

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Bases moleculares de la sepsis

Molecular bases of sepsis

Jesús Tapia-Jurado,^{1,2} Raúl Carrillo-Esper,^{1,3} Carlos Alberto Peña-Pérez,^{1,3} Adriana Denise Zepeda-Mendoza,^{1,3} Alejandra Jimena García-Martínez,^{1,3} Arturo Daniel Baeza-García,^{1,3} Eduardo E. Montalvo-Javé^{1,2,4}

Resumen

La sepsis es un síndrome complejo y devastador que persiste como una causa importante de morbilidad y mortalidad, entre los pacientes críticamente enfermos. La prevalencia de sepsis y choque séptico ha ido en incremento significativo en las últimas dos décadas. A pesar del desarrollo de investigación básica y numerosos ensayos clínicos dedicados al problema, no se han logrado avances notables en el desarrollo de terapias vanguardistas y eficaces para su manejo. Los trastornos fisiológicos inducidos por la sepsis son en gran parte debidos a la respuesta del huésped a los microorganismos invasores, en contraste con los efectos directos del propio microorganismo.

La sepsis entendida como la respuesta inflamatoria sistémica a un proceso infeccioso, se caracteriza por una disrregulación en la síntesis de citocinas proinflamatorias. Pese a que la producción de citocinas proinflamatorias es indispensable normalmente para proteger contra los patógenos y promover la reparación de los tejidos, la producción disrregulada y prolongada de éstas, puede desencadenar una cascada inflamatoria sistémica mediada por quimiocinas, aminas vasoactivas, los sistemas del complemento y de la coagulación y especies reactivas de oxígeno, entre otros. Estos mediadores conducen de manera colectiva a la insuficiencia orgánica múltiple, y en última instancia, a la muerte.

Palabras clave: Sepsis, especies reactivas de oxígeno, quimiocinas, abdomen, cirugía, respuesta inflamatoria sistémica, muerte, terapia intensiva, infección, México.

1 Del Grupo Mexicano para el Estudio de la Sepsis, México D.F., México
 2 Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

3 Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Médica Sur, México D.F.

4 Servicio de Cirugía General, Unidad 304, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", México D.F., México

Correspondencia: Dr. Eduardo E. Montalvo Javé. Servicio de Cirugía General, Unidad 304, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Dr. Balmis N° 148, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, México D.F., México. *Correo electrónico:* montalvoeduardo@hotmail.com.

Dr. Raúl Carrillo Esper, Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Médica Sur, México D.F. *Correo electrónico:* revistacma95@yahoo.com.mx

Abstract

Sepsis is a complex and devastating syndrome that remains as an important cause of morbidity and mortality in critically ill patients. The prevalence of sepsis and septic shock have increased steadily over the past two decades. Despite basic research and numerous clinical trials there has been no real progress in its effective management. The physiologic derangements induced by sepsis are mainly induced by the host's response to the invading microorganisms, in contrast to the direct effects of the invading microorganism by itself.

Sepsis, understood as the systemic inflammatory response to an infectious process is characterized by a dis-regulation in the synthesis of proinflammatory cytokines, synthesis that is an indispensable and normal step to protect the host against invading microorganisms and promote tissue repair. The prolonged and dis-regulated production of these cytokines can unleash a systemic inflammatory cascade mediated by chemokines, vasoactive amines, the complement and coagulation systems and reactive species of oxygen, among others. These mediators concur to induce multiple organ failure and, eventually, death.

Keywords: Sepsis, reactive species of oxygen, chemokines, abdomen, surgery, systemic inflammatory response, death, intensive care, infection, Mexico.

» Antecedentes

Las manifestaciones clínicas de la sepsis ya eran conocidas por Hipócrates (460-377 a. C.), quien introdujo el término “*herida putrefacta*”. En Persia, el padre de la medicina Ibn Sina (también conocido como Avicena, 980-1037 d. C.), observó que la sepsis era habitualmente acompañada por fiebre. Sin embargo, no fue hasta mediados del siglo XVIII, que Louis Pasteur relacionó la putrefacción de las sustancias con bacterias y microrganismos. Ignaz Semmelweis observó un hecho significativo al implementar medidas de higiene y la consecuente disminución de la mortalidad, en mujeres en puerperio. En 1914, Hugo Shottmüller presentó los fundamentos para la definición moderna de sepsis y fue el primero en describir la presencia de la infección como parte fundamental de la enfermedad. En décadas posteriores, las ideas de Lewis Thomas llevaron a un cambio radical en el entendimiento de la sepsis por su teoría de “... *Es la respuesta del hospedador... la que provoca la enfermedad...*”. Esta teoría deriva de un gran número de estudios experimentales, que eventualmente fueron cambiando la conceptualización de la sepsis que hasta entonces se tenía. Finalmente, el concepto actual fue introducido a la práctica clínica, cuando Roger Bone definió a la sepsis como un síndrome de *respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)*, que puede ocurrir durante la evolución de una infección.^{1,2}

En el pasado, se pensaba que la sepsis iniciaba como una respuesta del sistema inmunitario innato con la consecuente activación de la cascada proinflamatoria en respuesta a la infección secundaria por un agente patógeno o tejido dañado del hospedador (quemaduras o trauma).² La activación del sistema inmune innato en el que destacan las células dendríticas, macrófagos, neutrófilos, el complemento y el sistema de la coagulación, después de la exposición al estímulo inicial, generan una respuesta inflamatoria abrumadora, resultando en la principal característica de la sepsis.

Este ambiente proinflamatorio induce la liberación de mediadores secundarios potentes (factores lipídicos y especies reactivas de oxígeno), que amplifican el proceso inflamatorio. La disfunción de los mecanismos reguladores de la sepsis resulta en la disminución del control inflamatorio responsable del daño exagerado a los tejidos y órganos del hospedador.

El fracaso de las terapias antiinflamatorias para el control de la sepsis empleados en ensayos clínicos previos, han planteado el cuestionamiento de si la mortalidad en sepsis es en realidad derivada de la respuesta inflamatoria no controlada.³ Pese a que algunos pacientes mueren durante la fase hiperinflamatoria inicial de la sepsis, la mayoría de los enfermos con sepsis grave y choque séptico sucumben en fases posteriores de la misma y asociado con un prolongado

estado de inmunosupresión.^{4,5} Este hecho ocurre particular en los neutrófilos, los cuales pueden verse sometidos a una “parálisis inmune” durante la sepsis grave, lo que implica la parálisis completa de importantes vías de señalización intracelulares y disfunción del sistema inmune adaptativo, el cual es también un importante factor contribuyente a la inmunosupresión que se observa en etapas tardías de la sepsis.

