

CARTA AL EDITOR

Investigación en "Sepsis y Cáncer": interacciones a considerar

Research on "Sepsis and Cancer": interactions to consider

Juan S. Serna-Trejos¹, Stefanya G. Bermudez-Moyano², Juan Fandiño - Giraldo², Jonattan Hernandez- Segura³

¹Departamento de Maestría en Epidemiología, Universidad Libre. Cali-Colombia; Departamento de Doctorado en Salud, Universidad Cuauhtémoc. Aguascalientes-México; Grupo interdisciplinario de investigación en epidemiología y salud pública, Cali, Colombia, Hospital Universitario del Valle, Unidad de Cuidado Intensivo, Cali, Colombia.

²Facultad de ciencias de la salud, Programa de medicina, Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia.

³Departamento de Medicina Interna, Clínica Nuestra, Cali, Colombia.

Señor editor:

La sepsis y el cáncer suponen entidades clínicas altamente prevalentes, de alto interés global, dado que disponen de altas tasas de mortalidad, lo que ha incentivado desde hace algunos años el desarrollo de diferentes terapias que busquen frenar la progresión a estadios más avanzados de dichas condiciones, lo cual condiciona gran morbilidad a nivel global. La sepsis es definida como una complicación que se da lugar en la presencia de un microorganismo, el cual condiciona a una respuesta inmune desbalanceada, que puede generar falla multiorgánica. Se presume que anualmente 31 millones de personas a nivel global son afectadas por algún episodio de sepsis, de los cuales fallecen cerca de 6 millones⁽¹⁾.

Referente al cáncer, los datos a nivel global generados por la Organización mundial de la salud (OMS), se le atribuye la principal causa de mortalidad a nivel global, solo en el 2020, se le atribuyo a esta entidad casi 10 millones de defunciones. Los tipos de cáncer más comúnmente encontrados en la población son los relacionados con mama, pulmón, colon, recto y próstata^(2,3).

Las interacciones entre la sepsis y el cáncer están dadas principalmente en alteraciones o desbalances en la respuesta inmunitaria, resultando en la incapacidad de responder frente a una agresión inicial, ya sea esta la invasión de un tejido por parte de microorganismos patógenos o en el otro caso, la transformación de células benignas a malignas respectivamente. La carga de la sepsis en pacientes con cáncer se ha estimado en que en el paciente oncológico presenta 10 veces más riesgo de presentar un episodio de sepsis en relación con un paciente no oncológico. Las neoplasias malignas hematológicas, especialmente el mieloma múltiple y la leucemia aguda, presentan un mayor riesgo de sepsis⁽⁴⁾. Se explicó previamente la similitud de estados de inmunosupresión entre el cáncer y la sepsis, se hace entonces necesario explicar de qué forma se inducen dichos estados de inmunosupresión, para entender dichas interacciones. En conjunto, las alteraciones celulares funcionales coinciden desde la medicina traslacional, en el compromiso de las señales de la sinapsis inmunitaria, es decir, se presentan trastornos en la presentación de antígenos, mecanismos de defensa generados por moleculares co-estimuladores tipo PD-1/PD-L (ligando 1 de muerte programada) y a través de células que inducen inmunosupresión por moléculas tipo IL-10(Interleucina-10) y TGF- β (factor de crecimiento tumoral)(Figura 1)⁽⁵⁾.

La principal inmunosupresión en el paciente oncológico está relacionada principalmente con disfunciones del sistema inmune adquiridas directamente con el tratamiento quimio-oncospecífico, generando una actividad fagocítica defectuosa impuesta por la neutropenia inducida por dichos agentes, ya sea por la radioterapia o quimioterapia, condicionando la aparición de infecciones grave. Dichos agentes pueden también inducir cambios funcionales en linfocitos y en las células NK "Natural Killers"⁽⁶⁾.

