

## MECANISMOS DE SEÑALIZACIÓN CEREBRAL DURANTE LA SEPSIS NEONATAL

*BRAIN SIGNALING MECHANISMS DURING NEONATAL SEPSIS*

Dr. Eduardo Cuestas\*, Med. Alina Rizzotti+ y Med. Guillermo Agüero#.

### Resumen

El cerebro y el sistema inmune son los dos principales sistemas de adaptación del ser humano. Durante una respuesta inmune se establece una intercomunicación entre el cerebro neonatal y el sistema inmunológico en desarrollo, y este curso de acción es esencial para mantener la homeostasis. Dos vías están principalmente involucradas en esta intercomunicación: el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) y el sistema nervioso simpático (SNS). Esta revisión trata el papel del SNS en las interacciones neuroinmunes, centrándose especialmente sobre la función del eje HPA.

La evidencia sugiere que la norepinefrina (NE) es un neurotransmisor/ neuromodulador en diferentes órganos y tejidos. Bajo determinados estímulos, se libera NE de las terminales nerviosas simpáticas, a través de la activación de receptores específicos, liberadas localmente o a la circulación, las catecolaminas, afectan el tráfico, la circulación y proliferación de los linfocitos, y modulan la producción de citoquinas. Además existe evidencia reciente de que la NE y la epinefrina, a través de la estimulación de la vía beta (2)-adrenérgico-AMPC-proteína quinasa A, inhiben la producción de citoquinas tipo 1/proinflamatorias, tales como la interleuquina (IL-12), factor de necrosis tumoral alfa e interferón gamma por células presentadoras de antígeno y linfocitos T helper (Th) 1 en las células, mientras que estimulan la producción de citoquinas tipo 2/antiinflamatorias como la IL-10 y factor de crecimiento transformante beta. Por lo tanto, la activación del SNS durante una respuesta inmune podría actuar como un "localizar" de la respuesta inflamatoria.

**Palabras clave:** sepsis neonatal, cerebro, sistema inmune.

### Abstract

The brain and the immune system are the two major adaptive systems of the body. During an immune response the developing neonatal brain and the immune system "cross-talk" and this course of action is essential for maintaining homeostasis. Two pathway are involved in this intercommunication: the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and the sympathetic nervous system (SNS). This

---

Correspondencia: Dr. Eduardo Cuestas.

\*+##Servicio de Pediatría y Neonatología. Hospital Privado. Av. Naciones Unidas 346. X5016KHE Córdoba-Argentina. Tel: 0351-4688241. Fax: 0351-4688286. e-mail: ecuestas@hospitalprivadosa.com.ar

\*Cátedra de Clínica Pediátrica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba.

\*Cátedra de Metodología de la Investigación y Bioestadística. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba.

Fecha de envío: 21/06/2010

Fecha de aceptación: 10/10/2010

Cantidad de palabras:

Los autores no poseen conflicto de intereses

Financiación: fondos propios

Criterio de autoría: GA y AR realizaron la búsqueda bibliográfica, participaron en la selección y análisis de la bibliografía y redactaron los borradores del manuscrito. EC concibió la idea de la revisión, realizó la selección y análisis crítico definitivo de la bibliografía, efectuó la corrección de los borradores y redactó la versión final.

overview focuses on the role of SNS in neuroimmune interactions, an area that has received much less attention than the role of HPA axis. Evidence suggests that norepinephrine (NE) is a neurotransmitter/neuromodulator in different organs and tissues. Under stimulation, NE is released from the sympathetic nerve terminals in these organs and tissues. Through stimulation of specific receptors, locally released NE, or circulating catecholamines such as epinephrine, affect lymphocyte traffic, circulation, and proliferation, and modulate cytokine production and the functional activity of different lymphoid cells. In addition, recent evidence is discussed that NE and epinephrine, through stimulation of the beta(2)-adrenoreceptor-cAMP-protein kinase A pathway, inhibit the production of type 1/proinflammatory cytokines, such as interleukin (IL-12), tumor necrosis factor-alpha, and interferon-gamma by antigen-presenting cells and T helper (Th) 1 cells, whereas they stimulate the production of type 2/anti-inflammatory cytokines such as IL-10 and transforming growth factor-beta. Thus, the activation of SNS during an immune response might be aimed to localize the inflammatory response.

