



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Secretario Adjunto

Responsable de Tesorería

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

Simposio: Aspectos Claves de la Respuesta Inflamatoria en Enfermedades Infecciosas y No Infecciosas

Siendo las 17:00 horas del día 18 de septiembre de 2024, se da por iniciada la sesión correspondiente en las instalaciones de la Academia Nacional de Medicina.

En el presidium: Dr. Germán Fajardo Dolci, presidente de la Academia; Raúl Carrillo Esper, vicepresidente; Dr. Enrique Graue Hernández, secretario adjunto; y Dr. Eduardo Antonio Ferat Osorio, coordinador.

El Dr. Fajardo Dolci da la bienvenida y cede la palabra al Dr. Ferat Osorio, quien coordinará esta sesión sobre los aspectos claves de la respuesta inflamatoria en enfermedades infecciosas y no infecciosas. Pensar en la inflamación es pensar en todos los mecanismos que pueden estar involucrados en su génesis, pero también en la resolución de la respuesta inflamatoria y, por supuesto, en la posible resolución del problema. Hoy tenemos a tres ponentes de primera línea que nos hablarán sobre diferentes aspectos de este tema.

Comenzamos con el Dr. Gilberto F. Vázquez de Anda, quien nos hablará de los **nuevos marcadores para evaluar la respuesta inflamatoria sistémica**. Un biomarcador es una característica biológica que se puede medir y evaluar como un indicador de diagnóstico, para predecir el curso de una enfermedad, o evaluar la gravedad o la respuesta a un tratamiento. Los tipos de marcadores van desde moléculas, genes y proteínas hasta características fisiológicas. Todo en el cuerpo humano es señalización. Cuando un tejido, célula u órgano enferma, envía señales de respuesta con el fin de compensar y restablecer la función. Los marcadores se clasifican en epigenómica (estudio del genoma y su estructura), transcriptómica (ARN), proteómica (proteínas, citoquinas) y metabólica (metabolitos). El endotelio es el órgano que monitorea el desarrollo de un proceso necrótico, inflamatorio o de invasión, y allí se manifiesta la respuesta en los tejidos. Actualmente, se reconoce que la sepsis (hipoxia tisular) es una respuesta inflamatoria asociada a una infección. La respuesta inflamatoria condiciona cambios locales que encienden el metabolismo del paciente (células hipermetabólicas) para controlar la infección y favorecer la recuperación. Cuando la infección es muy intensa (sepsis severa), se produce una disfunción orgánica y una respuesta inmunosupresora que puede llevar a la muerte. Dependiendo del órgano afectado, se dará un tipo específico de respuesta. Hay biomarcadores útiles para el diagnóstico, pero su sensibilidad es de solo un 70%. Conforme avanza la sepsis y la infección progresa, se identifican más biomarcadores, debido a la respuesta de diferentes órganos. El Dr. Vázquez mencionó específicamente el caso de la hipoxia en el proceso inflamatorio y los nuevos biomarcadores asociados, como el gen 15 de la proteína interferón y el factor de crecimiento endotelial vascular, que se activan durante la hipoxia. En los resultados presentados, hubo gran dispersión en los marcadores debido a que no se conocía la condición exacta de los pacientes en el momento de la toma de muestras. Concluyendo, los biomarcadores que



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

Secretario Adjunto

Responsable de Tesorería

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

expresan disfunción mitocondrial en la hipoxia observada durante la sepsis (H1F-1alfa) parecen activar múltiples vías que desencadenan el proceso inflamatorio en la sepsis.