Citar como: Serna-Trejos J, Bermudez-Moyano S, Fandiño-Giraldo J, Hernandez-Segura J. Investigación en "Sepsis y Cáncer": interacciones a considerar. Rev. Peru. Investig. Salud. [Internet]; 2023; 7(2): 113-115. <https://doi.org/10.35839/repis.7.2.1810>

Correspondencia a: Juan Santiago Serna Trejos; Correo: juansantiagosernatrejos@gmail.com

Orcid: Serna-Trejos J.S.: <https://orcid.org/0000-0002-3140-8995>
Bermudez-Moyano S.G.: <https://orcid.org/0000-0002-2259-6517>
Fandiño-Giraldo J.: <https://orcid.org/0000-0002-2950-8751>
Hernandez-Segura J.: <https://orcid.org/0000-0002-1246-2101>

Conflicto de interés: Los autores no declaran conflictos de interés.

Financiamiento: Autofinanciado.

Editor: Jarviz Raraz, UNHEVAL

Recibido: 10 de febrero de 2023

Aprobado: 20 de junio de 2023

En línea: 21 de junio de 2023

Copyright: 2616-6097/©2023. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.

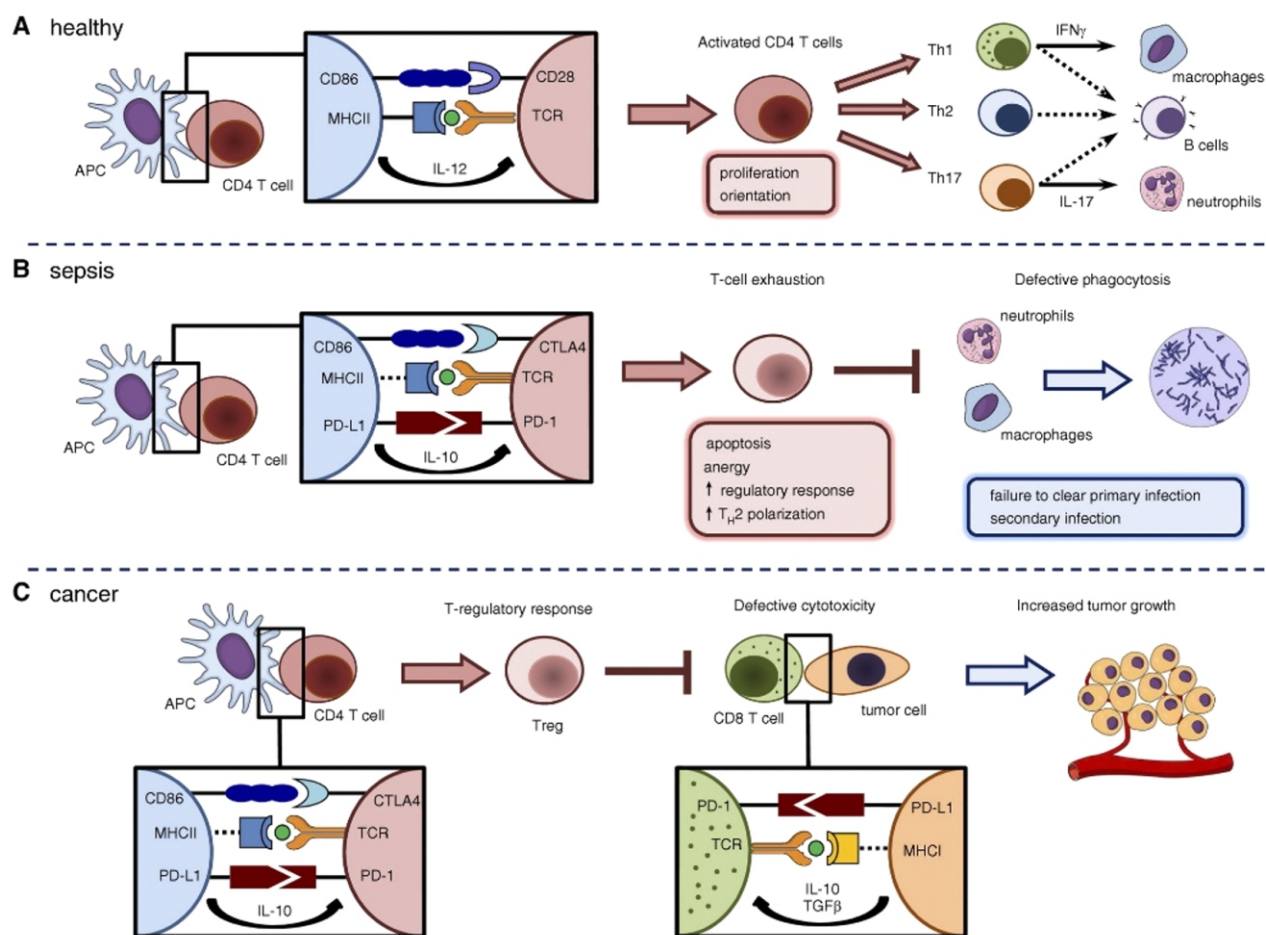


Figura 1. Perfil inmune en el paciente sano, con sepsis y en el paciente con Cáncer

Descripción: **A.** Se observa en el paciente sano una competencia en la interacción de las células presentadoras de antígenos y linfocitos T CD4, generando una respuesta adaptativa mediada por anticuerpos apropiadas para una eventual noxa. **B.** Se describe una baja expresión del complejo de histocompatibilidad II conllevando a una mayor expresión de los inhibidores de puntos de control PD-L1 en la superficie de los linfocitos que genera una hiperproducción de IL-10 de forma inmunosupresora, generando un mal reclutamiento celular. **C.** En el paciente con Cáncer se describen alteraciones con relación a los linfocitos T, dado que las células tumorales pueden evadir la citotoxicidad mediada por el clúster CD8, mediante la disminución de la expresión de los complejos de histocompatibilidad I, generando una mala presentación de antígeno con mayor presentación de moléculas inhibidoras de punto de control PD-L1 y liberación de citocinas antiinflamatorias tipo IL-10 y $TGF\beta$ ⁽¹¹⁾.

