill patient, considering treatments, diet, and medications.

Keywords: bacterial resistance, dysbiosis, microbiome, probiotics, critically ill patients.

INTRODUCCIÓN

El uso irracional de los antibióticos representa, desde hace varios años, un grave problema de salud pública a nivel local y mundial. Esta práctica ha generado otro desafío de orden mayor: la resistencia bacteriana a los antimicrobianos. Dicha situación se agravó con la reciente pandemia de COVID-19, durante la cual el uso y abuso de estos fármacos complicó aún más este panorama.

En consecuencia, ha surgido un creciente interés científico en la búsqueda de alternativas de manejo no farmacológicas y no antimicrobianas para prevenir y tratar las infecciones nosocomiales (1).

En este contexto, cobra especial interés la utilidad de los probióticos para prevenir las infecciones nosocomiales. Esta estrategia ha sido considerada una



alternativa válida, lo que ha impulsado la realización de estudios enfocados en la aplicación de probióticos en el paciente críticamente enfermo.

¿Qué son los probióticos?

Se definen como microorganismos vivos que, al ser ingeridos en dosis adecuadas y dependiendo de la cepa, ejercen un efecto benéfico en el organismo del huésped. A menudo se administran junto con sustancias que promueven su colonización y crecimiento, conocidas como prebióticos; la mezcla de ambos se denomina sinbióticos (1).

En el intestino, por ejemplo, cumplen un papel fundamental en la inmunidad del huésped. Esto ha permitido que se comercialicen como suplementos nutricionales o dietéticos y no como productos farmacéuticos, por lo que no han sido sometidos a una evaluación rigurosa por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA).

Para comprender la utilidad de los probióticos, es fundamental recordar que en el enfermo crítico las funciones inmunológicas están alteradas por múltiples causas. Entre ellas se incluyen el proceso inflamatorio derivado de la enfermedad, el uso de antimicrobianos y la propia translocación bacteriana.

En estos pacientes, por ejemplo, se ha observado que la administración de ciertas cepas probióticas contribuye al buen funcionamiento del epitelio intestinal. Esto, a su vez, disminuye la posibilidad de contraer infecciones comunes en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI).

Algunas cepas probióticas que forman parte de la microflora habitual son *Bifidobacterium longum*, *Bacteroides*, *Lactobacillus casei* y *Bifidobacterium animalis*. Todas ellas contribuyen a remodelar la microbiota intestinal.

En el intestino, participan activamente en varias funciones inmunológicas: actúan como barrera contra la invasión de patógenos y producen hormonas, citoquinas y péptidos antimicrobianos. Estos últimos son responsables de la comunicación entre el tejido linfóide asociado al intestino (GALT) y la microbiota. Otras funciones incluyen la promoción de moco e inmunoglobulina A, la cual inhibe la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B) (3).

Estudios recientes demuestran que cualquier alteración de la microbiota predispone a los pacientes a contraer infecciones. Por ello, mantener la homeostasis inmunológica intestinal mediante el enriquecimiento de la microbiota es fundamental para prevenir el desarrollo de infecciones sistémicas, respiratorias, del tracto urinario y, principalmente, bacteriemias.

Otra utilidad de los probióticos es su capacidad para destruir bacterias patógenas mediante la síntesis de moléculas antimicrobianas, como ácidos grasos de cadena corta, bacteriocinas y microcinas. Asimismo, secretan ácido acético y láctico, los cuales disminuyen el pH intraluminal, inhibiendo así el crecimiento de patógenos.

En conclusión, los probióticos protegen la barrera intestinal y disminuyen la translocación bacteriana. Estas acciones han demostrado un beneficio significativo en la prevención de infecciones adquiridas en el hospital. Este



conocimiento nos ha motivado a realizar una amplia revisión de la literatura médica actualizada para profundizar en sus beneficios en el manejo del paciente crítico y sustentar así el presente trabajo (4).

PROBIÓTICOS Y PREVENCIÓN DE INFECCIONES ASOCIADAS AL CATÉTER VENOSO CENTRAL

Las infecciones asociadas a catéteres centrales representan aproximadamente 25,000 muertes prevenibles y un gasto anual de 21 mil millones de dólares en Estados Unidos (5). Esto ha promovido campañas para la prevención de este tipo de infecciones, utilizando paquetes de medidas y otras intervenciones respaldadas por diversos grados de evidencia científica.

Las infecciones relacionadas con dispositivos vasculares centrales requieren un manejo antimicrobiano de amplio espectro, lo que a su vez induce multirresistencia, aumenta el costo de hospitalización y eleva las tasas de comorbilidad y mortalidad (6).

Dentro de estas intervenciones, los probióticos han sido puestos a prueba en ensayos clínicos para comprobar su eficacia en la prevención de infecciones asociadas al cuidado de la salud. Sin embargo, un ensayo clínico con 23,015 pacientes arrojó resultados desfavorables, demostrando un aumento en la mortalidad para los pacientes que recibieron probióticos como *Lactocaseibacillus rhamnosus*, *Lactocaseibacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium bifidum* (7).

Por otro lado, existen reportes en prematuros extremos hospitalizados en unidades de cuidados intensivos neonatales en los que la administración de probióticos permitió el retiro de los accesos centrales tres días antes, en comparación con quienes no los recibieron. No obstante, se trata de estudios con un número limitado de pacientes (8).

Hasta la fecha, no se cuenta con evidencia científica sólida para recomendar el uso de esta terapia como prevención en las infecciones asociadas a catéteres venosos centrales. Por el contrario, los datos actuales sugieren que su uso no justifica el riesgo que implica su administración (7).

PROBIÓTICOS Y PREVENCIÓN DE LA NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA (NAVIM)

La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVIM) es la infección nosocomial más frecuente en los pacientes críticos, lo que representa un aumento en los costos de atención por paciente de entre 10,000 y 13,000 USD aproximadamente (9). La fisiopatología de esta enfermedad es compleja y está directamente asociada con la alteración de la microbiota y la barrera intestinal durante el curso de la enfermedad crítica, por lo que los probióticos se han considerado una opción de estudio razonable en este contexto (10).

La translocación bacteriana desde el intestino se ve favorecida por el uso de antibióticos, inhibidores de la bomba de protones y la hipoperfusión, factores que están presentes y predominan en la gran mayoría de pacientes críticos (10).



Lamentablemente, hasta el momento los probióticos no han demostrado prevenir de manera eficaz la NAVM. Un ensayo clínico aleatorizado (ECA) reciente ha corroborado la ausencia de beneficio con su administración para la prevención de esta enfermedad nosocomial (11, 12).

PROBIÓTICOS EN LA PANCREATITIS AGUDA SEVERA

La pancreatitis aguda severa, junto con su intenso proceso inflamatorio glandular y su **repercusión sistémica**, es la principal responsable de la disfunción multiorgánica subsecuente. Esta condición puede ocasionar una alta mortalidad y, hasta la fecha, carece de un tratamiento específico.

En este orden de ideas, tanto la disfunción multiorgánica como la infección pancreática están directamente relacionadas con la translocación bacteriana desde el intestino. Por lo tanto, teóricamente, detener este proceso debería prevenir los fallos orgánicos (13).

Con estos antecedentes, se ha demostrado que la administración enteral de prebióticos y probióticos contribuye a prevenir la progresión de la falla orgánica, así como la infección del tejido pancreático en estos pacientes (14).

Sin embargo, todavía no está claro cuál es el momento óptimo para iniciar la administración durante el curso de la enfermedad, ni cuál debe ser la duración del tratamiento.

A pesar de estos hallazgos, la evidencia actual sigue siendo limitada, ya que los estudios se basan en un número reducido de pacientes. En consecuencia, su uso no constituye una recomendación sólida en las guías de manejo para la pancreatitis, especialmente porque otros estudios no han encontrado beneficios con su administración (15).

RESTITUCIÓN DE LA MICROBIOTA EN PACIENTES CRÍTICOS

La enfermedad crítica es un detonante conocido de la lesión de la barrera digestiva y de la pérdida de la microbiota natural. Por esta razón, su restitución ha sido motivo de estudio bajo la premisa de que podría prevenir, principalmente, las infecciones nosocomiales.

No se ha demostrado que la restitución de la microbiota con probióticos como *Lactobacillus plantarum*, en comparación con placebo, disminuya la aparición de infecciones nosocomiales ni mejore la supervivencia de los pacientes críticos (16, 17).

El microbioma de los pacientes críticos cambia drásticamente en comparación con el de individuos sanos. Esto ocasiona un desequilibrio deletéreo en la microbiota, lo que a su vez promueve el crecimiento de patógenos (18).

PROBIÓTICOS PARA LA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

La infección por *Clostridium difficile* se diagnostica en aproximadamente 450,000 pacientes al año en Estados Unidos (19). Aunque esta bacteria puede colonizar el intestino de individuos sanos sin causar enfermedad, su proliferación es un riesgo en pacientes críticos. En ellos, el uso de antibióticos,



asociado a la hipoperfusión y la disbiosis, constituye una causa importante de diarrea en la UCI (20).

Cuando se pierde el equilibrio de la microbiota intestinal, este agente (*C. difficile*) puede provocar desde una diarrea leve hasta colitis pseudomembranosa e incluso la muerte.

Una revisión Cochrane que incluyó a 4,213 pacientes demuestra que el uso preventivo de probióticos reduce significativamente la aparición de diarrea por *C. difficile* tanto en adultos como en niños (21).

DISBIOSIS

El perfecto equilibrio del microbioma y su papel en la homeostasis inmunológica son factores que aún no se comprenden por completo.

La ruptura de esta armonía recibe el nombre de disbiosis. Lawrence A. David la define como “una alteración composicional y funcional en la microbiota que es impulsada por un conjunto de factores ambientales y relacionados con el huésped que perturban el ecosistema microbiano en un grado que excede sus capacidades de resistencia y resiliencia” (22).

Definir la disbiosis, sin embargo, sigue siendo un desafío, ya que hasta el momento no se ha establecido con claridad el perfil de una microbiota “normal” en individuos sanos; un claro ejemplo es la microbiota intestinal (23–25). Existen variaciones importantes entre personas, y los expertos concuerdan en que la microbiota subsiste en un equilibrio dinámico y adaptable a los diversos cambios (incluso fisiológicos) que puede sufrir un individuo.

Uno de los mayores esfuerzos para entender este complejo sistema inició en 2007 con el Proyecto del Microbioma Humano (*Human Microbiome Project*), una iniciativa multimillonaria que duró aproximadamente diez años. Su objetivo era comprender el microbioma y establecer sus patrones normales, su función y su composición (26, 27).

La relevancia clínica de la disbiosis abarca decenas de aspectos tanto en pacientes críticos como no críticos. Sin embargo, los siguientes temas han sido seleccionados por contar con la bibliografía más relevante para este capítulo:

DISBIOSIS E INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP)

La prescripción de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) es sumamente amplia en diversas especialidades médicas; sin embargo, sus efectos deletéreos sobre la microbiota intestinal a menudo se subestiman (28).

