

# Estrés oxidativo y sepsis.

Rodrigo Carrasco L<sup>(1)</sup>, Rodrigo Castillo P<sup>(1)</sup>, Patricio Huerta B<sup>(1)</sup>, Ramón Rodrigo S<sup>(2)</sup>, José Castro O<sup>(3)</sup>, Julia Guerrero P<sup>(3)</sup>.

## Resumen

El Shock Séptico es una importante causa de morbi-mortalidad en pacientes críticos que podría ser explicado, al menos en parte, por una desregulación de la respuesta inmuno-inflamatoria. La liberación de componentes microbianos produciría un desbalance con predominio de agentes pro-oxidantes como las especies reactivas de oxígeno (EROS), sobre las defensas antioxidantes. Las EROS dañan directamente los tejidos al atacar las biomoléculas e indirectamente actuando como mediadores pro-inflamatorios.

Estudios efectuados en pacientes críticos que cursan con sepsis, han demostrado disminución de las defensas antioxidantes. Esto compete a mecanismos enzimáticos y no enzimáticos entre los que han sido estudiados: actividad de enzimas antioxidantes, niveles plasmáticos de vitaminas antioxidantes y capacidad antioxidante del plasma, parámetros que también han sido correlacionados con el pronóstico de sobrevida de estos pacientes. Además, se ha evidenciado un incremento de los niveles plasmáticos de productos de lipoperoxidación, lo que representa aumento del daño oxidativo en las membranas celulares. Los parámetros relacionados con el estrés oxidativo podrían ser, potencialmente, marcadores útiles, y los agentes antioxidantes podrían ser considerados como una nueva oportunidad terapéutica en el manejo médico de estos pacientes.

Palabras claves: estrés oxidativo, sepsis, antioxidantes

<sup>(1)</sup>Alumnos de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>(2)</sup>Instituto de Ciencias Biomédicas, Programa de Farmacología Molecular y Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>(3)</sup>Unidad de Pacientes Críticos, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Proyecto: OAIC 28/04

Datos del primer autor: Rodrigo Carrasco L

Dirección: Av. Independencia 1027, Laboratorio de Fisiopatología Renal

Teléfono: 9786126/ 09-9590310

Email: rodrigocarrasco@esfera.cl

## Summary

Septic Shock is an important cause of morbidity and mortality in critically ill patients that might be explained, at least partly, by a dysregulation of immune/inflammatory response. The liberation of microbial components could lead to the development of an imbalance between pro-oxidant agents as reactive oxygen species (ROS) and the antioxidants systems, with a prevalence of the first. ROS are known to exert tissue damage by direct attack to biomolecules as well as to act as proinflammatory mediators.

Studies performed in critical patients that presented sepsis, have demonstrated a decrease in antioxidants defences in these patients. This effect is characterized by an alteration in the activity of the antioxidant enzymes, as well as a drop in plasma levels of antioxidant vitamins associated with a decrease of antioxidant capacity of plasma, parameters that have also been related to the prognosis of these patients. In addition, increased plasma levels of lipid peroxidation products have been found, which represents an increase of the tissue damage caused by oxidative stress, mainly in biological membranes. The oxidative stress related parameters could be potentially used as markers and antioxidant agents could be considered as new therapeutic opportunities in the medical management of these patients.

Keywords: oxidative stress, sepsis, antioxidants

## Introducción

La patología séptica representa un grupo importante de la morbi-mortalidad de numerosas especialidades médicas, por lo que se hace necesario conocer los mecanismos fisiopatológicos involucrados para lograr un mejor enfrentamiento terapéutico. Es así como en los últimos años han surgido nuevos mediadores, antes no considerados, que jugarían algún rol en la patogenia de la respuesta inflamatoria que acompaña a los procesos sépticos, entre los que destaca el estrés oxidativo.