Está demostrado que gran parte de la respuesta inflamatoria está orquestada por las células T, principalmente las CD4⁺, siendo la diferenciación de éstas entre el complejo T_H¹ y T_H², lo que definirá el perfil de citocinas liberadas.

Durante la sepsis, la respuesta inmune adaptativa desvía la respuesta inicial de células T_H¹ (caracterizado por la producción de interferón gamma (IFN- γ) y la interleucina-12 (IL-12) a una respuesta de células T_H² (caracterizado por la producción de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13), lo que puede provocar una profunda inmunosupresión. La interacción celular T_H¹-T_H² y el paradigma celular se ha ampliado recientemente con el descubrimiento de las células T_H¹⁷, un subconjunto celular T_H que produce IL-17. Se ha considerado a las células T_H¹⁷ como parte importante de la inmunidad contra los microorganismos que no son eliminados por la respuesta inmune, mediada a través de las células T_H¹ y T_H².⁶

El incremento de la apoptosis en los linfocitos y células dendríticas (CD), también contribuye en buena medida a la supresión de la respuesta inmune durante la sepsis. Además de causar una marcada disminución en el número de células, la apoptosis de los linfocitos y CD generan inmunoparálisis a través de los efectos inmunosupresores de las células apoptóticas. En contraste, los linfocitos de pacientes en riesgo, la apoptosis de los macrófagos y los neutrófilos parece no estar afectada e inclusive disminuida durante la sepsis.^{7,8} Considerando que el aumento de la apoptosis de los linfocitos y células dendríticas culmina en un estado de inmunosupresión severa, lo cual coloca a los pacientes en un alto riesgo de adquirir infecciones de carácter nosocomial, la disminución en la apoptosis de los neutrófilos, incrementa el daño causado debido a su actividad proinflamatoria. Datos recientes indican que se requiere de la supresión de las células T mediada en la fase temprana de la respuesta de la inmunidad innata, para poder minimizar el daño a los tejidos del hospedador y maximizar la respuesta de defensa.⁹

En la actualidad, existe evidencia de que la sepsis es una condición que afecta no sólo al sistema inmune

sino también a otros sistemas biológicos, tales como el sistema de coagulación y el sistema nervioso autónomo (SNA).¹⁰⁻¹²

1. Respuesta inflamatoria

Las células inmunes expresan un conjunto de receptores conocidos como receptores de patrones de reconocimiento (RPR), que rápidamente inician la respuesta de defensa del hospedador después de haber detectado la presencia de daño tisular o infección microbiana.

La presencia de una infección microbiana se detecta mediante el reconocimiento conservado de *patrones moleculares asociados a patógenos* (PMAps), que se expresan tanto en microorganismos invasores patógenos como en los inocuos. Por el contrario, el reconocimiento immunológico del tejido dañado está mediado por proteínas intracelulares o mediadores que se liberan de las células que mueren. Se denominan a estas proteínas “alarminas”, que junto con los PMAps, se conocen como *patrones moleculares asociados a daño* (PMADs). Los *receptores de tipo Toll* (TLR), que son una subfamilia de los RPRs, han surgido como receptores cruciales para el reconocimiento de PMADs y en la iniciación de la respuesta inflamatoria¹³ (**Tabla 1**).

Durante la sepsis, hay una activación sistémica de la respuesta immunológica debido a la liberación de altas concentraciones de PMADs procedentes tanto de los microorganismos invasores como de los tejidos dañados, favoreciendo la estimulación de las células efectoras de la inmunidad innata. Como resultado, la sepsis se acompaña de una marcada y desequilibrada respuesta mediada por citocinas (conocido como “tormenta de citoquinas”), que convierte esta respuesta fisiológica de defensa en un estado inflamatorio excesivo y perjudicial.

TLR4

El reconocimiento de lipopolisacáridos (LPS) mediada por TLR⁴, un PMAp bien caracterizado ubicado en la membrana externa de las bacterias Gram negativas, se piensa es un importante disparador de la respuesta inflamatoria en sepsis.^{14,15} TLR⁴ forma un receptor complejo con CD14 y MD2, este último también juega un importante papel en el reconocimiento de LPS.^{16,17} Además de los LPS, se han descrito diversos ligandos endógenos para TLR⁴, incluyendo a las proteínas del *complejo de alta movilidad Box-1*

» **Tabla 1.** Características de la familia de los receptores similares a Toll (*Toll-like Receptor*).

TLR	Localización	Agonista derivado de patógeno
TLR1 y TLR2	Extracelular	Bacteria: Peptidoglicanos, lipoproteínas, LTA Hongo: Zimógenos
TLR2 y TLR6	Extracelular	Bacterias: Lipoproteínas
TLR3	Intracelular	Virus: dsRNA
TLR4	Extracelular	Bacterias: LPS Virus: Fusión de proteínas RSV Hongos: Mannan Protozoario: Glicoinositolfosfolípidos
TLR5	Extracelular	Bacterias: Flagelos
TLR 7 y TLR8	Intracelular	Virus: ssRNA
TLR9	Intracelular	Bacterias: CpG DNA Virus: CpG DNA, Haemocin
TLR11	Extracelular	Bacteria: Uropatógena Protozoario: Molecule

(*High Mobility Group Box 1*, HMGB1), las cuales son un importante mediador durante la fase tardía de la sepsis.¹⁸ Se ha postulado que la *diáfonía (cross talk)* que se produce entre TLR⁴ y el sistema del complemento, está implicada en la iniciación de la respuesta inflamatoria en sepsis.^{19,20} La anafilatoxina C5a del complemento regula de manera negativa la respuesta mediada por TLR⁴.¹⁹ La extensión del efecto regulador del complemento en la producción de citocinas mediadas por TLR⁴, correlaciona con el nivel de los productos de la activación del complemento y, a su vez, las citocinas que son inducidas por la activación de TLR⁴ regulan la expresión del complemento a través de los receptores de la anafilatoxina C5AR y C3AR.^{20,21} El hallazgo de que la activación de TLR-4 en las plaquetas inicia la formación de *trampas extracelulares* en los neutrófilos para “entrampar” bacterias dentro de la circulación, demuestra una vez más la intrincada interacción entre la inmunidad innata y el sistema de coagulación en la fisiopatogenia de la sepsis.²² Debido a su importante papel en la iniciación de la respuesta inflamatoria, TLR-4 resulta en un potencial blanco terapéutico en el manejo de la sepsis (**Figura 1**).