Se ha demostrado que el uso de IBP modifica la flora esofágica, con un incremento en la población de familias como Micrococcaceae, Actinomycetaceae y Clostridiaceae, así como una disminución de Comamonadaceae (29).



El microbioma bucal tampoco queda exento de estos efectos. El uso continuo de esomeprazol durante cuatro semanas ha demostrado un aumento de los géneros *Fusobacterium* y *Leptotrichia*, junto con una disminución de *Streptococcus* en las muestras fecales (30).

Por otro lado, la carga bacteriana en el estómago aumenta exponencialmente bajo el uso de estos fármacos (31).

Un efecto particularmente preocupante es la relación de los IBP con el desarrollo de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO, por sus siglas en inglés).

A su vez, el SIBO se asocia fuertemente con la aparición de infecciones por *C. difficile* (32).

DISBIOSIS Y ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos modifican la microbiota de los distintos sitios del cuerpo humano; sin embargo, es importante señalar que no todos causan el mismo efecto. La amoxicilina, por ejemplo, no parece ocasionar un impacto a largo plazo.

No ocurre así con los macrólidos, los cuales producen un cambio duradero después de un solo ciclo de tratamiento (33, 34). En estos casos, se ha observado una disminución en la población de Firmicutes y Actinobacteria, junto con una proliferación de Proteobacteria y Bacteroidetes.

El tiempo entre cada ciclo de antibióticos es otro factor crucial. Cuando el intervalo es menor a un año, la microbiota intestinal no tiene tiempo suficiente para recuperarse, un hallazgo que ha sido reportado en niños (33).

DISBIOSIS Y ESTRÉS OXIDATIVO

El intestino sufre una lesión durante cualquier proceso inflamatorio sistémico (p. ej., sepsis). Esto produce una disminución en la diversidad de la microbiota que, a su vez, ocasiona el sobrecrecimiento de bacterias deletéreas (35).

El tetrionato, un compuesto producido por bacterias reductoras de sulfato, se asocia con el crecimiento de enterobacterias como *Citrobacter* y *Salmonella* (36).

DISBIOSIS Y NUTRICIÓN

La microbiota más investigada es la intestinal; por lo tanto, su interacción con la dieta es un factor decisivo para su composición. Los cambios en los hábitos alimenticios ocasionan modificaciones en los diversos grupos bacterianos (37).

Estos cambios comienzan en la niñez. Por ejemplo, los recién nacidos alimentados con lactancia materna tienen un predominio de *Bifidobacterium*. Cuando su alimentación cambia a sólidos, la microbiota intestinal empieza a parecerse a la de un adulto (38).

En el colon, las bacterias producen enzimas que fermentan distintos sustratos de la dieta, lo que determina el crecimiento de ciertos grupos bacterianos. Por



ejemplo, en una dieta alta en proteínas, las enzimas bacterianas producen un ambiente rico en amonio que favorece a microorganismos específicos (39).

Las dietas altas en carbohidratos se asocian con cambios en la microbiota que, a su vez, se relacionan con el desarrollo de resistencia a la insulina, el aumento de la grasa abdominal y la ganancia de peso (40).

De hecho, cuando un individuo es sometido a una dieta restrictiva en hidratos de carbono, la proporción Firmicutes/Bacteroidetes cambia notablemente en comparación con su estado previo (41).

Una dieta alta en grasas saturadas ha demostrado tener un efecto antimicrobiano en la microbiota del intestino distal, un cambio que se asocia, entre otras cosas, con la formación de hígado graso (42).

Por todo lo antes mencionado, queda claro que la dieta y el estado metabólico, como el sobrepeso, están íntimamente ligados a una disbiosis que parece generar efectos deletéreos en todo el organismo.

CONCLUSIONES:

- Los probióticos son una terapia prometedora que podría desempeñar un papel importante en diversos aspectos del manejo del paciente crítico.
- Hasta la fecha, existen dos patologías para las cuales la evidencia científica respalda la recomendación de probióticos: la pancreatitis aguda severa y la diarrea por *Clostridium difficile*.
- Diversas patologías, tanto infecciosas como no infecciosas, comparten una fisiopatología que incluye la disrupción de la barrera intestinal y la alteración de la microbiota a este nivel.
- Actualmente, no se recomienda el uso de probióticos para prevenir las infecciones asociadas al catéter venoso central ni la neumonía asociada a la ventilación mecánica.
- Se requieren nuevos estudios con mayor solidez estadística para dilucidar la utilidad de los probióticos en otras aplicaciones dentro del cuidado del paciente crítico.
- El microbioma del paciente crítico, especialmente el intestinal, sufre una alteración de mayor magnitud que la observada en otro tipo de enfermos.
- La disbiosis es una entidad clínica que rara vez se considera en la práctica diaria; sin embargo, tiene efectos profundos en múltiples sistemas e interactúa de manera significativa con los antibióticos y otros fármacos empleados en pacientes críticos.

REFERENCIAS:

1. Morrow LE. Probiotics in the intensive care unit. Vol. 15, Current Opinion in Critical Care. 2009. p. 144–8.
2. Meier RM, Steuerwald M. Place of probiotics.



3. Oudhuis GJ, Bergmans DCJJ, Verbon A. Probiotics for prevention of nosocomial infections: Efficacy and adverse effects. Vol. 17, *Current Opinion in Critical Care*. 2011. p. 487–92.
4. Morrow LE, Gogineni V, Malesker MA. Probiotic, prebiotic, and synbiotic use in critically ill patients. Vol. 18, *Current Opinion in Critical Care*. 2012. p. 186–91.
5. Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, Agarwal R, Williams K, Brennan PJ. Estimating the Proportion of Healthcare-Associated Infections That Are Reasonably Preventable and the Related Mortality and Costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011 Feb;32(2):101–14.
6. Ruiz-Ruigómez M, Aguado JM. Duration of antibiotic therapy in central venous catheter-related bloodstream infection due to Gram-negative bacilli. Vol. 34, *Current Opinion in Infectious Diseases*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. 681–5.
7. Mayer S, Bonhag C, Jenkins P, Cornett B, Watts P, Scherbak D. Probiotic-Associated Central Venous Catheter Bloodstream Infections Lead to Increased Mortality in the ICU*. *Crit Care Med*. 2023 Nov 1;51(11):1469–78.
8. Rajput N, Filipovska J, Hewson M. The effects of routine administration of probiotics on the length of central venous line usage in extremely premature infants. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2017;59(1):20–7.
9. Johnstone J, Heels-Ansdell D, Thabane L, Meade M, Marshall J, Lauzier F, et al. Evaluating probiotics for the prevention of ventilator-Associated pneumonia: A randomised placebo-controlled multicentre trial protocol and statistical analysis plan for PROSPECT. *BMJ Open*. 2019 Jun 1;9(6).
10. Brenchley JM, Douek DC. Microbial translocation across the GI tract. Vol. 30, *Annual Review of Immunology*. 2012. p. 149–73.
11. Johnstone J, Meade M, Lauzier F, Marshall J, Duan E, Dionne J, et al. Effect of Probiotics on Incident Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2021 Sep 21;326(11):1024–33.
12. Gu WJ, Liu JC. Do probiotics decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients? Vol. 41, *Critical Care Medicine*. 2013.
13. Wu L, Hu J, Yi X, Lv J, Yao J, Tang W, et al. Gut microbiota interacts with inflammatory responses in acute pancreatitis. Vol. 16, *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. SAGE Publications Ltd; 2023.
14. Yu C, Zhang Y, Yang Q, Lee P, Windsor JA, Wu D. An Updated Systematic Review with Meta-analysis: Efficacy of Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic Treatment of Patients with Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 2021 Feb 1;50(2):160–6.
15. H Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute



pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. www.thelancet.com [Internet]. 2008;371. Available from: www.thelancet.com

16. Litton E, Anstey M, Broadhurst D, Chapman A, Currie A, Ferrier J, et al. Early and sustained *Lactobacillus* plantarum probiotic therapy in critical illness: the randomised, placebo-controlled, restoration of gut microflora in critical illness trial (ROCIT). *Intensive Care Med*. 2021 Mar 1;47(3):307–15.
17. Shimizu K, Ojima M, Ogura H. Gut microbiota and probiotics/synbiotics for modulation of immunity in critically ill patients. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI AG; 2021.
18. Dickson RP. The microbiome and critical illness. Vol. 4, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2016. p. 59–72.
19. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al. Burden of *Clostridium difficile* Infection in the United States . *New England Journal of Medicine*. 2015 Feb 26;372(9):825–34.
20. Evans CT, Johnson S. Prevention of *clostridium difficile* infection with probiotics. *Clinical Infectious Diseases*. 2015 May 15;60:S122–8.
21. Goldenberg JZ, Ma SSY, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. Vol. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2013.
22. David LA, Materna AC, Friedman J, Campos-Baptista MI, Blackburn MC, Perrotta A, et al. Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales. *Genome Biol*. 2014;15(7).
23. Tiffany CR, Bäumler AJ. Dysbiosis: from fiction to function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2019;317:602–8. Available from: <http://www.ajpgi.org>
24. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. Vol. 37, *Revue de Medecine Interne*. Elsevier Masson SAS; 2016. p. 418–23.
25. Proctor L. Priorities for the next 10 years of human microbiome research. *Nature*. 2019 May 31;
26. Proctor LM, Creasy HH, Fettweis JM, Lloyd-Price J, Mahurkar A, Zhou W, et al. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature*. 2019 May 30;569(7758):641–8.
27. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JL. The Human Microbiome Project. Vol. 449, *Nature*. Nature Publishing Group; 2007. p. 804–10.
28. Kiecka A, Szczepanik M. Proton pump inhibitor-induced gut dysbiosis and immunomodulation: current knowledge and potential restoration by



- probiotics. Vol. 75, Pharmacological Reports. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023. p. 791–804.
29. Bruno G, Zaccari P, Rocco G, Scalese G, Panetta C, Porowska B, et al. Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. *World J Gastroenterol*. 2019 Jun 14;25(22):2706–19.
 30. Mishiro T, Oka K, Kuroki Y, Takahashi M, Tatsumi K, Saitoh T, et al. Oral microbiome alterations of healthy volunteers with proton pump inhibitor. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 May 14;33(5):1059–66.
 31. Verdu E, Viani F, Armstrong D, Fraser R, Siegrist HH, Pignatelli B, et al. Effect of omeprazole on intragastric bacterial counts, nitrates, nitrites, and N-nitroso compounds. Vol. 35, *Gut*. 1994.
 32. Su T, Lai S, Lee A, He X, Chen S. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. Vol. 53, *Journal of Gastroenterology*. Springer Tokyo; 2018. p. 27–36.
 33. Korpela K, Salonen A, Virta LJ, Kekkonen RA, Forslund K, Bork P, et al. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nat Commun*. 2016 Jan 26;7.
 34. Weiss GA, Henet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. Vol. 74, *Cellular and Molecular Life Sciences*. Birkhauser Verlag AG; 2017. p. 2959–77.
 35. Lupp C, Robertson ML, Wickham ME, Sekirov I, Champion OL, Gaynor EC, et al. Host-Mediated Inflammation Disrupts the Intestinal Microbiota and Promotes the Overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell Host Microbe*. 2007 Aug 16;2(2):119–29.
 36. Hensel M, Hinsley AP, Nikolaus T, Sawers G, Berks BC. The genetic basis of tetrathionate respiration in *Salmonella typhimurium*. *Mol Microbiol*. 1999;32(2):275–87.
 37. Scott KP, Gratz SW, Sheridan PO, Flint HJ, Duncan SH. The influence of diet on the gut microbiota. Vol. 69, *Pharmacological Research*. 2013. p. 52–60.
 38. Favier CF, Vaughan EE, De Vos WM, Akkermans ADL. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates. *Appl Environ Microbiol*. 2002;68(1):219–26.
 39. Macfarlane GT, Macfarlane S. Human Colonic Microbiota: Ecology, Physiology and Metabolic Potential of Intestinal Bacteria. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 1997 Jan;32(sup222):3–9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365521.1997.11720708>
 40. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Pessoa S, Navarrete P, et al. The firmicutes/bacteroidetes ratio: A relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020.