Siendo así, la participación de tumores malignos condiciona una alteración en la defensa hacia los patógenos, independientemente del tratamiento que se instaure contra el cáncer. Lo anterior obedece a la afectación de la médula ósea y dismielopoiesis secundaria, a neoplasias malignas hematológicas o tumores sólidos metastásicos que pueden generar leuco-neutropenia con capacidades fagocíticas defectuosas, en especial esta condición se le ha atribuido a neoplasias como linfoma de células B, leucemia linfocítica crónica y mieloma múltiple, siendo responsables de hipogammaglobulinemia, confiriendo este último estado, una mayor susceptibilidad a la presencia de infecciones con progresiones a sepsis en estadios más avanzados por gérmenes encapsulados ⁽⁷⁾. Un ejemplo claro de lo anteriormente mencionado obedece a un estudio realizado por Fox *et al*, donde se insertó en ratones a un injerto tumoral subcutáneo de adenocarcinoma pancreático, el cual puede producir agotamiento en las células T a través de la producción de moléculas inmunosupresoras tipo IL-10 y $TGF\beta$, lo cual resultó en eliminación bacteriana defectuosa e hipersusceptibilidad a presentar neumonía por *Pseudomonas aeruginosa* y peritonitis polimicrobiana (modelo cáncer-sepsis) ⁽⁸⁾.

En contraparte, algunos registros epidemiológicos recientes, han sugerido un vínculo entre la sepsis bacteriana y el desarrollo de cáncer de nueva aparición, se han registrado tasas de incidencia más altas de neoplasias como mieloma múltiple y la leucemia mieloide aguda en pacientes con antecedentes de infecciones agudas de evolución leves-graves de 1 año de evolución o más antes del diagnóstico de la neoplasia maligna (modelo sepsis-cáncer) ⁽⁹⁾. En contravía a lo anterior, para algunas neoplasias como el melanoma, cáncer de mama, próstata y neoplasias linfoproliferativas disminuyó dicha asociación entre sobrevivientes de cáncer y se observó una disminución de presentar dichas patologías según bases estadísticas de Medicare ⁽¹⁰⁾.

