



## Editorial

## Inflamasoma y pulmón: ¿el nexo entre los distintos fenotipos de distrés?



### Inflammasome and the Lung: The Link Among Distress Phenotypes

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) fue descrito en 1967 por Ashbaugh et al.<sup>1</sup> en un grupo de pacientes graves que compartía características como hipoxemia aguda, edema pulmonar no cardiogénico, disminución de la *compliance* pulmonar y necesidad de ventilación con presión positiva, pero con entidades subyacentes tan disímiles como trauma, neumonía o pancreatitis. A pesar de esto, durante mucho tiempo se intentó optimizar la definición de SDRA, estableciéndose criterios específicos en 1992, que se actualizaron en 2012 con la llamada definición de Berlín<sup>2</sup>. Estos criterios, que proveen un marco a los investigadores para la inclusión de pacientes en ensayos clínicos y estudios traslacionales, son bastante más débiles para ayudar al clínico en la toma de decisiones terapéuticas. Tal vez su principal debilidad sea que detrás de una adecuada definición operativa existe un importante espectro de entidades que no pueden evaluarse a través de diagnósticos histopatológicos directos de lesión pulmonar.

La inflamación juega un rol central en la patogenia del SDRA. Las manifestaciones clínicas, radiológicas y gasométricas que configuran el síndrome son consecuencia del aumento de la permeabilidad vascular y alveolar, infiltrado de células inflamatorias y formación de membranas hialinas, anomalías características del SDRA. Las citoquinas proinflamatorias, como son las interleuquinas (IL) IL-1, IL-6 e IL-17a, son los principales mediadores que inician la respuesta inflamatoria en el pulmón, orquestando el reclutamiento de macrófagos, neutrófilos y quemoquinas. Para su síntesis se pone en marcha la activación del inflamasoma, un complejo multiproteico intracelular que regula la maduración y liberación de citoquinas inflamatorias de la familia IL-1.

Los inflamasomas están en la base de múltiples y muy diversas patologías inflamatorias, como enfermedades autoinmunes, arterioesclerosis y enfermedad de Alzheimer<sup>3</sup>, además del SDRA. Varios son los inflamasomas descritos y consisten en una proteína que actúa como receptor de las señales endógenas y exógenas de peligro, un efector que es la caspasa-1 en su forma inactiva o de proenzima (procaspasa-1) y, en algunos casos, un adaptador que permite la interacción entre ambos.

De los distintos inflamasomas conocidos (NLRP1, NLRP3, NLRC4 y AIM2, entre otros), el inflamasoma NLRP3 es el mejor caracterizado. En situaciones basales, el receptor NLRP3 tiene un efecto autoinhibitorio, pero frente a estímulos inflamatorios se oligomeriza y recluta al adaptador y la procaspasa-1, formando el

inflamasoma. La caspasa-1 adquiere en este complejo su forma activa, cliva y activa a su vez los precursores de las citoquinas IL-1beta e IL-18, induciendo un tipo de muerte celular inflamatoria conocida como piroptosis. Esto atrae macrófagos circulantes y neutrófilos a los sitios de lesión pulmonar, donde producirán proteasas, especies reactivas de oxígeno y citoquinas que amplificarán la respuesta inflamatoria<sup>4</sup>.

Muchos son los estímulos capaces de inducir la activación del inflamasoma: virus, bacterias, hongos, cristales, amiloide y ATP, entre otros<sup>4</sup>. Es razonable hipotetizar entonces que la detección de tantos y tan diversos estímulos no puede ser directa, sino que el receptor NLRP3 sería activado por algún factor del huésped que es afectado por esos agentes (eflujo de potasio, influjo de calcio, alteraciones de los niveles intracelulares de cloruro, liberación de ADN mitocondrial o catepsinas del lisosoma, por ejemplo)<sup>5</sup>. La activación del inflamasoma NLRP3 está implicada en el desarrollo de distrés<sup>6</sup>, con niveles más elevados de IL-18 asociados a distrés más severo y a mayor mortalidad de los pacientes en las unidades de cuidados intensivos<sup>7,8</sup> y en modelos animales<sup>7</sup>.

Múltiples estrategias terapéuticas relacionadas con modular la inflamación y evitar sus efectos deletéreos han centrado históricamente la investigación en el área del distrés. Para el investigador básico, los modelos animales constituyen un recurso fundamental para el estudio de una patología. En distrés, los modelos de ligadura y punción cecal, instilación de LPS intratraqueal o su inyección intraperitoneal<sup>9</sup> son ampliamente utilizados y proporcionan un ambiente controlado en el que probar una hipótesis. Sin embargo, con frecuencia encontramos que intervenciones terapéuticas que parecían prometedoras *in vivo* no reproducen la eficacia en los ensayos clínicos o lo hacen de manera muy inconsistente, como lo fueron el salbutamol, el factor de crecimiento de queratinocitos y las estatinas, por ejemplo<sup>10</sup>. Estas últimas, que sí demostraron inhibir la activación del inflamasoma NLRP3 *in vitro* y disminuir la inflamación y edema pulmonar *in vivo*<sup>11</sup>, no reportaron beneficios a los pacientes con distrés en ensayos clínicos<sup>12</sup>. De hecho, algunos pacientes randomizados a recibir estatinas tuvieron paradójicamente un incremento en los niveles de IL-18, traduciendo un aumento en la activación del inflamasoma<sup>8</sup>.