41. Cardinelli CS, Sala PC, Alves CC, Torrinhas RS, Waitzberg DL. Influence of Intestinal Microbiota on Body Weight Gain: a Narrative Review of the Literature. Vol. 25, Obesity Surgery. Springer Science and Business Media, LLC; 2015. p. 346–53.
42. De Wit N, Derrien M, Bosch-Vermeulen H, Oosterink E, Keshtkar S, Duval C, et al. Saturated fat stimulates obesity and hepatic steatosis and affects gut microbiota composition by an enhanced overflow of dietary fat to the distal intestine. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol [Internet]. 2012;303:589–99. Available from: <http://www.ajpgi.org>G589



CAPÍTULO 19

Fármacos biológicos y citostáticos, el rol de la enfermera y el farmacéutico

Katherine Johanna Andrade Sánchez

Diego Enrique Salazar Erazo

Puntos clave

- La validación farmacéutica es un proceso vital en el cual el personal farmacéutico revisa la prescripción médica para asegurar que se ajuste a los protocolos establecidos.
- Entre los aspectos de especial complejidad que se presentan durante la preparación se encuentran el cálculo individualizado de la dosis (basado en parámetros antropométricos o en la funcionalidad orgánica) y la prescripción simultánea de distintos fármacos con sus posibles interacciones, las cuales pueden causar efectos adversos.

RESUMEN

Actualmente, se ha incrementado el número de pacientes diagnosticados con cáncer y enfermedades autoinmunes, quienes reciben tratamiento con medicamentos citostáticos y/o biológicos.

El Servicio de Farmacia Hospitalaria (SFH) está organizado para garantizar una atención de calidad y eficiente a los pacientes (1). En este contexto, una de sus fortalezas es el área de preparación de dichos medicamentos, la cual permite brindar una atención farmacoterapéutica eficaz, oportuna e individualizada tanto a pacientes hospitalizados como ambulatorios (2).

El uso de fármacos biológicos y citostáticos constituye uno de los escenarios de mayor complejidad en el abordaje terapéutico, cuyos resultados adversos pueden acarrear graves consecuencias para los pacientes y el sistema sanitario (1).

Por lo tanto, la finalidad de este capítulo es definir con claridad los roles del personal de enfermería y farmacia en la preparación y administración de estos medicamentos. Dichos procesos deben estar sujetos a protocolos, instructivos y guías clínicas que garanticen la inocuidad, calidad y seguridad de los fármacos. Para ello, se aplicarán los "10 correctos" y los "4 YO", además de asegurar el correcto manejo y eliminación de los fármacos biológicos.

Palabras clave: medicamentos citostáticos; rol de enfermería; quimioterapia; administración de medicamentos.



ABSTRACT

The number of patients diagnosed with cancer and autoimmune diseases who require treatment with cytostatic and/or biological drugs has recently increased.

The Hospital Pharmacy Service (HPS) is organized to guarantee efficient, high-quality patient care (1). In this context, a key strength of the hospital pharmacy is its preparation area for these medications, which facilitates effective, timely, and individualized pharmacotherapeutic care for both inpatients and outpatients (2).

The use of biological and cytostatic drugs represents a highly complex therapeutic scenario, where adverse outcomes can have severe consequences for patients and the healthcare system (1).

Therefore, the purpose of this chapter is to clearly define the roles of nurses and pharmacists in the preparation and administration of these medications. These processes must adhere to protocols, instructions, and clinical guidelines to ensure the drugs' safety, quality, and efficacy. To this end, the "10 Rights of Medication Administration" and the "4 I's" will be applied, in addition to ensuring the proper management and disposal of biological drugs.

Keywords: cytostatics; nursing role; chemotherapy; medication administration.

INTRODUCCIÓN

La finalidad de este capítulo es definir el rol que desempeñan los profesionales de enfermería y farmacia en el manejo de fármacos biológicos y citostáticos. Estos medicamentos, utilizados en el tratamiento de enfermedades como el cáncer y las autoinmunes, presentan características distintas a los convencionales.

Los fármacos citostáticos están diseñados para causar disfunción celular e inhibir el crecimiento de las células cancerosas mediante la alteración de su metabolismo y el bloqueo de su división y reproducción. Sin embargo, este daño no es selectivo, ya que afecta a todas las células del organismo, lo que provoca efectos tóxicos adversos principalmente a nivel hematopoyético, renal, hepático, digestivo y dérmico (4).

El uso de estos agentes se inició en la década de 1950, tras la observación de aplasia medular en militares expuestos a gas mostaza durante la Segunda Guerra Mundial. Este hallazgo propició el uso de mostazas nitrogenadas en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin (3). Décadas más tarde, en 1979, la revista *The Lancet* publicó el primer estudio que vinculaba la exposición laboral a citostáticos con riesgos para la salud. En dicha investigación se analizó, mediante el test de Ames, la acción mutagénica en la orina de personal de enfermería que manejaba estos fármacos sin medidas de protección. De esta manera, se evidenció que la exposición crónica, incluso en pequeñas cantidades, conllevaba riesgos sanitarios (5).



Los medicamentos biológicos comprenden los fármacos inmunológicos y aquellos derivados de la sangre o el plasma humano (6). Estos productos permiten alterar el curso de una enfermedad al actuar sobre mecanismos específicos a nivel celular, de órgano o de sistema. Algunos de ellos funcionan de manera similar a las proteínas endógenas; por ello, al ser administrados, pueden suprimir los síntomas y retrasar la progresión de la enfermedad (7).

Entre los diferentes tipos de fármacos biológicos se incluyen: hormonas (como la insulina, la eritropoyetina y la hormona del crecimiento); anticuerpos monoclonales (utilizados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y cáncer); productos sanguíneos (como los empleados en la hemofilia); y vacunas (7).

El origen y las características de los medicamentos citostáticos y biológicos evidencian la necesidad de un manejo diferenciado e individualizado. Su uso plantea diversos riesgos, como una elevada toxicidad intrínseca. Incluso con una aplicación terapéutica correcta, pueden surgir consecuencias graves si se cometen errores en la dosificación, reconstitución, transporte o administración. Por estas razones, el rol del personal de farmacia y enfermería es primordial para garantizar el manejo correcto y seguro de estos fármacos (2).

La preparación de estos medicamentos es un servicio vital dentro de la farmacia hospitalaria, ya que un manejo inadecuado implica riesgos tanto para el personal como para el paciente. Dichas preparaciones deben realizarse en un formato listo para administrar que no requiera manipulación adicional, garantizando así la composición y estabilidad del fármaco, además de la seguridad del personal que lo prepara y administra.

El personal que entra en contacto con estos medicamentos se expone a riesgos para su salud. Dicha exposición puede ocurrir en cualquier etapa del ciclo de vida del fármaco: desde su fabricación y distribución hasta la preparación, administración y eliminación de residuos. Por tanto, los trabajadores expuestos no solo pertenecen al sector sanitario (médicos, farmacéuticos, personal de enfermería, personal de manejo de desechos), sino también a la industria farmacéutica encargada de su preparación, transporte y eliminación (8).

Como indicador de calidad en el rol de enfermería, sus intervenciones deben basarse en conocimientos científicos, técnicos y humanísticos para satisfacer las necesidades del paciente durante la administración correcta de medicamentos.

Estudios internacionales, como el de Hosen et al. (2019), revelan deficiencias significativas en esta área. En una evaluación sobre el conocimiento y la práctica en la administración de citostáticos, se encontró que el 72.9% del personal de enfermería no había recibido capacitación, el 58.3% desconocía el uso de sistemas de transferencia cerrados y otro 58.3% no utilizaba equipos de protección personal en la sala de tratamiento (3).

Diversos estudios confirman que los errores registrados durante la administración de fármacos son, en gran medida, evitables. Esto subraya la



participación crucial del equipo de enfermería en la promoción de la seguridad del paciente (9).

La intervención principal y más importante dentro del rol de enfermería es la administración correcta de medicamentos citostáticos, prescritos en diversos esquemas de tratamiento para enfermedades autoinmunes y oncológicas. La farmacoterapia puede incluir de uno a tres fármacos según el tipo y estadio de la enfermedad, lo que exige contar con profesionales altamente capacitados para su manejo.

Este requerimiento se debe a los múltiples riesgos para el paciente y para el personal sanitario durante la administración. Entre las posibles fallas se incluyen errores en el almacenamiento y transporte, rotulación inadecuada, la no aplicación de los "10 correctos" y los "4 YO", derrames accidentales, ruptura del sistema endovenoso y extravasación. La incorporación, aplicación y evaluación de los "10 correctos" y los "4 YO" permite estandarizar los procesos y mantener un indicador de calidad, precautelando así la seguridad de ambos.

DESARROLLO DEL TEMA

El rol del personal farmacéutico y de enfermería es fundamental en todo el circuito de prescripción, preparación y administración de medicamentos citostáticos y biológicos. En la planificación de este circuito, la seguridad del paciente debe recibir la misma importancia que la del profesional que manipula los fármacos, ya que todas las etapas del proceso son igualmente relevantes (5).

La seguridad del proceso terapéutico se inicia con la prescripción farmacológica correcta. Una vez generada la prescripción, se procede con las siguientes etapas:

- Criterios de selección de presentaciones comerciales.
- Validación farmacéutica.
- Preparación.
- Dispensación.
- Transporte intrahospitalario.
- Administración (5, 6).

