

Las hormonas, el sistema inmune y la respuesta a la infección en los últimos 100 años

Dr. Antonio Arbo-Sosa¹, Dr. José Ignacio Santos²

¹Departamento de Infectología, ²Dirección General, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D. F., México.

Hace 150 años, en 1855, Claude Bernard usó el término de “secreción interna” para describir la liberación de glucosa de la reserva glucogénica del hígado y especuló que el milieu interne debe ser mantenido para preservar la vida.¹ Ese mismo año, Thomas Addison describió un síndrome caracterizado por debilidad, vómitos y pigmentación de la piel que él atribuyó a una enfermedad de la glándula suprarrenal. Sin embargo, su artículo sobre esta observación no fue aceptado para publicación en *Transactions*, revista de la Sociedad Médico-Quirúrgica de Londres, impulsándolo al suicidio.¹ A principios de la centuria anterior, Ernest Henry Starling, investigador compulsivo, tal vez más conocido por sus trabajos sobre la regulación de formación de líquido extravascular (demostración que a la fuerza hidrostática en los capilares se oponía una fuerza osmótica dependiente principalmente de proteínas plasmáticas -Principio de Star-

ling), trabajando con la hipótesis de que el ácido causa la liberación de alguna sustancia del duodeno hacia la sangre, aspecto que hasta ese momento había sido considerado ser dependiente del sistema nervioso vagal (JP Pavlov, Premio Nobel de Medicina, 1904), demostró que filtrados obtenidos de la mucosa duodenal desinervada expuesta a medio ácido al inyectar en perros por vía intravenosa, desencadenaba una vigorosa secreción pancreática.^{2,3} Llamaron a la sustancia secretina, y al exponer sus resultados en junio de 1905 (Croonian Lectures) por invitación ante el Royal College of Physicians de Londres, por primera vez utiliza la palabra hormonas (“These chemical messengers, however, or hormones as we might call them”) para referirse a sustancias producidas en un órgano que luego son transportadas por el torrente sanguíneo hacia otros órganos (órganos blancos), donde ejercen sus efectos, sentando sólidamente

Solicitud de sobretiros: Dr. Antonio Arbo Sosa, Departamento de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Calle Dr. Márquez 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C.P. 06720, México, D.F., México.

Fecha de recepción: 19-09-2005.

Fecha de aprobación: 13-10-2005.

las bases de la endocrinología moderna.¹

Las funciones del cuerpo humano se hallan en un delicado estado de equilibrio que dependen principal, pero no únicamente, de tres sistemas regulatorios básicos que son el sistema nervioso central, el endocrino y el inmune, hallándose permanentemente bajo estímulos desequilibrantes provenientes del interior y exterior o estrés.⁴ Uno de los insultos más frecuentes de la homeostasis lo constituyen las enfermedades infecciosas, que producen en los infectados graves una serie de desarreglos metabólicos y endocrinos. En respuesta al estrés infeccioso se desencadena, entre otros, la activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) el cual se asocia a la liberación de la hormona liberadora de corticotropina del hipotálamo hacia el sistema portal hipofisario. La liberación de la corticotropina de la hipófisis hacia la circulación sistémica estimula a su vez a la corteza suprarrenal a liberar glucocorticoides.

Paralelamente, el estrés induce la activación del sistema nervioso simpático, lo que conduce a la liberación de catecolaminas de las terminales nerviosas autonómicas y de la médula adrenal. La interacción entre el sistema neuroendocrino y el sistema inmune tiene uno de sus mejores ejemplos en los efectos inmunosupresores de los glucocorticoides, aunque actualmente se sabe que la interacción es bidireccional. Sin embargo, la interacción entre el estrés, el sistema endocrino y el sistema inmune no es fortuito.^{5,6}