Ejes centrales nocivos en la sepsis

Es a partir del conocimiento de que los mediadores de la inflamación (no sólo los microorganismos invasores) están involucrados en la fisiopatogenia de la sepsis, se han abierto nuevas líneas de investigación sobre los mecanismos fisiopatológicos de la inflamación. Diferentes mediadores se han relacionado con la fisiopatogenia de la sepsis, algunos de los cuales, pueden ser considerados como *ejes centrales* de la compleja red inflamatoria. Aunque difieren en términos de su procedencia, la cinética de liberación y la fase de la sepsis en la cual predominan estos ejes centrales, pueden ejercer efectos pleiotrópicos al interconectar diversas vías de la respuesta inmune.

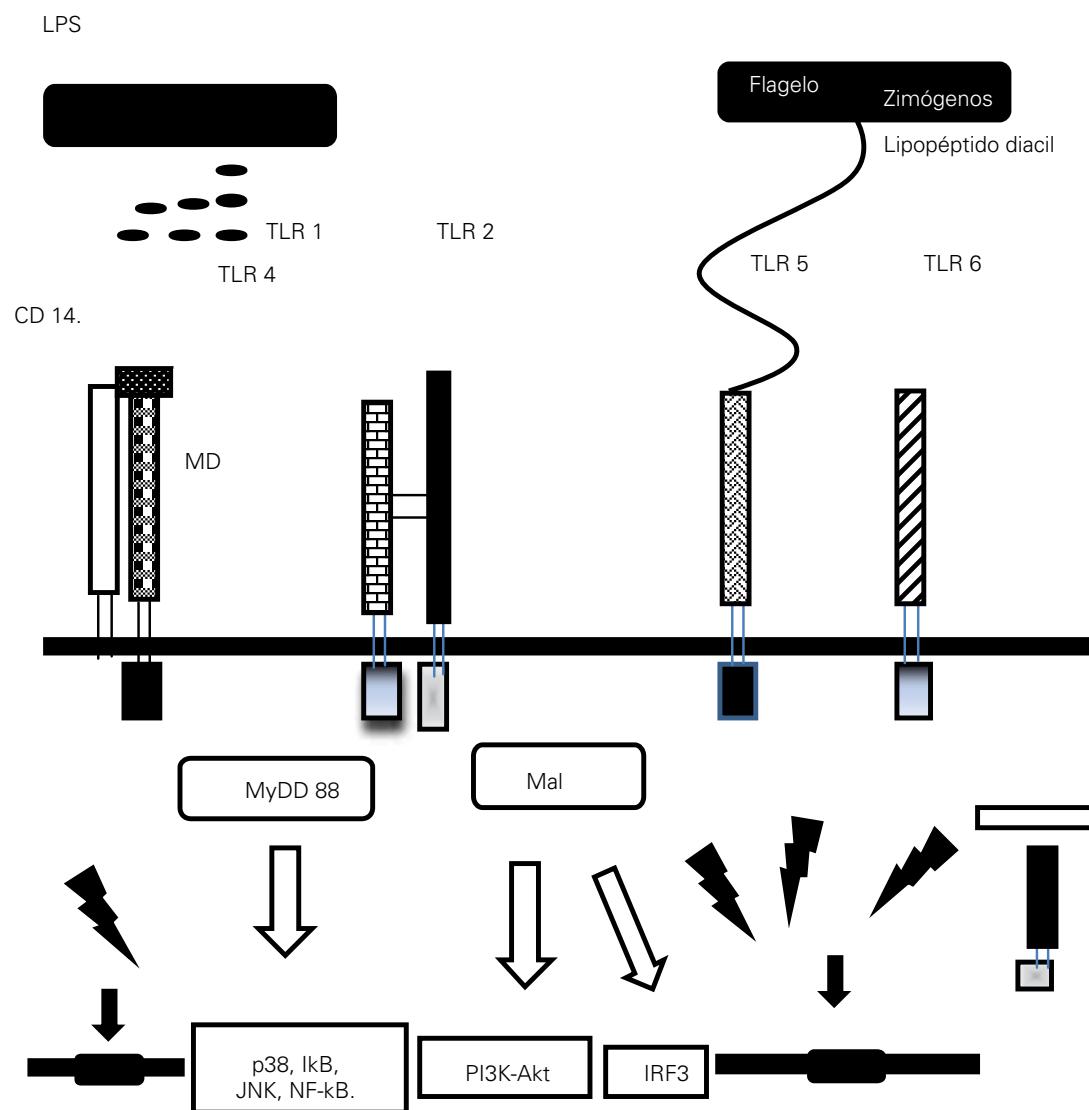
C5a

Como parte de la respuesta inmune innata, el sistema del complemento se activa durante la etapa temprana de la sepsis, lo que genera grandes cantidades de anafilatoxina C5a. En altas concentraciones C5a tiene múltiples efectos nocivos. En consecuencia C5a actúa como mediador central de la sepsis mediante la modulación de otros sistemas (cascada de la coagulación, respuestas mediadas por TLR⁴ y liberación de citocinas tales como el *factor inhibidor de la migración de macrófagos* MIF y HMGB1).^{10,19,23-26}

MIF

Es una de las primeras citocinas aisladas, tiene un papel fundamental en la regulación de la respuesta inflamatoria sistémica y local. Las endobacterias, exotoxinas, mediadores proinflamatorios, así como el TNF α y C5a, a diferencia de otras citocinas, se expresa constitutivamente en los leucocitos y se almacena en el compartimento intracelular. Después de su secreción, el MIF funciona como una citocina proinflamatoria clásica y promueve la respuesta inmune innata y adaptativa por activación de macrófagos y células T.²⁷ La actividad proinflamatoria de MIF está mediada por actividad de su automerasa, que está codificada por un dominio que contiene un sitio catalítico conservado evolutivamente.²⁸ Además de mediar su efecto proinflamatorio, el MIF también induce y amplifica la producción de otras citocinas proinflamatorias y regula positivamente la expresión de TLR⁴ por fagocitos.²⁷ En altas concentraciones el MIF evita la apoptosis dependiente de p53 de macrófagos activados, que son responsables de la respuesta