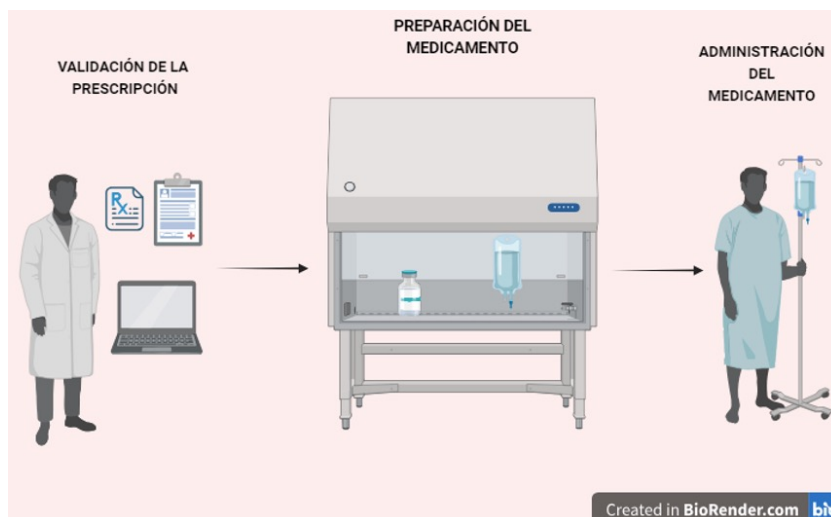




Figura1. *Etapas de la preparación de medicamentos biológicos y citostáticos.*

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PRESENTACIONES COMERCIALES

Para minimizar la manipulación, es preferible utilizar presentaciones comerciales cuyo contenido se adapte mejor a las dosis habituales. Se debe dar prioridad a los viales sobre las ampollas y a las formas farmacéuticas líquidas de uso inmediato sobre los sólidos parenterales, que requieren reconstitución previa a su administración (6).

LA VALIDACIÓN FARMACÉUTICA

La validación farmacéutica es un proceso enfocado en la seguridad del paciente, donde el personal farmacéutico revisa que la prescripción médica se ajuste a los protocolos establecidos, considerando tanto los datos de filiación como los clínicos del paciente.

Las actividades a realizar durante esta etapa incluyen:

- Cálculo de la superficie corporal y la dosis, así como los reajustes necesarios.
- Verificación de que la prescripción coincida con el protocolo o esquema de tratamiento.
- Revisión del historial farmacoterapéutico para asegurar la concordancia con ciclos anteriores.
- Comprobación de la compatibilidad y estabilidad de los medicamentos a administrar.

El resultado final de la validación es una hoja de trabajo individualizada para cada paciente, con la cual se elabora el etiquetado para la correcta identificación de las preparaciones (6).

PREPARACIÓN Y MEDIDAS DE SEGURIDAD

Este proceso consiste en la disolución, preparación o mezcla de medicamentos en condiciones adecuadas para las características de cada paciente. La preparación es una de las fases que conlleva mayor riesgo para el manipulador (6).

Se deben considerar aspectos clave como las instalaciones, que deben cumplir con características estructurales y normas de funcionamiento específicas. Estas se dividirán en tres zonas:

- **Zona negra:** Antesala.
- **Zona gris:** Área de paso y colocación del equipo de protección.
- **Zona blanca:** Área estéril donde se realiza la preparación. En todas ellas se debe cumplir con un estricto régimen de limpieza (6).

Por otro lado, el equipo de protección personal (EPP) es de suma importancia para quienes tienen contacto con estos medicamentos. El EPP para la preparación de citostáticos y biológicos incluye:



- Guantes de nitrilo.
- Gorro descartable.
- Bata.
- Mascarilla con filtros de protección contra aerosoles.
- Gafas con protección lateral.
- Cubre zapatos descartables.

DISPENSACIÓN

Previo a la dispensación, un farmacéutico debe realizar la verificación final de la preparación. Para ello, se compara la prescripción médica con la hoja de trabajo, corroborando los datos del paciente, la concentración del medicamento y el volumen final de la mezcla (6).

TRANSPORTE INTRAHOSPITALARIO

El transporte de los medicamentos preparados hasta su lugar de administración debe ser realizado por personal sanitario designado. Para esta tarea se utilizarán contenedores de material rígido, diseñados para evitar rupturas accidentales. Dichos contenedores deben estar claramente rotulados para indicar que su contenido es un medicamento biológico o citostático (6).

ADMINISTRACIÓN

El profesional de enfermería encargado de administrar citostáticos debe ser consciente del riesgo potencial y de la necesidad de precautelar tanto su seguridad como la del paciente. Este proceso debe basarse en protocolos, procedimientos y guías previamente definidos y avalados por la unidad de salud.

Dos conceptos son fundamentales en este ámbito:

1. **Manejo de citostáticos:** Conjunto de operaciones que abarca desde la recepción del fármaco hasta la eliminación final de los residuos.
2. **Bioseguridad:** Conjunto de medidas preventivas destinadas a proteger la integridad física del personal, dado que los citostáticos han demostrado ser **cancerígenos, mutagénicos y teratógenos**. Estos fármacos pueden causar neoplasias secundarias y daño local en la piel o mucosas por su acción irritante, vesicante o alérgica (10).

Las principales consideraciones que se deben seguir en la administración de medicamentos citostáticos por vía intravenosa son:

- Utilizar guantes de látex análogos a los utilizados en la preparación de estos medicamentos.
- Lavados de manos según norma OMS.
- Verificar el dispositivo por el cual se va a administrar el medicamento, dentro de los cuales mencionamos: vía periférica, catéter venoso central (CVC), catéter venoso central de inserción periférica (PICC), catéter Hickman y reservorio subcutáneo o Porta-Cath.



Al administrar un fármaco citostático por vía intravenosa, se pueden utilizar dos técnicas según la prescripción médica:

En una jeringa adecuada para la aplicación directa, lo cual requiere una conexión Luer-lock (sistema que permite la realización de conexiones sin fugas) y en su extremo distal un sistema cerrado, especialmente diseñado para la administración de citostáticos que evite el goteo, creación de aerosoles y desconexión accidental. La administración se realiza a través de una llave de tres pasos, dotada de válvulas de seguridad cerradas tanto de forma mecánica como microbiológica; de esta forma, por una luz se administra el citostático, y por el otro, suero fisiológico para purgar y lavar la vía. La limpieza de la válvula por la que se ha administrado el citostático se debe realizar siempre tras finalizar la infusión con alcohol de 70°, para eliminar cualquier resto que haya podido quedar.

La segunda técnica es la perfusión continua. Se deben utilizar sistemas cerrados de perfusión que garanticen la seguridad tanto del trabajador como del paciente. Los sistemas cerrados, hoy en día, están formados por un punzón en la zona proximal siendo esta la luz principal, utilizada para conectar un suero y realizar los purgados o lavados necesarios. Posee varias luces accesorias para la conexión de los citostáticos y otros fármacos no citotóxicos requeridos en el tratamiento. Su finalidad es, a través de diferentes sistemas de válvulas antirreflujo, cámaras de aire y filtros hidrófobos, mantener lo más confinado físicamente posible al agente citostático durante todas las fases, sin contacto con el exterior. (10)

Los citostáticos se clasifican según su capacidad potencial de agresión tisular una vez extravasados en:

- **Vesicantes:** capaces de causar necrosis tisular.
- **Irritantes:** sólo provocan irritación local sin progresar a necrosis.
- **No agresivos o no vesicantes:** no causan problemas de importancia cuando se extravasan.

La gravedad y extensión del daño producido depende de la cantidad de citostático extravasado y de las características de sus excipientes, motivo por el cual se debe considerar una urgencia médica.

En el caso de evidenciar una extravasación se debe:

- Suspender la infusión del agente citostático.
- Aspirar la máxima medicación posible (3 a 6 mililitros) por la vía venosa.
- Mantener la vía y retirar el equipo de infusión; si fuese el caso, retirar el catéter o la aguja.
- Mantener la extremidad elevada por 48 horas.
- Aplicar medidas no farmacológicas específicas como frío o calor local según prescripción médica.
- En caso de evolución negativa de la lesión con presencia de signos de rotura de tejido o ulceración, se debe consultar con el especialista.



Principales Consideraciones en la Administración de Medicamentos Citostáticos por Vía Oral

Manejo y Preparación de Dosis

- Ajustar la dosis a unidades completas (comprimidos enteros) siempre que sea posible.
- Si no es posible ajustar la dosis, el fármaco se deberá preparar en forma de suspensión.
- En caso de tener que dividir un comprimido, se debe utilizar un dispositivo de corte adecuado para garantizar la precisión.
- Utilizar guantes para evitar el contacto dérmico directo con los comprimidos o suspensiones.
- Las suspensiones deben administrarse preferentemente con una jeringa oral. Al colocar la jeringa dentro de la boca del paciente, se minimiza el riesgo de derrames y se asegura la administración de la dosis correcta.

Prácticas Seguras: Los 10 Correctos y los 4 Yo

Un indicador fundamental de calidad y seguridad en la administración de medicamentos es la aplicación de los "10 correctos" y los "4 Yo". Estos principios deben seguirse en todo momento:

Los 10 Correctos

1. **Medicamento Correcto:** Verificar el nombre del medicamento, su fecha de caducidad y sus características, asegurando que coincida con la prescripción.
2. **Paciente Correcto:** Asegurar la identidad del paciente al que se va a administrar el medicamento, comprobando nombres, apellidos y número de historia clínica o de cédula.
3. **Dosis Correcta:** Comprobar en la prescripción médica que la dosis a administrar sea la exacta.
4. **Vía Correcta:** Confirmar que la vía de administración (en este caso, oral) es la que el profesional médico ha prescrito.
5. **Hora Correcta:** Respetar los intervalos de tiempo indicados para la administración, ya que esto es crucial para mantener los niveles plasmáticos adecuados del fármaco en el organismo.
6. **Educación al Paciente:** Informar al paciente y a su familia sobre el fármaco que se está administrando, su propósito y las posibles reacciones adversas que podrían presentarse.
7. **Obtener una Historia Farmacológica:** Indagar sobre otros medicamentos que el paciente esté tomando para evitar interacciones y registrar antecedentes de reacciones adversas, que a menudo son motivo de suspensión o cambio de tratamiento.
8. **Descartar Alergias:** Conocer las alergias medicamentosas del paciente es vital para prevenir eventos adversos que podrían ser graves.