Esto nos vuelve a los problemas planteados al inicio de esta discusión: la heterogeneidad de los pacientes con distrés, la ausencia de un «patrón de oro» diagnóstico viable para la aplicación clínica y

la limitación de los modelos experimentales para reproducir globalmente el escenario clínico a imitar. De hecho, en un trabajo reciente se demostró que la concordancia interobservador para el diagnóstico de distrés, siguiendo los criterios de Berlín es sólo moderada, debido principalmente a la baja fiabilidad de interpretación de las imágenes pulmonares<sup>13</sup>. Por otro lado, el sitio de obtención de las muestras (lavado broncoalveolar versus sangre) y los métodos utilizados para medir biomarcadores también podrían contribuir a la variación encontrada en los estudios. ¿Y los pacientes? Retomando el tema de la heterogeneidad, ésta comprende no solamente al tipo de lesión responsable del distrés (directa o indirecta), sino a los pacientes en quienes asienta con diferentes factores de riesgo y comorbilidades, generando variaciones a la fisiopatología de la enfermedad.

Entonces, ¿qué tan factible sería modular la activación del inflammasoma como intervención terapéutica útil en pacientes con distrés? ¿No estaremos equivocando el camino al intentar aplicar medicina de precisión a una entidad imprecisamente definida? Como alguna vez reflexionó Bertrand Russell: «Lo que los hombres realmente quieren no es el conocimiento sino la certidumbre». Debemos asumir el desafío de despejar las falsas certidumbres que aporta la definición operativa de distrés y afrontar el reto de identificar con mayor claridad los perfiles inflamatorios que permitan seleccionar nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas específicas.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute Respiratory Distress in Adults. *Lancet*. 1967;2:319–23.
- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307:2526–33.
- Ozaki E, Campbell M, Doyle SL. Targeting the NLRP3 Inflammasome in Chronic Inflammatory Diseases: Current Perspectives. *J Inflamm Res*. 2015;8:15–27.
- Schroder K, Tschopp J. The Inflammasomes. *Cell*. 2010;140:821–32.
- Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and Functions of Inflammasomes. *Cell*. 2014;157:1013–22.
- Jones HD, Crother TR, Gonzalez-Villalobos RA, Jupelli M, Chen S, Dagvadorj J, et al. The NLRP3 Inflammasome Is Required for the Development of Hypoxemia in LPS/Mechanical Ventilation Acute Lung Injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014;50:270–80.
- Dolinay T, Kim YS, Howrylak J, Hunninghake GM, An CH, Fredenburg L, et al. Inflammasome-Regulated Cytokines Are Critical Mediators of Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1225–34.
- Rogers AJ, Guan J, Trtchounian A, Hunninghake GM, Kaimal R, Desai M, et al. Association of Elevated Plasma Interleukin-18 Level with Increased Mortality in a Clinical Trial of Statin Treatment for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2019;47:1089–96.
- Matute-Bello G, Frevert CW, Martin TR. Animal Models of Acute Lung Injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;295:L379–99.
- Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2018;319:698–710.
- Jacobson JR, Barnard JW, Grigoryev DN, Ma SF, Tuder RM, Garcia JG. Simvastatin Attenuates Vascular Leak and Inflammation in Murine Inflammatory Lung Injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;288:L1026–32.
- National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network, Truwit JD, Bernard GR, Steingrub R, Matthay MA, Liu KD, et al. Rosuvastatin for Sepsis-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2014;370:2191–200.
- Sjoding MW, Hofer TP, Co I, Courey A, Cooke CR, Iwashyna TJ. Interobserver Reliability of the Berlin Ards Definition and Strategies to Improve the Reliability of Ards Diagnosis. *Chest*. 2018;153:361–7.

Gimena dos Santos<sup>a,\*</sup>, Martín Angulo<sup>b</sup> y Arturo Briva<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Cátedra de Hematología, Hospital de Clínicas. Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

<sup>b</sup> Cátedra de Medicina Intensiva y Departamento de Fisiopatología, Hospital de Clínicas. Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

<sup>c</sup> Cátedra de Medicina Intensiva, Hospital de Clínicas. Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [gimena2santos@gmail.com](mailto:gimena2santos@gmail.com) (G. dos Santos)..