Figura 1. Esquema que representa la interacción entre los patrones moleculares asociados a patógenos (PMAPs) y a daño (PMADs) con los receptores de patrones de reconocimiento (PRRs), como la familia de los receptores similares a Toll (TLRs), con activación de las vías de señalización citoplasmáticas y nucleares encargadas de mediar la configuración de la respuesta inmunológica en proinflamatoria/antitumoral.



inflamatoria sostenida. Sin embargo, los mecanismos exactos por los cuales el MIF ejerce sus efectos biológicos en el contexto de la inflamación no están del todo elucidados. Aunque el MIF activa vías de señalización intracelulares después de su endocitosis, el complejo receptor CD74 también ha sido descrito que funciona como un receptor de MIF, a través del cual traduce señales mediante CD44.²⁹

El MIF es único entre las citocinas, ya que vincula el sistema inmune con el endocrino. En respuesta

al estrés, el MIF es secretado por el hipotálamo, adenohipófisis y glándula suprarrenal.^{27,30} Es importante destacar que el MIF antagoniza y anula el efecto antiinflamatorio que podrían tener relevancia para el empleo terapéutico de los corticoesteroides en sepsis.²⁷ Los corticoesteroides endógenos inducen la liberación de MIF a partir de células del sistema inmune, por lo que el efecto inhibidor del MIF en la acción de los corticoesteroides es mediante retroalimentación negativa.^{31,32} La producción excesiva de MIF es

nociva en la fase aguda de la sepsis, ya que los niveles séricos de MIF se han correlacionado con la gravedad de la sepsis. La neutralización o focalización de la actividad del MIF por automerasa es atenuada por la respuesta inflamatoria, mejorando la supervivencia de los modelos experimentales en sepsis.^{33,34}

HMGB1

HMGB1 fue descrito originalmente como un factor de transcripción.³⁵ Después, se reclasificó como una citocina proinflamatoria convirtiéndose en el foco de un gran número de estudios. HMGB1 es expresado por casi todas las células, excepto en aquellas que carecen de núcleo (eritrocitos), y la principal fuente de la HMGB1 en los procesos de inflamación son los macrófagos, monocitos y neutrófilos.³⁶⁻³⁸ HMGB1 puede ser secretado por células del sistema inmune después de su acetilación a nivel nuclear y la subsiguiente translocación hacia el citoplasma, o ser liberado a partir de células necróticas.³⁷ La secreción activa de HMGB1 es regulada por la activación del factor nuclear kappa-B (FNκB), probablemente a través de mecanismos no transcripcionales, aunque la forma en que esto ocurre no es aún del todo determinada.³⁹

Destaca el hecho de que pese a que las células apoptóticas no son una fuente de HMGB1 extracelular, éstas provocan que los macrófagos liberen HMGB1 durante la sepsis.^{40,41} Específicamente el HMGB1 extracelular interactúa con RPRs, incluyendo el receptor para los *productos finales de glicación avanzada* (RAGE), TLR² y TLR⁴. La señalización inducida por HMGB1 posee efectos pleiotrópicos sobre las células del sistema inmune, promueve la inflamación y potencialmente la disrupción por daño sobre las barreras epiteliales.^{18,37,42} Además de la activación de los RPRs, el HMGB1 incrementa la actividad proinflamatoria de las citocinas (IL-1 β) a través de la unión a estos mediadores, lo que apoya la idea de que HMGB1 podría no actuar únicamente como un mediador proinflamatorio, sino también podría funcionar como un transportador de PMAPs.^{43,44}

Aunque HMGB1 se libera a nivel sistémico durante la sepsis, los niveles plasmáticos no necesariamente se correlacionan con el desenlace o supervivencia.³⁷ En contraste con otras citocinas asociadas a la sepsis, el pico de liberación de HMGB1 se produce durante las etapas tardías de la enfermedad, y los niveles de la HMGB1 no siempre disminuyen en los pacientes que se han recuperado de un evento de sepsis.³⁶ Las moléculas derivadas de patógenos y

estímulos proinflamatorios (tales como TNF α , IL-1 β e IFN γ), inducen la secreción de HMGB1 durante la inflamación.³⁷ La interacción entre C5a y su otro receptor, el receptor 2 similar a C5a (C5L2), también desencadenan la liberación de HMGB1 en sepsis.²⁹ De manera interesante, la secreción de HMGB1 es bajo la influencia del sistema nervioso autonómico (SNA). La activación de la vía colinérgica antiinflamatoria suprime la secreción de HMGB1 de los macrófagos en sepsis, mejorando la supervivencia.³⁹ Dado los efectos pleiotrópicos de HMGB1 en la respuesta inflamatoria y su liberación tardía en la sepsis, HMGB1 podría ser un blanco terapéutico prometedor.

IL-17A

El reciente descubrimiento de la familia de las citocinas IL-17, las cuales han surgido como importantes mediadores de la regulación inmune, han permitido ampliar nuestro conocimiento sobre la interacción entre la respuesta inmune innata y adaptativa. El primer miembro de esta familia descrito fue IL-17, la cual es una citocina proinflamatoria principalmente producida por células T_H¹⁷. IL-17A también es secretada por otros tipos de células del sistema inmune, incluyendo a los neutrófilos, linfocitos T CD8⁺, células *natural killers*, y algunos otros subconjuntos de células T_H y células T- $\gamma\delta$. En resumen, IL-17A está involucrada en la mediación de la respuesta proinflamatoria mediante la activación y producción de muchas otras citocinas (IL-1 β , IL-6 y TNF α) y proporciona la diafonía entre los linfocitos y fagocitos.⁴⁵

Se ha demostrado de manera reciente en modelos experimentales de sepsis, que el incremento de los niveles de IL-17A tiene efectos deletéreos. Que la neutralización de IL-17A mejora notablemente la supervivencia, aún e inclusive cuando el tratamiento ha sido administrado de manera tardía hasta 12 horas de haber sido inducida la sepsis de manera experimental. Los efectos protectores del bloqueo de IL-17A se han asociado con una marcada atenuación de la bacteremia y reducción notable de los niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias. De acuerdo con estos datos, la producción *in vitro* de mediadores proinflamatorios por los macrófagos en respuesta a LPS, es significativamente superior en presencia de IL-17A recombinante. Sin embargo, todavía aún no se sabe si los niveles de IL-17A se incrementan en pacientes con sepsis, o durante qué fase de la sepsis la neutralización de IL-17A sería beneficiosa en el entorno clínico.