9. **Registro de la Medicación:** Registrar de forma clara y oportuna la administración del medicamento. Este acto cumple una función clínica y legal, y evidencia el cumplimiento de la prescripción.
10. **Responsabilidad en la Administración:** Asumir la responsabilidad profesional del acto de administrar un medicamento, incluyendo las implicaciones legales que pudieran surgir. (11)

Los 4 Yo

Además de los 10 correctos, los "cuatro Yo" refuerzan la responsabilidad individual del profesional como un indicador clave de práctica segura:

- **YO** preparo
- **YO** administro
- **YO** registro
- **YO** respondo

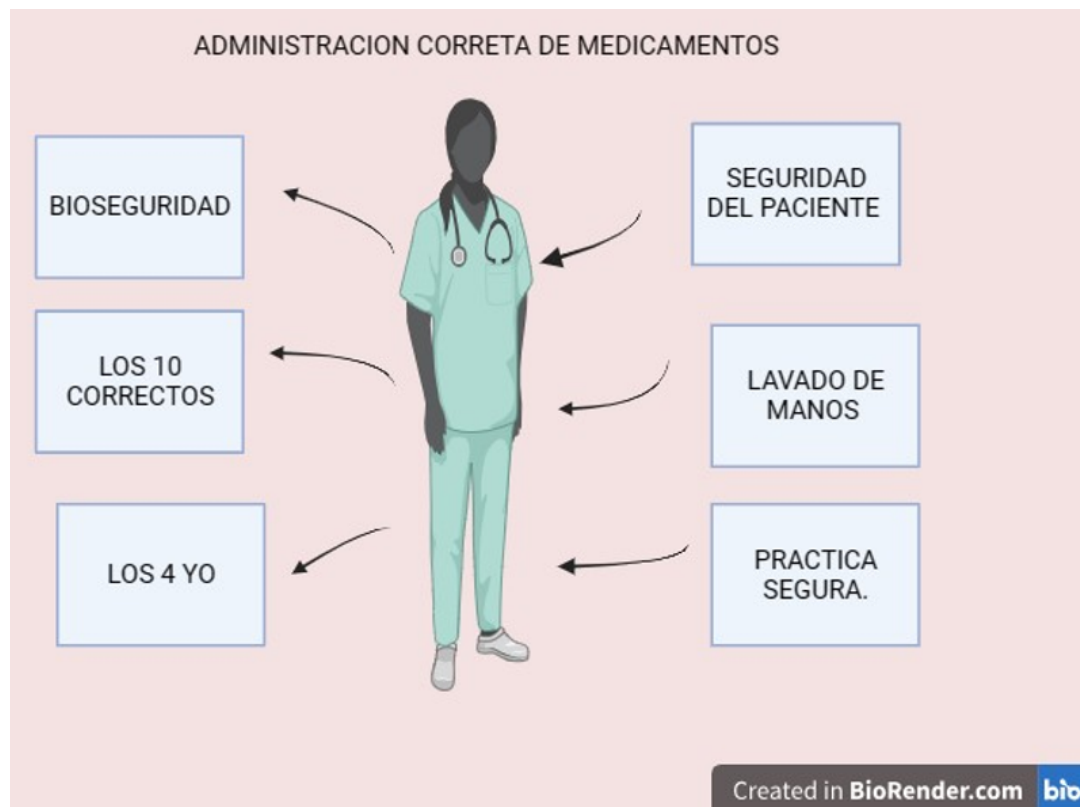


Figura 2. Administración Correcta de Medicamentos.

Conclusiones

- La colaboración interdisciplinaria entre el personal de enfermería y farmacia es esencial en el ciclo de manejo de fármacos biológicos y citostáticos. Esta sinergia profesional es fundamental para garantizar la seguridad y efectividad del tratamiento, así como para proporcionar un cuidado integral al paciente.
- El rol del farmacéutico es crucial para la seguridad del paciente y del personal sanitario. Su labor abarca desde la correcta validación de la prescripción y la preparación segura de los medicamentos, hasta el



asesoramiento y seguimiento clínico, garantizando así la efectividad del tratamiento.

- La adhesión a estrictos protocolos de bioseguridad, junto con la formación continua del equipo farmacéutico y de enfermería, son pilares que aseguran una preparación y administración correctas de los medicamentos citostáticos.
- La aplicación sistemática de los **"10 correctos"** y los **"4 Yo"** se consolida como un indicador de calidad indispensable para la administración de medicamentos, minimizando de forma significativa el riesgo de errores.
- La extravasación constituye la complicación más grave en la administración intravenosa de citostáticos. Por ello, la detección precoz de sus signos y síntomas es crucial para permitir una intervención inmediata y eficaz que limite el daño tisular.
- Las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) impactan negativamente en la salud del paciente, lo que subraya la importancia de la farmacovigilancia activa y el seguimiento clínico para identificarlas y gestionarlas adecuadamente.

REFERENCIAS

1. Española S, Hospitalaria F. NUEVAS TECNOLOGÍAS APLICADAS AL SERVICIO DE FARMACIA: PROCESO DE USO DE MEDICAMENTOS CITOSTÁTICOS NUEVAS TECNOLOGÍAS APLICADAS AL SERVICIO DE LA FARMACIA: PROCESO DE USO DE MEDICAMENTOS CITOSTÁTICOS grupo evaluación nuevas tecnologías [Internet]. Sefh.es. [citado el 18 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/tecno/documentos/imagenestecno/libro-proceso-medicamentos.pdf>
2. Por E, Maricel, Barbaricca I, María Menéndez A. SERIE MEDICAMENTOS ESENCIALES Y TECNOLOGIA Reconstitución y Dispensación de Medicamentos Citostáticos [Internet]. Sefh.es. [citado el 18 de noviembre de 2023] Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ops/citostaticos.pdf>
3. Melva Ysabel Pereda Geronimo, Mónica Elisa Meneses. Administración de Citostáticos en el marco de la calidad del cuidado de enfermería oncológica.revista San Gregorio. 2022.
4. Martín Lancharro P, Castro-Acuña Iglesias N de, González-Barcala F-J, Moure González JD. Evidencia de la exposición a fármacos citostáticos del personal sanitario: revisión de la literatura reciente. Farm Hosp [Internet]. 2016 [citado el 25 de noviembre de 2023];40(6):604–21. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432016000600012&script=sci_arttext&lng=es



5. Fernández AÁ, Moroni CO, Cossio E, Néstor Domínguez LM, Lombardo G, Especialista En Toxicología M, et al. Magister en Ciencias Sociales con mención en Salud -CEISAT -SRT [Internet]. Gob.ar. [citado el 28 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/20_guia_citostaticos.pdf
6. Medicamentos biológicos [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2023 [citado el 28 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/medicamentos-biologicos/>
7. sebio.com. [citado el 28 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.sebio.com/sites/default/files/2019-07/Posicionamiento%20de%20Asebio%20sobre%20biosimilares.pdf>
8. Martín Lancharro P, Castro-Acuña Iglesias N de, González-Barcala F-J, Moure González JD. Evidencia de la exposición a fármacos citostáticos del personal sanitario: revisión de la literatura reciente. Farm Hosp [Internet]. 2016 [citado el 25 de noviembre de 2023];40(6):604–21. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432016000600012&script=sci_arttext&lng=es
9. Figueiredo Manzo· Célia Luciana Guedes Barbosa Brasil· Flávia Felipe Thibau Reis, Allana dos Reis Correa, Delma Aurélia da Silva Simão , Anna Caroline Leite Costa· Seguridad en la administración de medicamentos: investigación sobre la práctica de enfermería y circunstancias de errores. Enferm. glob. 2019. vol.18 no.56.
10. El personal de enfermería y el manejo de citostáticos. Revista Médica y de Enfermería Ocronos. 2020.
11. Aimacaña Guayta, Evelyn Jazmín. Aplicación de los 10 correctos en la administración de medicación por parte del personal de enfermería en el Hospital Provincial General docente Ambato. Informe de Investigación. Ambato. Universidad Técnica de Amabto.2019. 5.
12. J. Güell. Rol de la enfermería en la administración de la quimioterapia. Hospital de Día de Oncología, Hematología y Unidad de Hospitalización a Domicilio, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona.2018.
13. Ana María Vázquez González Enfermera. UGC Urgencias - Hospital Universitario Jerez de la Frontera. Cádiz. Paola de las Mercedes Escobar Medrano Enfermera. Punto de Vacunación IFECA - Hospital Universitario Jerez de la Frontera. Cádiz. Bárbara Lagomazzini Mellado Enfermera. Dispositivo de Apoyo Sierra de Cádiz. Autora de correspondencia: Ana María Vázquez. Riesgos y efectos producidos por el manejo de citostáticos.2021, 5(3) 76-84.





CAPÍTULO 20

Del fenotipo al genotipo en la sepsis

Sandra Carolina Romero Andrade

Fabrizio González Andrade

Puntos clave

- Las diversas clasificaciones de los fenotipos clínicos de la sepsis pueden resumirse en tres tipos principales: inflamatorio, de inmunosupresión y de coagulación.
- El término endotipo se utiliza para definir subfenotipos con mecanismos funcionales o patológicos distintos que son susceptibles a intervenciones específicas.
- Se han identificado cuatro endotipos de sepsis, clasificados como Mars1 a 4, a partir de perfiles de expresión del genoma completo de leucocitos en sangre al momento de la admisión de los pacientes en la UCI.

RESUMEN

La sepsis es una compleja respuesta inflamatoria sistémica a la infección, cuya fisiopatología se ve influenciada por polimorfismos genéticos que afectan la inmunidad innata. Esta condición presenta una amplia variabilidad fenotípica con tres fenotipos principales. El diagnóstico temprano y la estratificación del paciente son cruciales para mejorar los resultados clínicos.

Los avances en la comprensión de la respuesta inmunitaria del paciente han llevado a un cambio de paradigma en el enfoque de la sepsis, destacando la importancia de la medicina personalizada de precisión. La identificación de biomarcadores y la evaluación del perfil genético del individuo permiten un abordaje terapéutico personalizado. La medicina de precisión también ha revelado la existencia de endotipos de sepsis, identificados a través de perfiles de expresión génica, que tienen implicaciones pronósticas y terapéuticas específicas.

Además, los sistemas de señalización bacteriana célula a célula desempeñan un papel crucial en la patogénesis de la sepsis, ofreciendo nuevas oportunidades para el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas. Por último, se reconoce la relación entre la infección y la autoinmunidad, especialmente a través del mimetismo molecular, lo que sugiere nuevas posibilidades de investigación y tratamiento en el contexto de las enfermedades autoinmunes asociadas a la sepsis.

Palabras clave: polimorfismos genéticos, variabilidad fenotípica, endotipos de sepsis, sistemas de señalización bacteriana, autoinmunidad.



ABSTRACT

Sepsis is a complex systemic inflammatory response to infection, the pathophysiology of which is influenced by genetic polymorphisms that affect innate immunity. This condition presents wide phenotypic variability, with three main phenotypes. Early diagnosis and patient stratification are crucial to improving clinical outcomes.