**Keywords:** neonatal sepsis, brain, immune system.

## Introducción

La sepsis es un síndrome clínico que refleja una respuesta inflamatoria sistémica descontrolada ante una infección. Incluye la presencia de un agente infeccioso y al menos algunos de los signos de respuesta inflamatoria sistémica, como alteraciones de la regulación térmica y cambios en la frecuencia cardíaca y respiratoria que suelen ser inicialmente imperceptibles. Cuando la respuesta inflamatoria sistémica se mantiene y agrava el paciente desarrollará disfunción orgánica múltiple, con diferentes grados de shock, seguidos eventualmente por la muerte<sup>1</sup>.

Esta enfermedad afecta principalmente a los neonatos prematuros y a recién nacidos con patologías que requieren cuidados invasivos. La prevalencia de un episodio de sepsis confirmada por hemocultivo en prematuros es de 21%, y la mortalidad entre éstos alcanza a 18%<sup>2</sup>.

La presencia de sepsis recién se sospecha cuando el paciente presenta síntomas y signos de descompensación, lo cual dispara un algoritmo diagnóstico que incluye pruebas bioquímicas y bacteriológicas, mientras se inicia un tratamiento antibiótico empírico y medidas de sostén. Esto implica que el diagnóstico se realiza cuando los pacientes presentan diferentes grados de deterioro que puede aumentar la mortalidad hasta 40% y eleva las secuelas entre los sobrevivientes<sup>3</sup>, por ello la detección temprana y

oportuna de la sepsis neonatal ofrecería una oportunidad inigualable para mejorar estos indicadores.

Las estrategias de investigación que se han focalizado en el estudio de combinaciones de pruebas bioquímicas y clínicas para el diagnóstico temprano de la sepsis han fracasado debido a su baja sensibilidad y especificidad, ya que no se ha podido desarrollar un panel de pruebas considerado ideal<sup>4</sup>.

Un nuevo paradigma en la investigación clínica de la sepsis se basa en técnicas de análisis no lineal de series temporales mediante el monitoreo continuo de variables fisiológicas como la frecuencia cardíaca, a fin de detectar la presencia de reducciones de la variabilidad y desaceleraciones transitorias que aparentemente ocurren en fases preclínicas de la enfermedad. Este monitoreo sistemático habría permitido en algunos estudios experimentales el diagnóstico y tratamiento de la sepsis en recién nacidos asintomáticos, disminuyendo considerablemente la morbimortalidad<sup>5</sup>.

Esta revisión repasa cómo la infección al desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica afecta el sistema de señales cerebrales que inducen por vía autonómica la disfunción del corazón y los fundamentos básicos del monitoreo continuo de las características de la frecuencia cardíaca como así también su utilidad para el di-

agnóstico de sepsis

Infección, Inflamación y tráfico de mediadores hacia el SNC

La respuesta innata del sistema inmune da origen a diferentes mediadores capaces de activar y producir cambios metabólicos en todos los tejidos de manera que cuando un microorganismo es reconocido se activa la liberación de citoquinas pro-inflamatorias desde el sitio de la infección hacia el torrente circulatorio. El aumento de Interleuquina-1(IL-1), acrecienta la concentración hipotalámica de noradrenalina<sup>6</sup>, mientras que interferón  $\alpha$  (IF $\alpha$ ) e Interleuquina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) producen una amplificación de la actividad simpática en los órganos circumventriculares<sup>7</sup>.

El principal mecanismo de ingreso de citoquinas al cerebro es la difusión pasiva a través de la barrera hematoencefálica, primero hacia los órganos circumventriculares y luego vehiculizadas por transportadores activos se dirigen a los receptores ubicados en hipotálamo, hipocampo, amígdala, locus coeruleus y núcleos autonómicos del bulbo raquídeo y la médula espinal<sup>8</sup>.