Debido a que la producción de IL-17 es importante para orquestar la respuesta inmune contra infecciones específicas, el bloqueo de la IL-17A en determinadas condiciones podría condicionar más daño que beneficio. Por lo tanto, queda aún por determinar si IL-17A es una blanco útil de intervención terapéutica en la sepsis.⁴⁶

2. Disregulación de la cascada plasmática

Complementopatía

El sistema del complemento se puede activar a través de tres vías diferentes que convergen en la generación de las anafilotoxinas C3a y C5a, C4a y el complejo de ataque a la membrana (MAC; también conocido como C5b-C9). En los ensayos clínicos de sepsis, el incremento plasmático de las concentraciones de C3a, C4a y C5a, se han relacionado con un peor pronóstico y sobrevida.^{47,48} Destaca el hecho de que C3a podría además de actuar como anafilotoxina proinflamatoria, tener propiedades antiinflamatorias. En el modelo murino de sepsis, los ratones con deficiencia de C3AR fueron más susceptibles a desarrollar estado de choque por endotoxemia, el cual fue acompañado de un incremento en la concentración plasmática de citocinas proinflamatorias. La unión de C3a a C3AR puede activar la secreción de hormonas antiinflamatorias a través la glándula hipófisis, lo que podría explicar la capacidad antiinflamatoria de C3a.^{49,50}

Nuevos descubrimientos continúan incrementando nuestro acervo y comprensión acerca de los numerosos efectos nocivos, derivados de la producción excesiva de C5a durante la sepsis. Los efectos derivados de C5a contribuyen al desarrollo de la parálisis inmune, disfunción y falla multiorgánica, la apoptosis de timocitos y células de la médula suprarrenal, así como el desequilibrio en el sistema de la coagulación.⁵¹⁻⁵⁵ Además, C5a está ampliamente relacionada con el desarrollo de cardiomiopatía mediada por sepsis.⁵⁶

Estudios realizados de forma reciente, confirman el importante papel de C5a en la fisiopatogenia de la sepsis.²⁹ Además de C5AR, C5a puede unirse específicamente a un segundo receptor, C5L2, la función del cual era desconocida hasta hace poco tiempo. Originalmente se postuló que C5L2 funcionaba como un receptor “señuelo” para C5a, compitiendo con C5AR por la unión de C5a, aunque la evidencia reciente indica que C5L2 es un receptor

funcional.^{29,57,58} Actualmente, existe evidencia de que C5AR y C5L2 cooperan para potenciar la respuesta inflamatoria durante la sepsis, aunque cada receptor puede tener roles funcionales específicos y diferentes.²⁹

Coagulopatía

En el ámbito clínico de la sepsis, la disrregulación de la cascada de coagulación destaca por el desarrollo de múltiples complicaciones. La magnitud de la activación de la cascada de la coagulación durante la sepsis puede variar desde un nivel insignificante, hasta la aparición de coagulación intravascular diseminada (CID), inclusive. En la fase inicial de CID, la activación de la trombina da como resultado la formación intra y extravascular de fibrina (proceso conocido como hipercoagulabilidad), seguido por el consumo de factores de la coagulación y disfunción plaquetaria. En la fase tardía de la CID, el acúmulo de fibrina a nivel microvascular se asocia a menudo con el desarrollo de disfunción y falla multiorgánica, este fracaso atribuido a las perturbaciones de la microcirculación.⁵⁹ La CID desarrolla inflamación y activa la coagulación, e interactúa de manera bidireccional.⁶⁰ La trombina activada puede promover la activación de diversas vías proinflamatorias, dentro de las que se incluyen la producción de citocinas proinflamatorias (tales como TNF α , IL-1 β e IL-6) y la generación de C5a, a su vez que pueden estimular la coagulación.^{10,61,62} El factor tisular (FT), que es una molécula central para la iniciación de la CID, es expresada por las células endoteliales activadas y por células que no están normalmente expuestas al flujo sanguíneo, tales como las células subendoteliales, fibroblastos y también por células inmunes circulantes. En sepsis, el entorno proinflamatorio provoca en las células mononucleares la expresión de FT en su superficie, que conduce a la activación del sistema de coagulación.^{63,64}

Otra consecuencia de la CID es la inhibición de la fibrinólisis. Además de la disfunción de las células endoteliales durante la sepsis, que también se produce como resultado del ambiente proinflamatorio, el aumento de los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y del inhibidor de la fibrinolisis activable por trombina (TAFI), dan lugar a alteraciones en la eliminación de la fibrina. Asimismo, el consumo de diversos factores que normalmente regulan la generación de trombina, tales como la antitrombina III, proteína C e inhibidor de la vía

del factor tisular (TFPI), contribuye al desarrollo de CID.^{65,66}

La proteína C, la cual es un regulador de la cascada de coagulación, es activada por la trombina unida a trombomodulina y por el receptor endotelial de la proteína C (EPCR) en las células endoteliales. Después de la disociación de EPCR, la proteína C activada se une a su cofactor, la proteína S, que luego resulta en la inactivación de los factores de coagulación Va y VIIIa. Además de su actividad anticoagulante, la proteína C activada tiene propiedades antiapoptóticas y antiinflamatoria profundas. Disminuye notablemente la apoptosis de las células endoteliales y linfocitos y, ejerce efectos pro-fibrinolíticos al inhibir al PAI-1. Los efectos antiinflamatorios de la proteína C activada están mediados a través del EPCR y su unión al receptor activado por la proteasa-1 (PAR1), el cual juega un papel central en la vinculación de la coagulación y la inflamación.⁶⁷⁻⁷³

La vía de la proteína C es particularmente susceptible de inhibición como respuesta a la inflamación en la CID mediada por sepsis.⁶¹ Además de la disminución en el nivel de la proteína C, la regulación a la baja, la expresión y escisión del complejo trombomodulina-EPCR, son las principales causas de la disfunción de la vía de la proteína C. El HMGB1 inhibe la vía de la proteína C al interferir con el complejo trombina-trombomodulina y también promueve la coagulación por estimulación del FT y la expresión e inhibición del activador del plasminógeno tisular (tPA), una proteasa de serina de la superficie de las células endoteliales, que activa a la plasmina en la cascada de la fibrinolisis.^{72,73}

Vinculación entre el sistema del complemento y la coagulación

Tradicionalmente, los sistemas del complemento y de la coagulación se describen como cascadas separadas. Como descendientes de una vía ancestral común, ambas son cascadas proteolíticas compuestas de proteasas de serina con características estructurales comunes y estímulos activadores comunes⁶⁰ (Figura 2).