Advancements in understanding the patient's immune response have led to a paradigm shift in the approach to sepsis, highlighting the importance of personalized precision medicine. The identification of biomarkers and the evaluation of an individual's genetic profile allow for a personalized therapeutic approach. Personalized precision medicine has also revealed the existence of sepsis endotypes, identified through gene expression profiles, which have specific prognostic and therapeutic implications.

Furthermore, bacterial cell-to-cell signaling systems play a crucial role in the pathogenesis of sepsis, offering new opportunities for the development of targeted therapeutic strategies. Finally, the relationship between infection and autoimmunity is recognized, especially through the phenomenon of molecular mimicry, which suggests new possibilities for research and treatment in the context of sepsis-associated autoimmune diseases.

Keywords: genetic polymorphisms, phenotypic variability, sepsis endotypes, bacterial cell-to-cell signaling systems, autoimmunity.

INTRODUCCIÓN Y DEFINICIONES PREVIAS

En esta breve revisión se abordará la relación entre el fenotipo, el genotipo y la sepsis en los pacientes críticos. La sepsis se define como la respuesta inflamatoria sistémica a una infección. En esta, de acuerdo con los polimorfismos genéticos y su impacto en la inmunidad innata, se presentan diferentes patrones de evolución basados en la disfunción endotelial, la coagulación y la microcirculación. Estos factores representan su esencia fisiopatológica y se traducen en manifestaciones clínicas según su impacto en las funciones orgánicas.

El término fenotipo se refiere a las propiedades observables de un individuo, las cuales incluyen su apariencia, desarrollo y comportamiento, así como el cuadro clínico de una enfermedad, que varía según el grado de penetrancia y expresividad. El fenotipo de un individuo está determinado por su genotipo — el conjunto de genes que componen su genoma—, así como por las influencias ambientales y la interacción gen-gen. En sentido amplio, el genotipo alude a la composición genética de un individuo; en otras palabras, describe el conjunto completo de su ADN. En un sentido más estricto, el término puede usarse para referirse a los alelos, o formas variantes de un gen, que porta una persona. Los humanos son organismos diploides, lo que significa que tienen dos alelos en cada posición o *locus* genético, heredando uno de cada progenitor. Cada par de alelos representa el genotipo para un gen determinado.



La heterogeneidad genética es un término que describe cómo diferentes mutaciones (cambios permanentes en la secuencia del ADN) pueden causar la misma enfermedad. Este fenómeno ocurre de dos maneras: por heterogeneidad alélica, cuando distintas mutaciones afectan a un solo gen, o por heterogeneidad de *locus*, cuando las mutaciones se encuentran en genes diferentes. En ambos casos, el resultado es la misma condición clínica.

Términos en Cuidados Críticos

En el ámbito de los cuidados críticos, se aplican definiciones más específicas:

- **Fenotipo:** Es un conjunto de características clínicas observables en un grupo de pacientes que comparten un síndrome común. Un ejemplo es la definición de Berlín para el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).
- **Subfenotipo:** Se refiere a un conjunto de características que distinguen a un subgrupo de pacientes dentro de un mismo fenotipo. Estas pueden incluir un factor de riesgo, un rasgo, un marcador de expresión o una respuesta particular al tratamiento. Por ejemplo, el SDRA se puede subclasificar en hipoinflamatorio e hiperinflamatorio.
- **Endotipo:** Es un mecanismo biológico distintivo de una enfermedad, compartido por un subgrupo de pacientes y a menudo asociado con una respuesta predecible al tratamiento. Dado el conocimiento limitado sobre los mecanismos de las enfermedades críticas, aún no existen endotipos verdaderos en esta área, a diferencia de otros campos, como el asma (alérgica, sensible a la aspirina, etc.).
- **Rasgo tratable:** Es una característica de un subgrupo que puede ser abordada con éxito mediante una intervención específica. Un ejemplo es la mutación BRAF V600E en el melanoma, que es el objetivo del fármaco vemurafenib [1].

El término endotipo se utiliza para diferenciar subfenotipos con mecanismos funcionales o patológicos distintos —y, por tanto, susceptibles a intervenciones específicas— de los fenotipos que son solo clínicamente observables. Las ciencias ómicas (metabolómica, proteómica y transcriptómica) ofrecen el potencial de revelar un espectro de endotipos de sepsis, mostrando mecanismos subyacentes comunes en la patología inmunológica y proporcionando posibles dianas terapéuticas [1] (Figura 1).

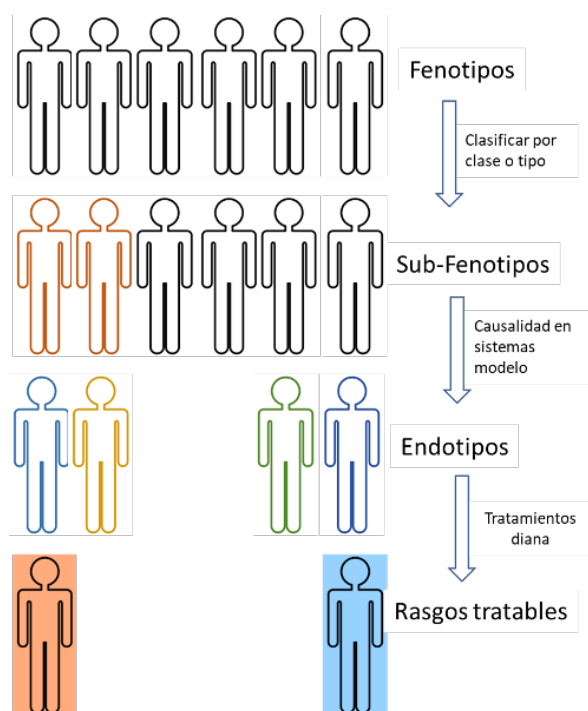


Figura 1. Posible aplicación de las definiciones de subgrupos en cuidados críticos.

No todos los subfenotipos son necesariamente endotipos. Estos grupos —subfenotipos, endotipos y rasgos tratables— pueden identificarse mediante diferentes métodos. Por ejemplo, los subfenotipos definidos por biomarcadores se han identificado repetidamente utilizando técnicas como el análisis de clases latentes y de conglomerados.

La progresión conceptual es la siguiente: cuando se comprueban diferencias mecánicas subyacentes, el subfenotipo se define como un endotipo. A su vez, si un tratamiento biológicamente plausible logra abordar con éxito dicho mecanismo endotípico, este se convierte en un rasgo tratable.

Sepsis

La sepsis sigue siendo una de las causas más comunes de mortalidad y morbilidad en pacientes críticamente enfermos, afectando hasta a 50 millones de personas anualmente con tasas de mortalidad de hasta el 40% [2]. Aunque el reconocimiento temprano y la implementación de protocolos han mejorado los resultados clínicos, las terapias dirigidas siguen siendo un objetivo difícil de alcanzar [3].

La sepsis se define como una respuesta inmunitaria desregulada del huésped a una infección que resulta en una disfunción orgánica potencialmente mortal [4]. Sin embargo, esta definición engloba una amplia gama de agresiones y trayectorias de deterioro fisiológico. Dicha heterogeneidad probablemente explica la falta de eficacia en ensayos clínicos previos que emplearon terapias inmunomoduladoras [5]. Para abordar este problema, se han hecho esfuerzos por clasificar a los pacientes basándose en características observables y valores de laboratorio, conocidos como fenotipos [6]. No obstante, es posible que estos fenotipos clínicos no discriminen con precisión las diferencias en los mecanismos subyacentes de la enfermedad, denominados endotipos [7]. Por lo tanto, los esfuerzos de fenotipado aún no han generado cambios sustanciales en la atención o en los desenlaces terapéuticos del paciente crítico [8].



Semánticamente, el término endotipo se utiliza para diferenciar subfenotipos con mecanismos funcionales o patológicos distintos —susceptibles de intervenciones específicas— de los fenotipos clínicamente observables. Se han identificado entre dos y cinco endotipos en la sepsis, aunque varían en cuanto a los dominios, las fuentes de datos, los algoritmos de clasificación y la metodología estadística utilizada [9]. En conjunto, estos estudios han despertado el interés por redefinir la enfermedad crítica en términos de alteraciones fisiológicas subyacentes en lugar de síndromes fenotípicos.

Fenotipos y el Cambio de Paradigma

El fenotipo en la sepsis se refiere a las características o rasgos observables de la enfermedad en un paciente. Estas características varían ampliamente según factores como la infección subyacente, el estado de salud del paciente y la etapa de la sepsis. En pacientes no quirúrgicos con sepsis bacteriana o viral, se pueden clasificar tres fenotipos principales [10]:

1. **Inflamatorio:** Caracterizado por una respuesta inflamatoria exagerada y un aumento de citoquinas proinflamatorias.
2. **De inmunosupresión:** Se distingue por una respuesta inmunitaria disminuida y un incremento en la producción de citoquinas antiinflamatorias.
3. **De coagulación:** Presenta una activación exagerada del sistema de coagulación y la formación de microtrombos.

La sepsis, en cuanto a fenotipo y genotipo, presenta una expresividad variable, donde los desenlaces clínicos dependen de un diagnóstico precoz. Tradicionalmente, el enfoque se centraba en identificar el microorganismo causante para diferenciarla del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Sin embargo, en los últimos años, el paradigma ha cambiado. Estudios recientes demuestran que la respuesta inmunitaria del paciente séptico juega un papel clave en el desarrollo de la enfermedad. Este hallazgo tiene implicaciones directas en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento, abriendo la puerta a estrategias basadas en la medicina personalizada de precisión.

El Reto de la Heterogeneidad

Se ha demostrado que las definiciones clínicas de la sepsis tienen una utilidad limitada para detectar la heterogeneidad biológica subyacente, lo que ha contribuido a que muchos ensayos clínicos no muestren beneficios claros de los tratamientos evaluados. Las definiciones más recientes mejoran la claridad al diferenciar la sepsis de una infección simple y el *shock* de la hipotensión, pero hacen poco para reducir dicha heterogeneidad [11].

En pacientes críticos, la heterogeneidad se refiere a la compleja interacción entre los factores de riesgo, la presencia de biomarcadores y el desenlace de la patología (Figura 2).