El desarrollo de la investigación en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), y en cuadros sépticos, que incluyen a la sepsis, la sepsis grave y el Shock Séptico, hizo necesario conocer de una terminología unificada para designar estos procesos. En una reunión de Consenso de 1991, se estableció que el SRIS es la respuesta inflamatoria que desarrolla el huésped frente a la injuria de distintas

etiologías tales como trauma, grandes quemados, pancreatitis e infección y que involucra la aparición de fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea y leucopenia o leucocitosis. Cuando el SRIS ocurre en respuesta a una injuria infecciosa se denomina sepsis. La sepsis, además, puede adquirir distintos grados de severidad: **sepsis severa** si se acompaña de signos de hipoperfusión tisular y alteración del funcionamiento de órganos, en tanto que si la disfunción de órganos incluye al sistema cardiovascular con hipotensión arterial sistémica que requiere la administración de catecolaminas exógenas para su compensación, estamos frente a **shock séptico**. Si hay dos o más fallos orgánicos se tratará de una sepsis severa o de un shock séptico con síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO)<sup>(1,2)</sup>.

## Implicaciones Epidemiológicas de la Sepsis.

La incidencia de sepsis es muy elevada entre los pacientes hospitalizados, y más aún en pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) no coronarias. Reportes epidemiológicos indican que unos 400.000-500.000 pacientes cada año desarrollan sepsis, tanto en EE.UU. como en Europa, y que el 50% de éstos presenta shock séptico<sup>(3)</sup>. En tanto, datos aportados por el Center of Disease Control and Prevention (CDC) estiman en 250.000 los fallecimientos anuales por sepsis en los EE.UU.<sup>(4)</sup>.

En una revisión de estudios de cohorte de pacientes con sepsis, un 33% de los pacientes hospitalizados presentan un SRIS, mientras que en las unidades de cuidados intensivos lo presenta más del 50% de los pacientes, y si la UCI es quirúrgica, la prevalencia es superior a un 80%<sup>(5,6)</sup>.

En un estudio multicéntrico realizado en Chile en 1994, el SRIS de origen infeccioso alcanzaba a 77%. Por otra parte, un 42% de los pa-

cientes con sepsis grave evolucionaron a un shock séptico, siendo la mitad de los casos de tipo bacteriémico<sup>(7)</sup>.

Con los antecedentes antes señalados, es posible afirmar que la patología séptica en sus formas de presentación más graves (sepsis severa y shock séptico), continúa siendo una patología de alta prevalencia que requiere manejo en Unidades de Cuidados Intensivos, y que pese a las mejorías en las técnicas diagnósticas, fármacos tales como los antimicrobianos y adelantos tecnológicos que permiten ofrecer la paciente mejores técnicas de soporte vital, las tasas de mortalidad continúan siendo elevadas. No hay duda que el mejor conocimiento de la fisiopatología subyacente permitirá el desarrollo de nuevas y más eficaces estrategias terapéuticas.

### **Fisiopatología de la sepsis**

En condiciones de salud, existe en el organismo un balance entre mediadores pro-inflamatorios y anti-inflamatorios, lo que permite mantener la homeostasis, sin embargo, este balance pudiera alterarse con las constantes agresiones del medio externo.

En términos generales nos podemos referir a la sepsis como a un conjunto de manifestaciones sistémicas causadas por la respuesta inmune del huésped frente a la infección, la que en un principio está destinada a favorecer su defensa. Sin embargo, bajo ciertas circunstancias, cuando existe predominio de los mediadores proinflamatorios, esta respuesta podría llegar a producir un efecto deletéreo sobre el organismo, pudiendo provocar en situaciones extremas una hipoperfusión de órganos con disfunción de estos, fallo multiorgánico y una alteración en la activación de la cascada de la coagulación<sup>(8)</sup>.