Esta relación no se limita a la similitud bioquímica de sus proteasas de serina, dado que, estas dos vías también están vinculadas por muchas conexiones mutuas que conforman una red compleja.

Durante la sepsis, la vía de coagulación activada predispone a la trombosis y CID, lo cual puede agravar aún más la respuesta inflamatoria excesiva y activar al complemento. Una interacción bien conocida

entre el complemento y la coagulación es la activación de la vía clásica del complemento a través del factor de la coagulación XIIa, el cual puede activar el componente C1 del complemento.¹⁰ De manera más recientemente, se ha demostrado que la trombina puede funcionar como una C5 convertasa en un modo C3-independiente. Esta diafonía es particularmente interesante, no sólo porque la trombina y C5a son factores centrales de sus respectivas cascadas, sino también porque esto indica que C5a y el MAC pueden ser generados en ausencia de la activación del complemento. De forma similar a la trombina, la calicreína y la plasmina se unen directamente C3 y sus fragmentos activos. En un circuito de retroalimentación negativa indirecta, la trombina activada-TAFI inactiva a C3a y C5a.⁷⁴⁻⁷⁶

El sistema del complemento amplifica la coagulación mediante la modificación de los fosfolípidos de las membranas (requeridos para la iniciación de la coagulación a través de FT), por activación de las plaquetas, induciendo la expresión del FT y PAI-1 por los leucocitos.^{77,78} En consecuencia, el bloqueo de C5a en el modelo experimental de sepsis, mejoró notablemente los efectos de CID.⁵⁵ Además, la proteasa 2 de serina-lecitina unida a manan (MASP2), una proteasa que es característica en la activación del complemento a través de la vía de la lecitina, puede activar la coagulación mediante la escisión de la trombina en trombina activada.⁷⁹

La actividad procoagulante del complemento se amplifica cuando los mecanismos anticoagulantes son inhibidos. Además se han documentado múltiples influencias indirectas del sistema del complemento sobre la cascada de la coagulación, que son mediadas a través de otros factores proinflamatorios (TNF, IL-6 y HMGB1).

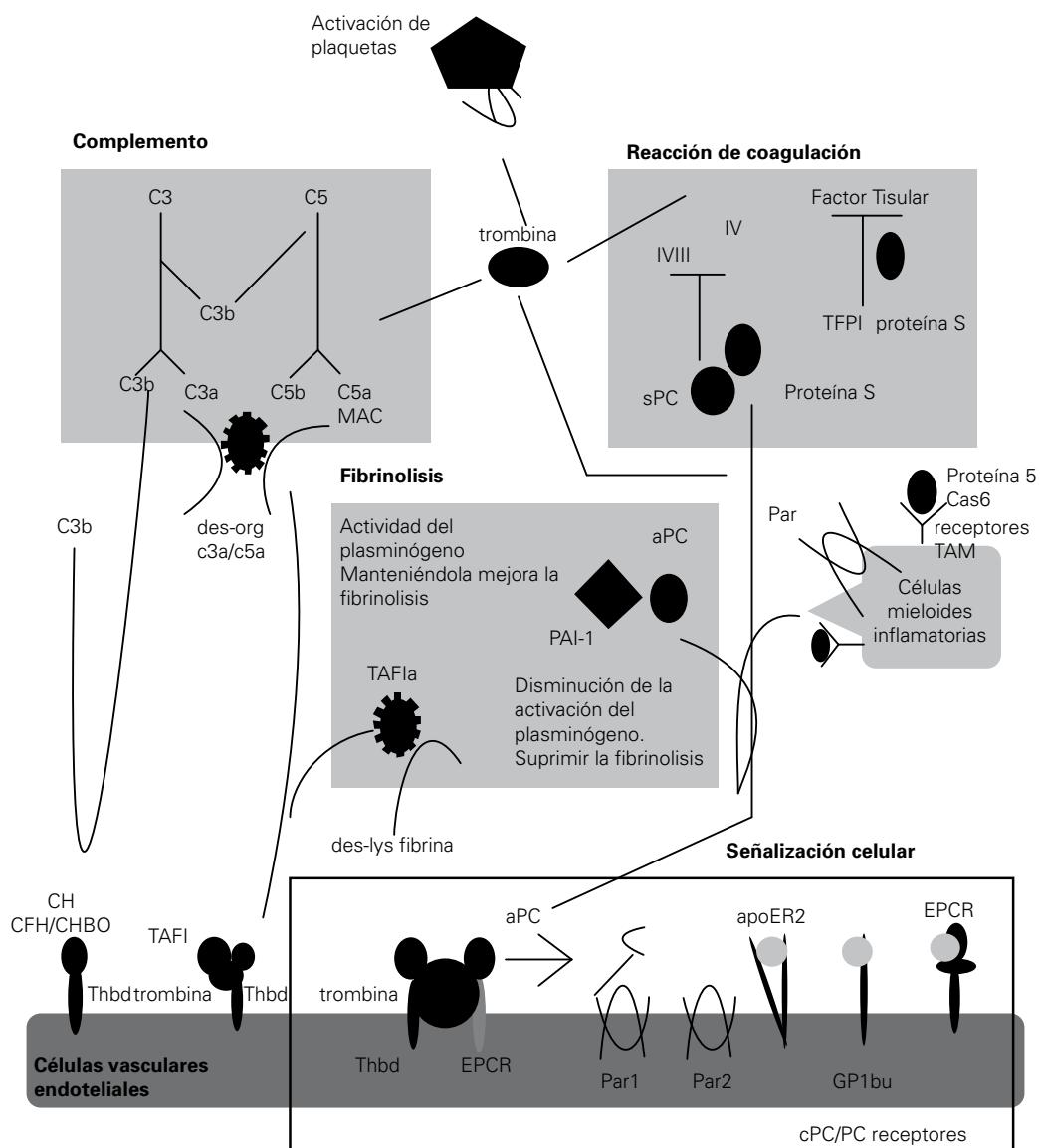
Conclusión

La sepsis es un síndrome complejo en el que la activación de la inmunidad innata, induce una intensa respuesta proinflamatoria caracterizada por una intensa respuesta molecular y por un desbalance con los mecanismos reguladores en especial el antiinflamatorio y la coagulación, lo que condiciona disfunción y lesión del endotelio vascular y de la microcirculación.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para realizar este artículo.

Figura 2. Esquema en el cual se representa la estrecha relación que existe entre los sistemas del complemento y coagulación en la fisiopatogenia de la sepsis, así como las complicaciones derivadas del imbalance entre ambos sistemas.



» Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Thomas L. Germs. N Engl J Med 1972; 287: 553-555.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992;101:1644-1655.
3. Remick DG. Cytokine therapeutics for the treatment of sepsis: why has nothing worked? Curr Pharm Des 2003;9:75-82.
4. Hotchkiss RS, Nicholson DW. Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. Nature Rev Immunol 2006;6:813-822.
5. Solomkin JS, Jenkins MK, Nelson RD, et al. Neutrophil dysfunction in sepsis. II Evidence for the role of complement activation products in cellular deactivation. Surgery 1981;90:319-327.
6. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin-17 producing CD4+ effector T cells develop via lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineage. Nature Immunol 2005;6:1123-1132.
7. Hotchkiss RS, Osmon SB, Chang KC, et al. Accelerated lymphocyte death in sepsis occurs by both the death receptor and mitochondrial pathways. J Immunol 2005;174:5110-5118.
8. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in patients with sepsis. J Immunol 2002;168:2493-2500.

9. Kim KD, Zhao J, Auh S, et al. Adaptive immune cells temper innate responses. *Nature Med* 2007;13:1248-1252.
10. Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoune FS, et al. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. *Nature Med* 2006;12:682-687.
11. Tracey KJ, Pavlov VA. The vagus nerve and the inflammatory reflex--linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2002;420:853-859.
12. Flierl MA, Rittirsch D, Nadeau BA, et al. Phagocyte-derived catecholamines enhance acute inflammatory injury. *Nature* 2007;449:721-725.
13. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukocyte Biol* 2007;81:1-5.
14. Medzhitov R, Janeway C. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000;343:338-344.
15. Poltorak A, He X, Smirnova I, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science* 1998;282:2085-2088.
16. Ohto U, Fukase K, Miyake K, et al. Crystal structures of human MD-2 and its complex with antiendotoxic lipid Iva. *Science* 2007;316:1632-1634.
17. Kim HM, Park BS, Kim JI, et al. Crystal structure of the TLR4-MD-2 complex with bound endotoxin antagonist Eritoran. *Cell* 2007;130:906-917.
18. Park JS, Svetkauskaitė D, He Q, et al. Involvement of Toll-like receptors 2 and 4 in cellular activation by high mobility group box 1 protein. *J Biol Chem* 2004;279:7370-7377.
19. Hawlisch H, Belkaid Y, et al. C5a negatively regulates Toll-like receptor-4-induced immune responses. *Immunity* 2005;22:415-426.
20. Zhang X, Kimura Y, Fang C, et al. Regulation of Toll-like receptor-mediated inflammatory response by complement in vivo. *Blood* 2007;110:228-236.
21. Koleva M, Schlaif G, Landmann R, et al. Induction of anaphylatoxin C5a receptors in rat hepatocytes by lipopolysaccharide in vivo: mediation by interleukin-6 from Kupffer cells. *Gastroenterology* 2002;122:697-708.
22. Clark SR, Ma AC, Tavener SA, et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nature Med* 2007;13:463-469.
23. Ward PA. The dark side of C5a in sepsis. *Nature Rev Immunol* 2004;4:133-142.
24. Ritis K, Doumas M, Mastellos D, et al. A novel C5a receptor-tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways. *J Immunol* 2006;177:4794-4802.
25. Riedemann NC, Guo RF, Gao H, et al. Regulatory role of C5a on macrophage migration inhibitory factor release from neutrophils. *J Immunol* 2004;173:1355-1359.
26. Rittirsch D, Flierl MA, Nadeau BA, et al. Functional roles for C5a receptors in sepsis. *Nature Med* 2008;14:551-557.
27. Calandra T, Roger T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nature Rev Immunol* 2003;3:791-800.
28. Lubetsky JB, Díos A, Han J, et al. The tautomerase active site of macrophage migration inhibitory factor is a potential target for discovery of novel anti-inflammatory agents. *J Biol Chem* 2002;277:24976-24982.
29. Shi X, Leng L, Wang T, et al. CD44 is the signaling component of the macrophage migration inhibitory factor-CD74 receptor complex. *Immunity* 2006;25:595-606.
30. Bernhagen J, Calandra T, Mitchell RA, et al. MIF is pituitary-derived cytokine that potentiates lethal endotoxæmia. *Nature* 1993;365:756-759.
31. Leng L, Metz CN, et al. MIF signal transduction initiated by binding to CD74. *J Exp Med* 2003;197:1467-1476.
32. Mitchell RA, Metz CN, Peng T, et al. Sustained mitogen-activated protein kinase (MAPK) and cytoplasmic phospholipase A2 activation by macrophage migration inhibitory factor (MIF). Regulatory role in cell proliferation and glucocorticoid action. *J Biol Chem* 1999;274:18100-18106.
33. Calandra T, Echtenacher B, Roy DL, et al. Protection from septic shock by neutralization of macrophage migration inhibitory factor. *Nature Med* 2000;6:164-170.
34. Al-Abed Y, Dabideen D, Aljabari B, et al. ISO-1 binding to the tautomerase active site of MIF inhibits its pro-inflammatory activity and increases survival in severe sepsis. *J Biol Chem* 2005;280:36541-36544.
35. Muller S, Scaffidi P, Degryse B, et al. New EMBO members' review: The double life of HMGB1 chromatin protein: architectural factor and extracellular signal. *EMBO J* 2001;20:4337-4340.
36. Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 1999;285:248-251.
37. Lotze MT, Tracey KJ. High mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. *Nature Rev Immunol* 2005;5:331-342.
38. Kim JY, Park JS, Strasheim D, et al. HMGB1 contributes to the development of acute lung injury after hemorrhage. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;288:L958-L965.
39. Wang H, Liao H, Ochani M, et al. Cholinergic agonists inhibit HMGB1 release and improve survival in experimental sepsis. *Nature Med* 2004;10:1216-1221.
40. Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature* 2002;418:191-195.
41. Qin S, Qin S, Wang H, et al. Role of HMGB1 in apoptosis-mediated sepsis lethality. *J Exp Med* 2006;203:1637-1642.