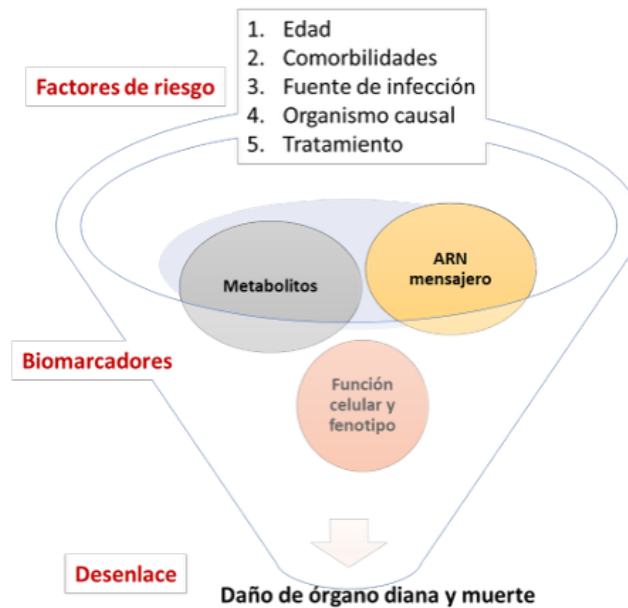


Figura 2. Heterogeneidad en pacientes críticos con infección grave

Subfenotipos clínicos

Varios investigadores han intentado subdividir la sepsis utilizando datos clínicos fácilmente disponibles. Un grupo de autores desarrolló subgrupos mediante un **análisis de perfil latente**, una técnica que identifica subgrupos utilizando únicamente variables continuas. Así, se identificaron cuatro subfenotipos:

- **Perfil 1:** Grupo inicial, con baja mortalidad.
- **Perfil 2:** Con disfunción respiratoria.
- **Perfil 3:** Con disfunción multiorgánica y la mayor mortalidad.
- **Perfil 4:** Con disfunción neurológica.

El perfil 3 pareció responder favorablemente a la administración de líquidos intravenosos, mientras que el perfil 4 respondió de forma negativa [12].

En otra clasificación, se identificaron subfenotipos a partir de **modelos de trayectoria de la temperatura** corporal. De este análisis surgieron cuatro subtipos:

- **Hipertérmico de resolución lenta** (mortalidad del 10,2 %).
- **Hipertérmico de resolución rápida** (mortalidad del 3 %).
- **Normotérmico** (mortalidad del 4,5 %).
- **Hipotérmico** (mortalidad del 9,0 %).

El grupo hipotérmico estaba compuesto por pacientes de mayor edad, mientras que el grupo hipertérmico de resolución rápida presentaba concentraciones séricas más altas de proteína C reactiva y una mayor velocidad de sedimentación globular [13].



Otros investigadores han utilizado el algoritmo de agrupamiento *k*-medias para definir subfenotipos a partir de datos clínicos obtenidos en el servicio de urgencias. Con este método se identificaron cuatro subfenotipos que diferían en prevalencia, mortalidad y características clínicas:

- **Subfenotipo α** (33 % de prevalencia; 2 % de mortalidad): Presentaba menos alteraciones en los valores de laboratorio y menor disfunción orgánica.
- **Subfenotipo β** (27 % de prevalencia; 5 % de mortalidad): Integrado por pacientes de mayor edad, con más enfermedades crónicas y mayor disfunción renal.
- **Subfenotipo γ** (27 % de prevalencia; 15 % de mortalidad): Se caracterizaba por una mayor inflamación, menores concentraciones de albúmina sérica y temperatura más elevada.
- **Subfenotipo δ** (13 % de prevalencia; 32 % de mortalidad): Tenía niveles de lactato y aminotransferasas más altos y mayor hipotensión [14].

El agrupamiento *k*-medias es un método que busca dividir un conjunto de observaciones en *k* grupos, donde cada observación pertenece al grupo cuya media es la más cercana.

Finalmente, en otro estudio se aplicó un análisis de clases latentes para definir subfenotipos basados en la multimorbilidad de los pacientes. Los grupos identificados fueron:

- Cardiopulmonar (6,1 %) y Cardíaco (26,4 %): Compuestos por pacientes de edad avanzada con enfermedades de base en dichos sistemas.
- Joven (23,5 %): Formado por pacientes jóvenes y previamente sanos.
- Hepático-Adicción (9,8 %): Pacientes de mediana edad con altas tasas de depresión, abuso de sustancias e insuficiencia hepática.
- Diabético complicado (9,4 %) y Diabético no complicado (24,8 %).

Los grupos con mayor mortalidad fueron el hepático-adicción, seguido por el cardíaco, el cardiopulmonar y el de diabéticos complicados. Este estudio fue pionero en aplicar este tipo de análisis a la multimorbilidad y proporcionó evidencia sólida de que los resultados clínicos varían según el perfil de comorbilidades del paciente [15].

En la actualidad, el aislamiento microbiológico y los cultivos siguen siendo el estándar de oro para el diagnóstico de la sepsis. Sin embargo, presentan desventajas significativas, como el prolongado tiempo de espera para obtener resultados, especialmente en infecciones por gérmenes resistentes u hongos. Este retraso dificulta el inicio de una terapia adecuada y oportuna. Como alternativa, se ha propuesto el uso de **biomarcadores**, productos de la respuesta inflamatoria del individuo que son relevantes para el diagnóstico y pronóstico en pacientes críticos. De hecho, los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han comprobado que cada individuo posee un



perfil genético único que determina una respuesta inmunitaria diferente ante infecciones similares [16].

Endotipos Moleculares en la Sepsis (Mars1-4)

Una investigación de un grupo neerlandés utilizó aprendizaje automático (*machine learning*) y análisis de conglomerados para estudiar perfiles de expresión génica, identificando cuatro endotipos de sepsis denominados Mars1, Mars2, Mars3 y Mars4 [10]. Estos endotipos se definieron a partir del análisis de leucocitos en sangre al momento de la admisión del paciente en la UCI y presentaban perfiles fisiopatológicos que no eran fácilmente discernibles solo mediante características clínicas.

La clasificación se basó en la expresión de genes específicos para cada grupo [10]:

- **Mars1:** Gen BPGM y TAP2.
- **Mars2:** Gen GADD45A y PCGF5.
- **Mars3:** Gen AHNK y PDCD10.
- **Mars4:** Gen IFIT5, GLTSCR2 y NOP53.

Estos subfenotipos, derivados en una cohorte prospectiva y validados en cohortes retrospectivas, mostraron características y pronósticos distintos:

- **Mars1:** Se asoció con un **mal pronóstico** y una regulación a la baja (*downregulation*) de genes del sistema inmunitario innato y adaptativo.
- **Mars2:** Presentó un riesgo de mortalidad intermedio y una mayor expresión de genes implicados en el reconocimiento de patrones moleculares, vías de citoquinas, crecimiento y movilidad celular (p. ej., NF-κB, IL-6).
- **Mars3:** Se asoció con una regulación al alza (*upregulation*) de la función inmunitaria adaptativa, especialmente de las células T, y un **menor riesgo de mortalidad**.
- **Mars4:** Similar al Mars2, tuvo una mortalidad intermedia y una mayor expresión de genes de reconocimiento de patrones y vías de citoquinas, aunque a través de mecanismos diferentes (p. ej., señalización de interferón y del receptor RIG-I [DDX58]).

La Figura 3 ofrece una interpretación biológica detallada de estos endotipos moleculares de la sepsis.

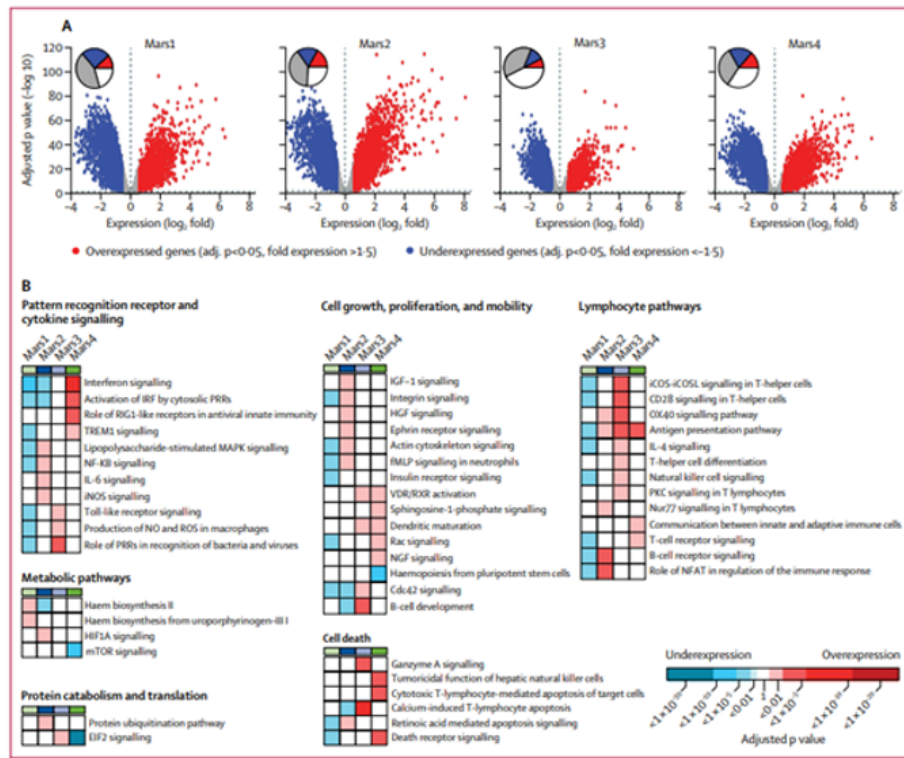


Figura 3. Interpretación biológica de los endotipos moleculares de la sepsis.

(A) Gráficos de volcán (volcano plots) de la expresión genética diferencial en los grupos Mars1-4 en comparación con individuos sanos. Los gráficos muestran la expresión genética diferencial (eje x) frente a los valores de p ajustados (eje y). Dentro de cada gráfico, los diagramas circulares internos ilustran la magnitud de los cambios:

- **Rojo:** Genes significativamente sobreexpresados ($p < 0,05$; expresión $> 1,5$ veces la de los controles).
- **Azul:** Genes significativamente subexpresados ($p < 0,05$; expresión $< 1,5$ veces la de los controles).
- **Gris:** Genes con cambios de expresión significativos pero de menor magnitud ($p < 0,05$; cambio $< 1,5$ veces).

(B) Análisis de las vías de señalización canónica por endotipo. Las vías se agruparon en categorías superiores (super-pathways). Los mapas de calor muestran la sobrerrepresentación estadística de cada vía según la prueba de Fisher ($p < 0,01$).

Fuente: Scicluna BP, van Vught LA, Zwinderman AH, et al. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(10):816-826. doi:10.1016/S2213-2600(17)30294-1.

Otros Subfenotipos y sus Contradicciones

Otros autores [17] han utilizado nuevos algoritmos de agrupamiento para definir subfenotipos en la sepsis a partir de datos de expresión génica. En su análisis, identificaron tres grupos principales:

1. **Inflamatorio:** Caracterizado por la activación de la inmunidad innata y una mayor mortalidad.
2. **Adaptativo:** Con activación de la inmunidad adaptativa y una menor mortalidad.



- 3. Coagulopático:** Presentaba una expresión génica asociada a la desgranulación plaquetaria y disfunción de la coagulación, con mayor mortalidad y edad avanzada.