En la sepsis, la liberación de componentes microbianos, principalmente exotoxinas, endo-

toxinas, peptidoglicanos y ácido teicoico, pueden llevar a un desbalance de la respuesta inflamatoria local (en el sitio de la injuria) en favor de mediadores pro-inflamatorios, y si estos mediadores difunden más allá del sitio de injuria pueden generar una respuesta inflamatoria sistémica, concertada y en cascada, mediada por citoquinas tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleuquina-1 (IL-1) e interleuquina-6 (IL-6)<sup>(9, 10,11)</sup>. Estudios previos en modelos humanos y animales han demostrado que la administración de TNF- $\alpha$  reproduce los signos y síntomas de la sepsis; por otro lado, se ha demostrado en el plasma de pacientes con sepsis severa/ shock séptico altas concentraciones de TNF- $\alpha$  lo que se ha correlacionado con mayor mortalidad<sup>(12,13)</sup>.

Otras moléculas involucradas en la patogenia de la sepsis son el óxido nítrico (NO) y el monóxido de carbono (CO): se ha demostrado que pacientes con shock séptico presentan altos niveles plasmáticos de NO<sup>(14)</sup>. Estas moléculas, NO y CO, juegan un rol importante en la regulación de la presión sanguínea por medio de la vasorelajación que caracteriza a los pacientes con shock séptico<sup>(15)</sup>.

Diversos mecanismos moleculares de inflamación y daño celular han sido implicados en la patogenia de la sepsis. En los últimos años, debido la intensa búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas para paciente con sepsis severa y shock séptico, ha crecido el interés en el rol que podrían tener el estrés oxidativo y los sistemas de defensa antioxidante, en el entendimiento de los mecanismos involucrados en la generación del daño celular que media la disfunción de órganos en esta patología<sup>(16)</sup>.

### **Estrés oxidativo y defensas antioxidantes**

Las especies reactivas de oxígeno (EROS) representan un tipo de moléculas que derivan del

metabolismo del oxígeno y existen en todos los organismos aeróbicos. La mayoría son de origen endógeno, y son subproductos de reacciones normales y esenciales tales como la generación de energía mitocondrial y las reacciones de detoxificación catalizadas por el sistema citocromo P450.

Bajo condiciones fisiológicas normales existe un balance entre la formación de EROS y su remoción por antioxidantes endógenos<sup>(17)</sup>. Se denomina estrés oxidativo a la pérdida de este balance ya sea por una excesiva formación de EROS o bien porque las defensas antioxidantes son inadecuadas<sup>(18,19)</sup>. Entre las EROS se incluyen el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo, en tanto que entre los mecanismos de defensa antioxidante se incluyen los sistemas intracelulares, entre los cuales el glutatión reducido (GSH) es el más conocido, y las enzimas antioxidantes, tales como superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GSH-Px) y Catalasa (CAT). En lo que respecta a las defensas antioxidantes extracelulares, podemos señalar a agentes tales como la vitaminas C y E, y los polifenoles, estos elementos extracelulares pueden ser cuantificados en forma indirecta mediante la evaluación de la capacidad antioxidante del plasma. En procesos patológicos tales como la sepsis, alteraciones relacionadas con un aumento en la producción de EROS y/o una disminución de las defensas antioxidantes, pueden ocurrir generado un estado de estrés oxidativo que es nocivo para las células. (Ver figura 1).

En relación a lo antes señalado, diversos estudios han llevado a plantear que las EROS son importantes mediadores de la injuria celular durante el desarrollo de la sepsis. Las EROS tienen propiedades pro-inflamatorias entre las que se incluye daño al endotelio, formación de factores quimiotácticos, reclutamiento de neutrófilos