42. Hori O, Brett J, Slattery T, et al. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a cellular binding site for amphotericin. Mediation of neurite outgrowth and co-expression of rage and amphotericin in the developing nervous system. *J Biol Chem* 1995;270:25752-25761.
43. Sha Y, Zmijewski J, Xu Z, et al. HMGB1 develops enhanced proinflammatory activity by binding to cytokines. *J Immunol* 2008;180:2531-2537.
44. Klune JR, Dhupar R, Cardinal J, et al. HMGB1: endogenous danger signaling. *Mol Med* 2008;14:476-484.
45. Weaver CT, Hutton RD, Mangan PR, et al. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T-cell lineage. *Annu Rev Immunol* 2007;25:821-852.
46. Flierl MA, Rittirsch D, Gao H, et al. Adverse functions of IL-17A in experimental sepsis. *FASEB J* 2008;22:2198-2205.
47. Nakae H, Endo S, Inada K, et al. Serum complement levels and severity of sepsis. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1994;84:189-195.
48. Gerard C. Complement C5a in the sepsis syndrome – too much of a good thing? *N Engl J Med* 2003;348:167-169.
49. Kildsgaard J, Hollmann TJ, Matthews KW, et al. Cutting edge: targeted disruption of the C3a receptor gene demonstrates a novel protective anti-inflammatory role for C3a in endotoxin-shock. *J Immunol* 2000;165:5406-5409.
50. Francis K, Lewis BM, Akatsu H, et al. Complement C3a receptors in the pituitary gland: a novel pathway by which an innate immune molecule releases hormones involved in the control of inflammation. *FASEB J* 2003;17:2266-2268.
51. Huber-Lang MS, Younkin EM, Sarma JV, et al. Complement-induced impairment of innate immunity during sepsis. *J Immunol* 2002;169:3223-3231.
52. Huber-Lang M, Sarma JV, Lu KT, et al. Role of C5a in multiorgan failure during sepsis. *J Immunol* 2001;166:1193-1199.
53. Reidemann NC, Guo RF, Laudes IJ, et al. C5a receptor and thymocyte apoptosis in sepsis. *FASEB J* 2002;16:887-888.
54. Frierl MA, Rittirsch D, Chen AJ, et al. The complement anaphylatoxin C5a induces apoptosis in adrenomedullary cells during experimental sepsis. *PLoS ONE* 2008;3:e2560.
55. Laudes IJ, Chu JC, Sikranta S, et al. Anti-c5a ameliorates coagulation/fibrinolytic protein in changes in a rat model of sepsis. *Am J Pathol* 2002;160:1867-1875.
56. Niederbichler AD, Hoesel LM, Westfall MV, et al. An essential role for complement C5a in the pathogenesis of sepsis cardiac dysfunction. *J Exp Med* 2006;203:53-61.
57. Gerard NP, Lu B, Liu P, et al. An anti-inflammatory function for the complement anaphylatoxin C5a-binding protein, C5L2. *J Biol Chem* 2005;280:39677-39680.
58. Chen NJ, Mirtsos C, Suh D, et al. C5L2 is critical for the biological activities of the anaphylatoxins C5a and C3a. *Nature* 2007;446:203-207.
59. Abraham E. Coagulation abnormalities in acute lung injury and sepsis. *Am J Resp Cell Mol Biol* 2000;22:401-404.
60. Weiler H. Regulation of inflammation by the protein C system. *Crit Care Med* 2010;38:S18-S25.
61. Stothard JM, Levi M, Hack CE, et al. Interleukine-6 stimulates coagulation, not fibrinolysis, in humans. *Thromb Haemost* 1996;76:738-742.
62. Bevilacqua MP, Pober JS, Majea GR, et al. Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: characterization and comparison with the actions of interleukine-1. *Proc Nat Acad Sci USA* 1986;83:4533-4537.
63. Bernard GR, Vincent JL, Laterra PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
64. Maugeri N, Brambilla M, Camera M, et al. Human polymorphonuclear leukocytes produce and express functional tissue factor upon stimulation. *J Thromb Haemost* 2006;4:1323-1330.
65. Zeerleder S, Schroeder V, Hack CE, et al. TAFI and PAI-1 levels in human sepsis. *Thromb Res* 2006;118:205-212.
66. Levi M, de Jonge E, van der Poll T. New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation base don current understanding of pathophysiology. *Am Med* 2004;36:41-49.
67. Esmen CT. The protein C pathway. *Chest* 2003;124:26S-32S.
68. Joyce DE, Gelbert L, Ciaccia A, et al. Gene expression profile of antithrombotic protein C defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis. *J Biol Chem* 2001;276:11199-11203.
69. Riewald M, Petroyan RJ, Donner A, et al. Activation of endothelial cell protease activated receptor 1 by the protein C pathway. *Science* 2002;296:1880-1882.
70. Niessen F, Schaffner F, Furlan-Freguia C, Pawlinski R, et al. Dendritic cell PAR-1-SIP3 signaling couples coagulation and inflammation. *Nature* 2008;452:654-658.
71. Kaneider NC, Leger AJ, Agarwal A, et al. "Role reversal" for the receptor PAR-1 in sepsis induced vascular damage. *Nature Immunol* 2007;8:1303-1312.
72. Fukudome K, Esmen CT. Identification, cloning, and regulation of a novel endothelial cell protein C/activated protein C receptor. *J Biol Chem* 1994;269:26486-26491.
73. Ito T, Kawahara K, Nakamura T, et al. High-mobility group box 1 protein promotes development of microvascular thrombosis in rats. *J Thromb Haemost* 2007;5:109-116.
74. Goldberger G, Thomas ML, Tack BF, et al. NH2-terminal structure and cleavage of guinea pig pro-C3, the precursor of the third complement component. *J Biol Chem* 1981;256:12617-12619.

75. Thoman ML, Meuth JL, Morgan EL, et al. C3d-K a kallikrein cleavage fragment of iC3b is a potent inhibitor of cellular proliferation. *J Immunol* 1984;133:2629-2633.
76. Campbell W, Okada N, Okada H. Carboxypeptidase R is an inactivator of complement-derived inflammatory peptides and inhibitor of fibrinolysis. *Immunol Rev* 2001;180:162-167.
77. Wojta J, Kaun C, Zorn G, et al. C5a stimulates production of plasminogen activator inhibitor-1 in human mast cells and basophils. *Blood* 2002;100:517-523.
78. Muhlfelder TW, Niemetz J, Kreutzer D, et al. C5 chemotactic fragment induces leukocyte production of tissue factor activity: a link between complement and coagulation. *J Clin Invest* 1979;63:147-150.
79. Krarup A, Wallis R, Presanis JS, et al. Simultaneous activation of complement and coagulation by MBL-associated serine protease 2. *PLOS ONE* 2007; 2: e623.