Las hormonas hipotalámicas e hipofisarias del eje HHA tienen propiedades inmunopotenciadoras y proinflamatorias. Así, los glucocorticoides influyen en el tránsito de leucocitos y otras células del sistema inmune,⁷ inhibiendo la acumulación de células a nivel del sitio inflamatorio, y reduciendo el número de linfocitos, monocitos y eosinófilos circulantes por estimulación de la muerte apoptótica de las mismas.⁸ Pero a su vez,

diferentes citocinas producidas en las células no inmunes o inmunes activadas (inmunidad innata y adaptativa) son capaces de modular al eje HHA tanto a nivel del hipotálamo e hipófisis como de glándulas suprarrenales.^{5,9} Citocinas como el factor de necrosis tumoral α , la interleucina-1, interleucina-2 y la interleucina-6, producidas por macrófagos y linfocitos durante el estrés, son conocidos activadores del eje HHA, afectándose en consecuencia la producción de los diferentes mediadores. En este sentido, existe evidencia de que células inmunes de la glándula suprarrenal son capaces de producir hormona liberadora de corticotropina.¹⁰ Esta interacción bidireccional puede interpretarse en función que el papel del eje HHA en una situación de crisis tiene por objetivo prevenir una hiperrespuesta potencialmente autodestructiva del sistema inmune, cuando un microorganismo infecta gravemente al cuerpo humano. El mantenimiento de la integridad del eje HHA es esencial para la adaptación y mantenimiento de la homeostasis del paciente críticamente enfermo, y por tanto para la supervivencia del mismo.¹¹

La importancia de esto se halla en que una proporción significativa de los niños que sufren choque séptico puede presentar insuficiencia suprarrenal, en la mayor parte de los casos relativa (26%), y exhibir una respuesta inadecuada a la administración de inotrópicos, pudiendo eventualmente beneficiarse de dosis sustitutivas de esteroides.¹²⁻¹⁴ La mortalidad de diferentes cuadros infecciosos no ha mejorado substancialmente en la última década, a pesar de la disponibilidad de potentes antibióticos.¹⁵ De ahí que las nuevas investigaciones en la interacción entre el sistema endocrino y el sistema inmune, así como la exploración de los adyuvantes del tratamiento, algunas de ellas hormonas como los esteroides, actualizan la vigencia de lo que hace 100 años instituyó Ernest H. Starling.

Referencias

1. Henderson J. Ernest Starling and hormones: an historical commentary. *J Endocrinol.* 2005; 184: 5-10.
2. Bayliss WM, Starling EH. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol.* 1902; 28: 325-53.
3. Starling EH. The clinical regulation of the secretory process (Croonian Lecture to the Royal Society). *Proc R Soc Lond.* 1904; 73B: 310-22.
4. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature.* 1936; 136: 32.
5. Reichlin S. Neuroendocrine immune interactions. *N Engl J Med.* 1993; 329: 1246-53.
6. Beishuizen A, Thijs LG. The immunoneuroendocrine axis in critical illness: beneficial adaptation or neuroendocrine exhaustion? *Curr Opin Crit Care.* 2004; 10: 461-7.
7. Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev.* 1984; 5: 25-44.
8. Amsterdam A, Tajima K, Sasson R. Cell-specific regulation of apoptosis by glucocorticoids: implication to their anti-inflammatory action. *Biochem Pharmacol.* 2002; 64: 843-50.
9. Imura H, Fukata J. Endocrine-paracrine interaction in communication between the immune and endocrine system. Activation of the hypothalamic-pituitary adrenal axis in inflammation. *Eur J Endocrinol.* 1994; 130: 32-7.
10. Ekman R, Sereniues B, Castro MG. Biosynthesis of corticotrophin-releasing hormone in human T lymphocytes. *J Neuroimmunol.* 1993; 44: 7-13.
11. Tayek JA, Atienza VI. Pituitary-adrenal axis function in systemic inflammatory response syndrome. *Endocrine.* 1995; 3: 1055-9.
12. Pizarro CF, Troster EJ, Damián D, Carcillo JA. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med.* 2005; 33: 855-9.
13. Ligtenberg JJM, Zijlstra JG. The relative adrenal insufficiency syndrome revisited: which patients will benefit from low-dose steroids? *Curr Opin Crit Care.* 2004; 10: 456-60.
14. Keh D, Goodman S, Sprung CL. Corticosteroid therapy in patients with severe sepsis and septic shock. *Sem Respir Crit Care Med.* 2004; 25: 713-9.
15. Friedman G, Silva E, Vicent JC. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med.* 1998; 26: 2078-86.