



"SOBRE SEPSIS Y GENES..., FICCIÓN Y REALIDAD"

OSVALDO F. TEGLIA¹

1- Médico Especialista en Clínica Médica e Infectología.

El 24 de diciembre de año 1938, no fue una noche buena más para José Luis Borges. Luego de finalizada su jornada laboral en la Biblioteca Miguel Cane del porteño barrio de Boedo y tras una presurosa remontada; al subir la escalera de cierto edificio ¹, el autor del Aleph se golpeó la cabeza con el filo de una ventana entre abierta y sufrió una herida cortante; aparentemente menor, pero que se le infectó y ocasionó una septicemia. Estuvo internado durante varias semanas en un hospital; pugnando con reciedumbre entre la vida y la muerte.¹

Debieron pasar quince años para que el accidente de la ventana y su posterior infección, se vieran plasmados sin vericuetos en un hecho literario de trascendencia universal.^{1,2} Aquella experiencia traumática, fue situada como acontecimiento central en su famoso cuento: "El sur". Último cuento de puño y letra del célebre escritor; antes de quedarse ciego; y según el mismo dijera más tarde: "Quizá. Su mejor cuento". Allí conviven alucinaciones y épica, simetrías y leves anacronismos, entrelazados con el "criollismo voluntario" de su personaje central: un tal Juan Dahlmann; un bibliotecario – como también lo era Borges, cuando se accidentó.

Dice la obra, que Dahlmann sufrió una herida en la cabeza "con la arista de un batiente recién pintado que alguien se olvidó de cerrar".² La herida condujo al protagonista de "El Sur" a un hospital, donde permaneció internado muy comprometido con un cuadro de fiebre, pesadillas, y hasta estupor. Cuando inesperadamente sobrevivió y ya se estaba recuperando, un cirujano se presentó y le espetó "que había estado a punto de morir de una septicemia", Dahlmann; convaleciente o en sus sueños; emprende su

derrotero final rumbo a una estancia familiar en el sur. Cerca de ese lugar, en una pulpería-almacén; de los tantos que solían poblar el sublime e inmenso estepario pampeano, encuentra la muerte - o su eterna liberación al poder elegirla - tras un feroz duelo gauchesco a cuchillo.²

Encumbrados especialistas pusieron nombres y corroboraron que la ceguera padecida por Borges era hereditaria; entre ellos el prestigioso Dr. Enrique Malbran,³ quien afirmara que la ceguera del escritor de las "dos orillas"; como lo llamara Beatriz Sarlo, era debida a una miopía degenerativa. Con certidumbre, es posible afirmar que la ceguera que acompañó al genial autor hasta el final de sus días, era de origen genético: puesto que su padre, su abuela, su bisabuelo y hasta su tatarabuelo inglés William Haslam; pastor metodista, habían padecido idéntico cuadro y murieron ciegos. Este subscriptor infiere con prudencia; que quizás, el talentoso escritor rioplatense no portaba los genes imprescindibles para el desarrollar un síndrome séptico fatal. Ya que en etapa pre penicilínica – las sulfonamidas eran los únicos antibióticos que estaban disponibles para su uso clínico en 1938– y desde la desvencijada cama de algún hospital, Borges pudo sobrellevar con éxito aquel episodio septicémico.

La sepsis se define como una respuesta inflamatoria sistémica exagerada a las infecciones, acompañada de disfunción orgánica. Esta disfunción orgánica, muchas veces toma el control evolutivo de la enfermedad y conduce a inexorable óbito. Es reconocida como una prioridad mundial y su incidencia en adultos se estima en aproximadamente 189 casos por cada 100.000 personas por año.^{4,5}

* Dirección de correo electrónico: ofteglia@gmail.com

Esta; muchas veces luctuosa enfermedad; afecta cada año a alrededor de 50 millones de personas en todo el mundo, la mitad de las cuales son niños y menores de 19 años.⁶ En la actualidad se ha constituido en una significativa causa de muerte entre pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos. A pesar del conocimiento de su fisiopatología, de los avances en el diagnóstico y tratamiento, la sepsis continúa siendo una de las principales causas de muerte a nivel mundial; conservando elevada letalidad. Como si esto fuera poco, su incidencia ha estado aumentando en los últimos años.⁷

Si bien puede afectar a cualquier persona, ancianos, niños pequeños, embarazadas y pacientes con enfermedades crónicas tienen una mayor propensión a padecerla. Ciertas condiciones de salud, como diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y cáncer, constituyen factores de riesgo importantes para la sepsis.⁸ La acrecentada resistencia a los antimicrobianos es otro factor de riesgo adicional y trascendente, que puede determinar falta de respuesta clínica al tratamiento de una infección y evolución rápida a sepsis y choque séptico.