A continuación, el Dr. Ferat Osorio expuso el tema **El agotamiento celular en la respuesta inflamatoria: ¿es realmente agotamiento?** Hipócrates acuñó el término "edema" y describió la inflamación como "el inicio del proceso de curación". Aulo Cornelio Celso definió los signos de la inflamación (calor, rubor, edema y dolor), y Galeno de Pérgamo añadió la pérdida de función como el quinto signo (130-200 D.C.). El Dr. John Hunter (1728-1793) escribió que "la inflamación no debe considerarse una enfermedad, sino un mecanismo saludable encaminado a recuperar el equilibrio". Cualquier enfermedad, en términos generales, puede llevar a una infección (sepsis) que rompe la homeostasis, generando una respuesta de hiperinflamación que puede derivar en fallo orgánico y muerte. De manera paralela, ocurren cambios antiinflamatorios que permiten recuperar la homeostasis en días o semanas. En algunas ocasiones, ocurre una desregulación inmune que lleva a inflamación persistente, con catabolismo crónico, disminución de citocinas y fagocitos, lo que se conoce como agotamiento celular (cambio de función celular hacia otras actividades). Esto puede dar lugar a infecciones oportunistas o a la muerte. La mortalidad en sepsis puede disminuir inicialmente, pero volver a incrementarse a los 30 días, y luego a los 90 días, 1 año, 2 años, y a los 3 años, incrementando hasta en un 15%. La sepsis no es un problema menor; es responsable de 1 de cada 5 muertes en el mundo y tiene altos costos asociados, así como alteraciones cognitivas (demencia, depresión), cardiovasculares y fallo renal, entre otros. La inmunosupresión asociada a la sepsis se caracteriza por el incremento de moléculas inhibitorias, la disminución de linfocitos y de citocinas proinflamatorias, lo cual reduce la capacidad para combatir infecciones secundarias. La respuesta inflamatoria crónica en enfermedades oncológicas también puede generar un estado de inmunosupresión similar al agotamiento celular. Diversos estudios sobre la respuesta inflamatoria y las moléculas involucradas concluyen que aún hay muchos vacíos en la fisiopatología de la respuesta inflamatoria en la sepsis, lo que demanda más investigación en otros contextos y patologías.

Finalmente, la Dra. Lourdes Andrea Arriaga Pizano presentó su ponencia sobre el **Efecto de la hipercitocinemia en las capacidades funcionales de leucocitos**. La Dra. Arriaga mostró cuatro gráficos que resumen los resultados de estudios de hipercitocinemia en enfermedades inflamatorias, realizados en grupos de entre 15 y 60 pacientes, los cuales incluyen enfermedades como COVID-19, influenza, sepsis y HPS. Los estudios evidencian un aumento en las moléculas inflamatorias, propuestas como posibles biomarcadores, particularmente en casos de influenza y COVID-19. Los procesos de inflamación sistémica involucran múltiples sistemas, tejidos y células, no solo el sistema inmunológico. Lo primero que se observó fue un aumento de citocinas, lo que llevó a iniciar terapias específicas con anticuerpos monoclonales para bloquear su acción, aunque estos tratamientos no dieron los resultados esperados al inicio de la pandemia de COVID-19. En los estudios, se analizaron muestras de pacientes con diagnóstico de SIRS o sepsis, observando que aquellos con fallo orgánico presentaban inflamación sistémica y niveles elevados de mediadores proinflamatorios como TNF y las interleucinas 1 y beta. La idea central del estudio era corroborar si estas células podían producir TNF en respuesta a la interleucina 6. En personas sanas, sin sepsis, no se observó respuesta en



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dr. Germán E. Fajardo Dolci

Vicepresidente

Dr. Raúl Carrillo Esper

Secretaria General

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Secretario Adjunto

Responsable de Tesorería

Dr. Enrique Octavio Graue Hernández

ausencia de estímulos. Sin embargo, en pacientes con SIRS, la respuesta fue aún más reducida. La Dra. también habló sobre la reprogramación de las vías de señalización. Finalmente, concluyó que debemos pensar en términos de disfunción leucocitaria, ya que las células, bajo el estrés de la respuesta inflamatoria sistémica, no necesariamente aumentan o disminuyen su respuesta, sino que la redireccionan.

Una vez concluidas las exposiciones, se procedió a la sesión de preguntas y comentarios.