Finalmente mediadores como IL-1, IL-2 y FNT activan las células endoteliales o de la microglía (por una vía dependiente de la ciclooxigenasa II) para producir prostaglandina E2. De manera similar se produce la activación de la óxido nítrico sintetasa<sup>9</sup> (ONS).

Los mecanismos de señalización cerebral durante la sepsis

El cerebro tiene la función de organizar la respuesta del huésped al estrés infeccioso. El nervio vago y los órganos circumventriculares son las dos principales vías que vehiculizan las señales cerebrales durante la sepsis, mientras que el cortisol suprarrenal ejerce efectos de retroalimentación negativa. El nervio vago es un sensor visceral de inflamación dotado de receptores de citoquinas cuyas fibras aferentes terminan en el núcleo tracto solitario conectándose con el núcleo paraventricular del hipotálamo, área postrema, lámina terminal y otros núcleos neuroendócrinos próximos a la hipófisis. Todos éstos expresan componentes del sistema inmune innato y poseen receptores específicos de cito-

quinas y otras sustancias pro-inflamatorias. Las estructuras cerebrales involucradas en la respuesta a la sepsis son: sistema límbico (amígdala e hipocampo), eje hipotalámico hipofisario y sistema noradrenérgico / locus coeruleus. A su vez, el área prefrontal dispara la respuesta al estrés mediante la producción de factores liberadores de hormonas y péptidos, incluyendo catecolaminas<sup>10</sup>.

En conclusión, las fibras eferentes vago tienen un papel crucial en la regulación de la actividad cardíaca, pulmonar y gastrointestinal. El nervio además posee una función antiinflamatoria o respuesta antiinflamatoria colinérgica, la cual frena a nivel visceral la producción de citoquinas mediante la liberación de acetilcolina que se une a los receptores nicotínicos de los macrófagos<sup>11-13</sup>.

### Bibliografía

1. Annane D, Bellissant E, Cavillon JM. *Septic shock*. *Lancet* 2005;365:63-78.
2. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. *Late-onset sepsis in very lowbirth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network*. *Pediatrics* 2002;110:285-91.
3. Bassler D, Stoll BJ, Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS; *Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators*. *Using a count of neonatal morbidities to predict poor outcome in extremely low birth weight infants: added role of neonatal infection*. *Pediatrics* 2009;123:313-8.
4. Ng PC. *Diagnostic markers of infection in neonates*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:F229-35.
5. Griffin MP, Lake DE, O'Shea TM, Moorman JR. *Heart rate characteristics and clinical signs in neonatal sepsis*. *Pediatr Res* 2007 ;61:222-7.
6. Dunn AJ, Wang J, Ando T. *Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effects of stress*. *Adv Exp Med Biol* 1999;461:117-27.
7. Katafuchi T, Hori T, Take S. *Central administration of interferon-alpha enhances rat sympathetic*

nerve activity to the spleen. *Neurosci Lett* 1991;125:37-40.

8. McCann SM, Kimura M, Karanth S, Yu WH, Mastronardi CA, Rettori V. The mechanism of action of cytokines to control the release of hypothalamic and pituitary hormones in infection. *Ann N Y Acad Sci* 2000;917:4-18.

9. Gutierrez EG, Banks WA, Kastin AJ. Murine tumor necrosis factor alpha is transported from blood to brain in the mouse. *J Neuroimmunol* 1993;47:169-76.

10. Akrouf N, Sharshar T, Annane D. Mechanisms of brain signaling during sepsis. *Curr Neuropharmacol* 2009;7:296-301.

11. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000;405:458-62.

12. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, Parker MM, Natanson C, Schuette W. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest* 1985;76:1539-53.

13. Schmidt H, Müller-Werdan U, Hoffmann T, Francis DP, Piepoli MF, Rauchhaus M, Prondzinsky R, Loppnow H, Buerke M, Hoyer D, Werdan K. Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Crit Care Med* 2005;33(9):1994-2002.