La sepsis puede ser causada por infecciones bacterianas, pero también puede ser consecuencia de otros agentes, como virus, parásitos u hongos. **La sepsis viral es un hecho bien conocido desde mucho antes de la pandemia de COVID-19.**⁹ En los niños, muchas afecciones virales se asocian con disfunción orgánica como resultado de la infección, por ejemplo: choque por enterovirus, choque hemorrágico por dengue, bronquiolitis grave y gastroenteritis viral. También, ciertos parásitos (anemia palúdica grave) o afecciones inflamatorias postinfecciosas (síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19), pueden promover sepsis.⁹

Un estudio prospectivo realizado en el sudeste asiático, mostró que los virus representaron el 76% de los casos de sepsis documentados en niños.¹⁰ Los más comúnmente identificados en este estudio fueron el virus del dengue (27%), seguido de rinovirus (23%), virus de la influenza (14%) y virus sincitial respiratorio (12%). A nivel mundial, el virus del herpes simple y los enterovirus son las causas virales más comunes de sepsis neonatal, y enterovirus, parechovirus humanos -género dentro de la familia Picornaviridae- (sobre todo HPeV-A3) y virus de la influenza son las principales causas de sepsis viral en niños pequeños.¹⁰

A pesar de los potentes antimicrobianos disponibles, de los avances en las técnicas de soporte hemodinámico,

renal y respiratorio desde las unidades de cuidados intensivos, así como de algunos recientes tratamientos para modular la respuesta inflamatoria como es la proteína C activada, la mortalidad de la sepsis y el shock séptico continúan siendo sorprendentemente elevadas.

Si bien, la resucitación precoz y un tratamiento antibiótico adecuado oportuno son cruciales en disminuir la mortalidad, muchos pacientes correctamente tratados igualmente fallecen.¹¹ En muchos de ellos, las enfermedades, y/o las condiciones de riesgo previas explican su fatal pronóstico. **No obstante, en no pocos casos no es posible encontrar una explicación clara al ¿por qué?: algunos pacientes que sufren una sepsis evolucionan mal, progresando a shock séptico mientras que otros -con similares estándares de condiciones previas y terapéutica- no lo hacen y se recuperan sin secuelas de la afección. Tal cual lo trata de esbozar la historia inicial de este Editorial; la genética, ha estado tratando de encontrar algunas respuestas a dicha pregunta.**^{11,12}

La sepsis y la respuesta inmunitaria a la infección tienen un componente genético indudable, y la literatura científica se empeña en señalar esta realidad. Se ha puesto en evidencia de que alrededor del 10 % de los genes humanos codifican mediadores inmunitarios relacionados a la sepsis.¹³ Un estudio reveló que adultos adoptados, tienen un riesgo casi cinco veces mayor de mortalidad relacionada con infección, si uno de sus padres biológicos murió a causa de una infección.¹⁴

Los factores genéticos pueden influir, y condicionar la susceptibilidad y gravedad del síndrome séptico. La sepsis tiene múltiples vías genéticas gatilladoras de sí misma, que involucran a enzimas, distintos mediadores y proteínas codificadas por una pléthora de genes; convirtiendo **a esta enfermedad en poligénica, tal cual lo es la hipertensión.**

Ciertas variaciones en los genes involucrados en la respuesta inmune: tal un amplio espectro de proteínas inmunitarias, la codificación de citocinas, de receptores tipo Toll y de factores de coagulación (fibrinógeno), han sido asociados con mayor riesgo y gravedad de sepsis.¹⁵ La variabilidad y los diferentes fenotipos de sepsis, sugieren que el riesgo proviene de muchos genes, cada uno de ellos aportante de un pequeño; pero ciertamente letal efecto negativo. **La dominancia de tal efecto, es asumido como mas influyente al que preanuncian ciertas enfermedades cardiovasculares y algunos cancers.**¹⁵

Más recientemente, se han realizado estudios de asociación con todo el genoma -(GWAS) Estudio de

Asociación del Genoma Completo— (por sus siglas en inglés) en pacientes con neumonía o sepsis.¹⁷ El mencionado, encontró genes involucrados en una variedad de funciones, incluyendo funciones inmunes, metabólicas, vasculares y de señalización. Las variantes genéticas relacionadas con el sistema inmunitario pueden contribuir al éxito o la fracaso en el control de una infección generalizada. Este estudio encontró algunos genes asociados a sepsis, en particular el gen FER; que regula la adhesión entre células y media la señalización desde la superficie celular hasta el citoesqueleto a través de receptores de factores de crecimiento, también el gen DRD1; un receptor acoplado a proteína G que estimula la adenilato ciclasa y ayuda a mediar el tono vascular y el IGF-1; un potente activador de la vía de señalización de AKT (grupo de enzimas que participan en varios procesos relacionados con el crecimiento y la supervivencia celular) y un potente inhibidor de la apoptosis.^{17,18}