Las similitudes entre las disfunciones inmunitarias inducidas por la sepsis y las asociadas al cáncer alimentan la hipótesis de que dichas disfunciones inmunitarias surgen de las agresiones infecciosas, condicionando ser la base de un entorno favorable para promover el estallido de tumores malignos por estados pro inflamatorios, sin embargo, es cuestionable atribuir la aparición adicional de neoplasias malignas en los sobrevivientes de sepsis a las secuelas inmunitarias sostenidas porque las disfunciones inmunitarias distintivas inducidas por la sepsis en las células circulantes generalmente resuelven o perduran en periodos de meses a años. Se hace entonces necesario la exploración de nuevas investigaciones mediante medicina traslacional, que apoyen los modelos propuestos (cáncer- sepsis o sepsis-cáncer), dichas investigaciones podrían ir a la generación de nuevos conocimientos en la detección de nuevos blancos moleculares o puntos clave en la respuesta inmunológica con la finalidad de generar nuevas terapias inmunomoduladores útiles en los trastornos mencionados anteriormente.

Contribuciones de los autores

JSST: Concibió la idea del manuscrito; realizó los análisis del estudio; escribió el primer borrador del artículo; realizó la edición crítica del artículo; acepto el contenido final del artículo; concibió la idea del manuscrito; realizó los análisis del estudio; escribió el primer borrador del artículo; realizó la edición crítica del artículo; acepto el contenido final del artículo.

SGBM: realizó los análisis del estudio; escribió el primer borrador del artículo; realizó la edición crítica del artículo; acepto el contenido final del artículo; concibió la idea del manuscrito; realizó los análisis del estudio; escribió el primer borrador del artículo; realizó la edición crítica del artículo; acepto el contenido final del artículo.

JFFG: realizó los análisis del estudio; escribió el primer borrador del artículo; realizó la edición crítica del artículo; acepto el contenido final del artículo; concibió la idea del manuscrito; realizó los análisis del estudio; escribió el primer borrador del artículo; realizó la edición crítica del artículo; acepto el contenido final del artículo.

JHS: realizó los análisis del estudio; escribió el primer borrador del artículo; realizó la edición crítica del artículo; acepto el contenido final del artículo; concibió la idea del manuscrito; realizó los análisis del estudio; escribió el primer borrador del artículo; realizó la edición crítica del artículo; acepto el contenido final del artículo.

Referencias

1. PAHO-OMS. Sepsis [Internet]. OMS- OPS. 2021 [Citado el 16 de junio de 2023]. 1–11. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/sepsis>
2. PAHO-OMS. Global Cancer Observatory [Internet]. 2023. [Citado el 16 de junio de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
3. PAHO-OMS. Cáncer [Internet]. 2022 [Citado el 16 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
4. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest*. 2006;129(6):1432–40. doi:10.1378/chest.129.6.1432
5. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: Integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331(6024):1565–70. doi:10.1126/science.1203486
6. Herbers AHE, De Haan AFJ, Van der Velden WJFM, Donnelly JP, Blijlevens NMA. Mucositis not neutropenia determines bacteremia among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(2):279–85. doi:10.1111/tid.12195
7. Toma A, Fenaux P, Dreyfus F, Cordonnier C. Infections in myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2012;97(10):1459–70. doi:10.3324/haematol.2012.063420
8. Fox AC, Robertson CM, Belt B, Clark AT, Chang KC, Leathersich AM, et al. Cancer causes increased mortality and is associated with altered apoptosis in murine sepsis. *Crit Care Med*. 2010;38(3):886–93. doi:10.1097/CCM.0b013e3181c8fdb1
9. Kristinsson SY, Björkholm M, Hultcrantz M, Derolf ÅR, Landgren O, Goldin LR. Chronic immune stimulation might act as a trigger for the development of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2011;29(21):2897–903. doi:10.1200/JCO.2011.34.8540
10. Danahy DB, Kurup SP, Winborn CS, Jensen IJ, Griffith TS, Badovinac VP, et al. Sepsis-induced state of immunoparalysis is defined by diminished CD8 T cell-mediated anti-tumor immunity. *J Immunol*. 2019;203(3):725–35. doi:10.4049/jimmunol.1900435
11. Mirouse A, Vigneron C, Litjens JF, Chiche JD, Mira JP, Mokart D, et al. Sepsis and cancer: An interplay of friends and foes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(12):1625–35. doi:10.1164/rccm.202004-1116TR