Es notable que un 16 % de los pacientes de la cohorte no pudo ser clasificado en un subfenotipo específico. Los datos clínicos sugieren que el subfenotipo adaptativo corresponde a pacientes con una enfermedad menos grave, mientras que los subfenotipos inflamatorio y coagulopático dividen a la cohorte más grave en grupos de pacientes más jóvenes y de mayor edad, respectivamente. Sin embargo, estos hallazgos deben interpretarse con cautela, ya que los datos completos de edad y gravedad solo estaban disponibles para el 36 % de los pacientes. Estos resultados inesperados demuestran la comprensión aún limitada que se tiene sobre la biología de la sepsis.

Solapamientos y Conflictos entre Clasificaciones

Existen notables solapamientos y conflictos entre los distintos enfoos basados en biomarcadores para clasificar la sepsis. Por ejemplo, aunque la subclase A pediátrica y el subfenotipo SRS1 de adultos muestran patrones genéticos de inmunosupresión, parecen responder de manera dispar a los corticosteroides.

Por otro lado, se han observado correlaciones: el subfenotipo Mars3 es similar al SRS2 (ambos con alta expresión de genes de inmunidad adaptativa), y el subfenotipo inflamatorio se corresponde con el SRS1. A pesar de estas similitudes alentadoras, también existen discordancias sustanciales en la asignación de pacientes a un subfenotipo u otro según el sistema de clasificación utilizado [18].

Señalización Bacteriana: *Quorum Sensing*

Un campo de estudio distinto pero relevante es el de los sistemas de señalización bacteriana célula a célula, conocidos como Detección de Quórum (*Quorum Sensing*). Estos mecanismos permiten a las bacterias coordinar la expresión de genes en toda la población, activando factores de virulencia solo cuando alcanzan una alta densidad [19].

Estos sistemas, presentes tanto en bacterias grampositivas como gramnegativas, se basan en la secreción de moléculas señalizadoras llamadas autoinductores, cuya concentración regula aspectos clave de la expresión genética [20]. Una característica fundamental de este mecanismo es que permite la comunicación no solo intraespecie (entre bacterias de la misma especie), sino también interespecie.

Al impedir la expresión de factores de virulencia cuando la densidad bacteriana es baja, el *Quorum Sensing* previene que los patógenos sean detectados de forma precoz por el sistema inmunitario del huésped. Por lo tanto, estos sistemas desempeñan un papel crucial en la patogénesis de la infección y en la formación de biopelículas (*biofilms*) [21].



Mecanismos de Señalización y Autoinmunidad

Una vez que se alcanza una densidad de población crítica, las bacterias expresan sus genes de virulencia junto con señales de proliferación celular, lo que conduce a la invasión de tejidos y al establecimiento de la infección. En las bacterias gramnegativas, este proceso es mediado por autoinductores citosólicos (del tipo acil-homoserina lactonas o AHL), los cuales son transportados al entorno extracelular. Allí se unen a receptores en bacterias vecinas, iniciando una cascada de señalización que controla diversas funciones celulares. Estas moléculas se difunden pasivamente hasta que se alcanza la densidad bacteriana necesaria para activar la respuesta coordinada [22].

Por otro lado, existe un fenómeno inmunitario relevante conocido como mimetismo molecular. Ocurre cuando el sistema inmunitario, al responder a un patógeno, dirige por error sus defensas contra estructuras propias del cuerpo que comparten similitudes estructurales con los antígenos del microorganismo. Esta reacción puede desencadenar respuestas autoinmunes, en las que el sistema ataca tejidos sanos, dando lugar a enfermedades autoinmunes. Su desarrollo depende de factores como la predisposición genética y desencadenantes ambientales, incluyendo las propias infecciones [23].

CONCLUSIONES

A pesar de los avances científicos y el desarrollo de terapias dirigidas basadas en la medicina de precisión, la comprensión de la biología y la etiopatogenia de la sepsis sigue siendo incompleta. Se han identificado cuatro endotipos genómicos para la sepsis (Mars1 a 4), pero las complejas interacciones entre los distintos subfenotipos plantean preguntas fundamentales sobre su fisiopatología, lo que evidencia la necesidad de más estudios para elucidar los mecanismos subyacentes.

Declaraciones

- **Financiación:** Los autores declaran que esta investigación fue realizada con fondos propios.
- **Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés relevantes para este artículo.
- **Contribución de los autores:** Ambos autores participaron en la redacción, el análisis crítico, la discusión y la aprobación final del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Reddy K, Sinha P, O'Kane CM, Gordon AC, Calfee CS, McAuley DF. Subphenotypes in critical care: translation into clinical practice. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):631-643. doi:10.1016/S2213-2600(20)30124-7
2. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S, et al. Global, regional, and



- national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the global burden of disease study. *Lancet*. 2020;395(10219):200–11.
3. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet*. 2018;392(10141):75–87. doi:10.1016/S0140-6736(18)30696-2
 4. Herrán-Monge R, Muriel-Bombín A, García-García MM, et al. Mortality Reduction and Long-Term Compliance with Surviving Sepsis Campaign: A Nationwide Multicenter Study. *Shock*. 2016;45(6):598–606. doi:10.1097/SHK.0000000000000555
 5. Balch JA, Chen UI, Liesenfeld O, et al. Defining critical illness using immunological endotypes in patients with and without sepsis: a cohort study. *Crit Care*. 2023;27(1):292. Published 2023 Jul 20. doi:10.1186/s13054-023-04571-x
 6. Xu Z, Mao C, Su C, et al. Sepsis subphenotyping based on organ dysfunction trajectory. *Crit Care*. 2022;26(1):197. Published 2022 Jul 3. doi:10.1186/s13054-022-04071-4
 7. Zhao H, Kennedy JN, Wang S, Brant EB, Bernard GR, DeMerle K, Chang CH, Angus DC, Seymour CW. Revising host phenotypes of sepsis using microbiology. *Front Med*. 2021;8:775511.
 8. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CH, Elliott CF, Xu Z, Berry S, Clermont G, Cooper G, Gomez H, et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA*. 2019;321(20):2003–17.
 9. Leligdowicz A, Matthay MA. Heterogeneity in sepsis: new biological evidence with clinical applications. *Crit Care*. 2019;23(1):80. Published 2019 Mar 9. doi:10.1186/s13054-019-2372-2
 10. Scicluna BP, van Vught LA, Zwinderman AH, et al. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(10):816–826. doi:10.1016/S2213-2600(17)30294-1
 11. Méndez Hernández R, Ramasco Rueda F. Biomarkers as Prognostic Predictors and Therapeutic Guide in Critically Ill Patients: Clinical Evidence. *J Pers Med*. 2023;13(2):333. Published 2023 Feb 15. doi:10.3390/jpm13020333
 12. Zhang Z, Zhang G, Goyal H, Mo L, Hong Y. Identification of subclasses of sepsis that showed different clinical outcomes and responses to amount of fluid resuscitation: a latent profile analysis. *Crit Care*. 2018;22(1):347. Published 2018 Dec 18. doi:10.1186/s13054-018-2279-3
 13. Bhavani SV, Carey KA, Gilbert ER, Afshar M, Verhoef PA, Churpek MM. Identifying Novel Sepsis Subphenotypes Using Temperature Trajectories. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):327–335. doi:10.1164/rccm.201806-1197OC



14. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA*. 2019;321(20):2003-2017. doi:10.1001/jama.2019.5791
15. Simonis FD, de Iudicibus G, Cremer OL, et al. Macrolide therapy is associated with reduced mortality in acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients. *Ann Transl Med*. 2018;6(2):24. doi:10.21037/atm.2017.12.25
16. Samanta RJ, Summers C. Translational Research in Intensive Care Unit: Novel Approaches for Drug Development and Personalized Medicine. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(5):687-698. doi:10.1055/s-0039-1698407
17. Sweeney TE, Azad TD, Donato M, et al. Unsupervised Analysis of Transcriptomics in Bacterial Sepsis Across Multiple Datasets Reveals Three Robust Clusters. *Crit Care Med*. 2018;46(6):915-925. doi:10.1097/CCM.0000000000003084
18. Bierman AS, Tinetti ME. Precision medicine to precision care: managing multimorbidity. *Lancet*. 2016;388(10061):2721-2723. doi:10.1016/S0140-6736(16)32232-2
19. Defoirdt T. Quorum-Sensing Systems as Targets for Antivirulence Therapy. *Trends Microbiol*. 2018;26(4):313-328. doi:10.1016/j.tim.2017.10.005
20. Abisado RG, Benomar S, Klaus JR, Dandekar AA, Chandler JR. Bacterial Quorum Sensing and Microbial Community Interactions [published correction appears in *MBio*. 2018 Oct 2;9(5):]. *mBio*. 2018;9(3):e02331-17. Published 2018 May 22. doi:10.1128/mBio.02331-17
21. Rather MA, Gupta K, Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. *Braz J Microbiol*. 2021;52(4):1701-1718. doi:10.1007/s42770-021-00624-x
22. Hawver LA, Jung SA, Ng WL. Specificity and complexity in bacterial quorum-sensing systems. *FEMS Microbiol Rev*. 2016;40(5):738-752. doi:10.1093/femsre/fuw014
23. Blank M, Barzilai O, Shoenfeld Y. Molecular mimicry and auto-immunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007;32(1):111-118. doi:10.1007/BF02686087

INMUNOMODULACIÓN EN EL PACIENTE CRÍTICO

Farmacología aplicada y estrategias traslacionales

Uno de los paradigmas de la intervención inmunológica es la sepsis y el choque séptico, que constituyen uno de los motivos de ingreso más frecuentes a las unidades de terapia intensiva, su manejo propuesto se basa en soportar los fallos orgánicos y administrar antibióticos tempranos, sin que ello, haya marcado una disminución importante en las tasas de mortalidad, que continúan siendo relativamente elevadas. La definición actual de la sepsis es muy elocuente sobre su fisiopatología, al definirla como la “respuesta desregulada” del huésped ante una noxa infecciosa. La desregulación, tiene mucho que ver con la manera de activar la respuesta inmune innata y adaptativa, que cuando se descontrolan generan un incendio proinflamatorio, que condiciona alta mortalidad y que puede objetivarse con la medición de los niveles séricos de citoquinas inflamatorias (IL-6, TNF α , IL-1). Aunque este escenario proinflamatorio inicial, es deseable para controlar y erradicar a los patógenos, debe haber un contrapeso inmunológico que module esta respuesta y procure la homeostasis, este escenario se genera con la participación celular de linfocitos T reguladores, macrófagos M2 y citoquinas antiinflamatorias como la IL-10, el TGF-beta, entre otras.

En esta obra, escribiremos sobre el estado del arte de la modulación inmunológica y sus perspectivas actuales y futuras en el enfermo crítico tanto, en la sepsis, como en otras entidades nosológicas, trasladando los conocimientos moleculares al manejo estándar actual.

Jorge Luis Vélez Paez.