Entre las muchas variantes genéticas asociadas con la sepsis, cada individuo tendrá un subconjunto de ellas con la consiguiente traducción clínica por tal pertenencia. Esto lleva a que sujetos predispuestos, tengan diferentes fenotipos de sepsis. De esta manera los pacientes pueden desarrollar distintas disfunciones fisiológicas u orgánicas. Por ejemplo, un paciente puede cumplir los criterios de sepsis y tener frecuencia cardíaca y respiratoria anormales como hechos dominantes, mientras que otro puede sufrir de hipotermia y leucopenia, en tanto un tercero podrá definir su pronóstico por una disfunción renal aislada grave, en tanto que un cuarto fallece por hipotensión refractaria a todo tratamiento más trombocitopenia. Si bien algunas de estas diferencias se asocian al agente infeccioso, la **variabilidad genética individual está detrás de ellas.**

Actualmente, conocer los GWAS en sepsis, representa un desafío científico; y tal vez un futuro promisorio en el manejo de pacientes infectados. **Saber sobre el efecto genético acumulativo podrá eventualmente ser utilizado para crear un perfil de riesgo séptico individual,** que permita mejorar el pronóstico a través del diagnóstico oportuno y eficaces tratamientos; como ya ocurre con ciertos tipos de cánceres. En dicho escenario, la medicina genéticamente individualizada o de precisión; como

también se le llama ahora; podrá utilizarse para adaptar la terapia a las variantes genéticas particulares de cada individuo séptico.¹⁷ De un modo similar a como está ocurriendo con la quimioterapia contra ciertos cánceres, en donde se tiene en cuenta la variedad de mutaciones de los pacientes.

Los GWAS deberían poder ayudar a identificar los puntos de control de la sepsis; así como lo han hecho con el cáncer de mama. En dicha patología; los estudios utilizando GWAS, ponen de manifiesto una alta asociación de ciertos genes en mujeres portadoras de los mismos, con un riesgo de por vida de padecer cáncer de mama.¹⁷

Los GWAS podrán crear puntuaciones de riesgo poligénico de sepsis, brindándole así a la medicina más herramientas para enfrentarla; y a los pacientes umbrales sensibles para reconocerla a tiempo y mejorar su pronóstico.

Sabemos; sin dudas, por Adolfo Bioy Casares (“Borges”. Destino, 2006) y hasta por su propia autobiografía publicada en 1970, **de que Borges sufrió una septicemia después de la navidad de 1938.**¹⁸ Tal vez, su determinación genética le permitió sobrellevarla, en época de escasos antimicrobianos. En cambio, no conocemos con certeza sobre la suerte que finalmente corrió el bibliotecario Dahlmann en su cuento. El autor de “El Sur”, logra inducirnos una incógnita magistral: Quizás; el duelo gauchesco en El Sur no ocurrió realmente, y se trató del final soñado por Dahlmann durante su letargo séptico fatal. Un párrafo de la genial obra da pistas al respecto, diciendo: “...morir en una pelea a cuchillo, a cielo abierto y acometiendo, *hubiera sido una liberación para él, una felicidad y una fiesta, en la primera noche del sanatorio, cuando le clavaron la aguja. Sintió que si él, entonces, hubiera podido elegir o soñar su muerte, ésta es la muerte que hubiera elegido o soñado*”.²

Si bien la ficción fue el principal métier de Borges, también plasmó declaraciones estentóreas sobre la realidad. Por ejemplo en su ensayo “El tamaño de mí esperanza” (1926); se lee: “*Nuestra realidad vital es grandiosa y nuestra realidad pensada es mendiga*”. Este Editorial intentó evocar la realidad del episodio séptico vivido por el influyente escritor y verter alguna luz sobre el substrato genético de la sepsis, a la vez que procuró recrear una de las ficciones borgianas más notorias; su cuento “El Sur”.

BIBLIOGRAFIA

1. Zunini Patricio. "Las dos muertes de Jorge Luis Borges". Infobae cultura: <https://www.infobae.com/cultura/2021/06/14/las-dos-muertes-de-jorge-luis-borges/>
2. Jorge Luis Borges. "El Sur". Ficciones-Artificios (2da. parte). ISBN: 9788420633121
3. Marti Manuel Luis. La diabetes de Borges. Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes. Vol 58 num, 2: 56-88, may0- agosto 2024.
4. Tamara Hernandez-Beeftink, Beatriz Guillen-Guio, José M. Lorenzo-Salazar y col. A genome-wide association study of survival in patients with sepsis. *Critical Care* volume 26, Article number: 341 (2022).
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*.;315:801–10. 2016.
6. KE Rudd, SC Johnson, KM Agesa, et al. Incidencia y mortalidad por sepsis a nivel mundial, regional y nacional, 1990-2017: análisis para el Estudio de la Carga Mundial de Enfermedades. *Lancet*, 395, págs. 200-211, (2020).
7. Henry Geovanni Gomeza, María Teresa Rugelesa, Fabián Alberto, Jaimesb C. y col. Características inmunológicas claves en la fisiopatología de la sepsis. DOI: 10.1016/j.infect. 03.001, 2014.
8. Wang HE, Shapiro NI, Griffin R., Safford MM, Judd S., Howard G. Enfermedades crónicas y riesgo de sepsis. *PLoS ONE*.;7:e48307. doi: 10.1371/journal.pone.0048307. 2012.
9. R Scott Watson, Enitan D Carrol, Michael J Carter, Niranjan Kissoon, Suchitra Ranjit, Luregn J Schlapbach The burden and contemporary epidemiology of sepsis in children, *Lancet Child Adolesc Health* 8: 670–81, 2024.
10. Red de Investigación Clínica de Enfermedades Infecciosas del Sudeste Asiático. Causas y resultados de la sepsis en el sudeste asiático: un estudio transversal multicéntrico multinacional. *Lancet Glob Health*, 5, págs. e157 - e167. (2017).
11. Garnacho Monteroa, MC. Garnacho Monterob, C. Ortiz Leybaa, T. Aldabó Pallása Polimorfismos genéticos en la sepsis. *Medicina Intensiva*. Vol. 29. Núm. 3. Páginas 185-191 (abril 2005).
12. Garnacho-Montero J, García-Garmendia JL, Barrero-Almodóvar A, Jiménez-Jiménez FJ, Pérez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med*, 31 pp. 2742-51, (2003), <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000098031.24329.10>.
13. Milo Engoren 1, *, Elizabeth S Jewell 1, Nicholas Douville 1, Stephanie Moser 1, Michael D Maile 1, Melissa E Bauer Variantes genéticas asociadas con la sepsis.;17(3):e0265052. doi: 10.1371/journal.pone.0265052. 11 de marzo de 2022.
14. Tremelling M, Parkes M. Los análisis de asociación genómica identifican múltiples locus de susceptibilidad confirmados para la enfermedad de Crohn: lecciones para el diseño de estudios. *Inflamm Bowel Dis*. Dic;13(12):1554–60. 2007. doi: 10.1002/ibd.20239 [DOI] [PubMed] [Google Académico].
15. Rautanen A., Mills T.C., Gordon A.C., Hutton P., Steffens M., Nuamah R., Chiche J.-D., Par. ks T., Chapman S.J., Davenport E.E., et al. Genome-wide association study of survival from sepsis due to pneumonia: An observational cohort study. *Lancet Respir. Med.*;3:53–60. 2015 doi: 10.1016/S2213-2600(14)70290-5.
16. Milo Engoren 1, *, Elizabeth S Jewell 1, Nicholas Douville 1 el al. Genetic variants associated with sepsis. *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265052> March 11, 2022.
17. Rautanen A, Mills TC, Gordon AC, Hutton P, Steffens M, Nuamah R, et al. Estudio de asociación genómica de la supervivencia a la sepsis por neumonía: un estudio de cohorte observacional. *Lancet Respir Med.*;3(1):53–60. Enero de 2015doi: 10.1016/S2213-2600(14)70290-5
18. Man M, Close SL, Shaw AD, Bernard GR, Douglas IS, Kaner RJ, et al. Más allá del análisis de marcadores únicos: análisis de genoma completo para comprender mejor la respuesta al tratamiento en la sepsis grave. *Pharmacogenomics J*. Junio;13(3):218–26. 2013. doi: 10.1038/tpj.2012.1
18. Daniel Mecca. "Una corrida por la escalera, una ventana filosa y un golpe en la cabeza: la Nochebuena que Borges casi se mata". <https://www.infobae.com/leamos/2022/06/14/una-corrída-por-la-escalera-una-ventana-filosa-y-un-golpe-en-la-cabeza-la-nochebuena-que-borges-casi-se-mata/>