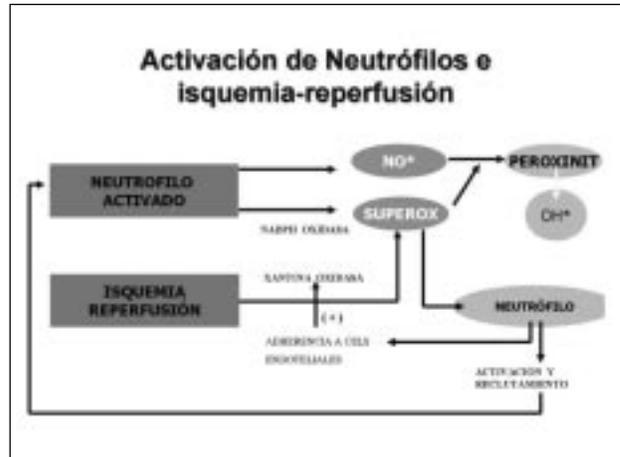


Figura 1: Modelos propuestos para explicar la generación de EROS durante la sepsis: Activación de neutrófilos e isquemia reperusión en la formación de EROS. En la sepsis existirían dos fuentes potenciales de EROS: (1) Neutrófilo Activado: (a) El Anión superóxido es un agente citotóxico producido como parte de la explosión respiratoria, por la acción de la NADPH oxidasa ligada a membrana. (b) El NO\*, producido también por el neutrófilo activado, puede reaccionar con el anión superóxido produciendo peroxinitrito, el que es un poderoso oxidante, que puede descomponerse para formar el OH\*. (2) Isquemia-Reperusión: (a) Enzima xantina oxidasa cataliza la formación de ácido úrico, con la coproducción de anión superóxido. (b) El anión superóxido induce reclutamiento y activación de neutrófilos. Además la adherencia de los neutrófilos a las células endoteliales, las estimularía a formar xantina oxidasa endotelial, con la consiguiente formación de más anión superóxido. NO\* = Radical oxido nítrico; OH\* = radical hidroxilo; EROS = especies reactivas de oxígeno; PEROXINIT = peroxinitrito; SUPEROX = anión superóxido.

y formación de peroxinitrito, estos últimos ejercen daño directo sobre los tejidos a través de la lipoperoxidación de membranas y daño sobre biomoléculas como proteínas y DNA<sup>(20)</sup>. Otra acción fundamental de las EROS está dada por la activación de factores de transcripcionales que median la transcripción de genes de citoquinas, entre ellos el más conocido es el factor nuclear KB (NF- κB). De esta manera, las EROS participan como mensajeros en señales de transducción celular y activación de genes<sup>(21,22,23)</sup>. Esto tendría repercusión en la expresión y control de la respuesta inmunoinflamatoria mediada por citoquinas y otras sustancias<sup>(24)</sup>. Por otra parte, cabe señalar que tanto el incremento, así como la prolongada

activación del NF- $\kappa$ B por parte de las EROS, podría resultar en la sobreexpresión de numerosos mediadores inflamatorios cuya activación transcripcional es regulada por este factor nuclear, lo que podría contribuir indirectamente a incrementar los deletéreos efectos observados en la sepsis<sup>(23)</sup> (Ver Figura 2).

### Biomarcadores de Estrés Oxidativo en Sepsis

Las primeras investigaciones clínicas en las que se evaluaron parámetros de estrés oxidativo en pacientes con sepsis, estaban más bien enfocadas al estudio de las complicaciones relacionadas con este cuadro. Fue así, como se

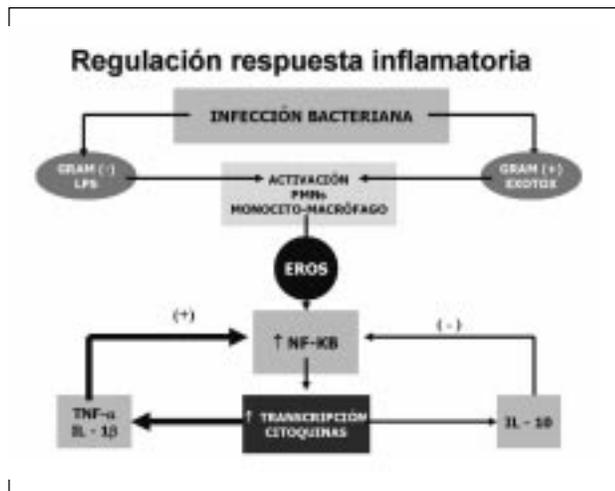


Figura 2: Regulación respuesta inflamatoria. Las infecciones bacterianas, mediante el efecto ejercido por el LPS y exotoxinas, llevaría a la activación de PMNs y monocito-macrófagos, con la consecuente producción de EROS. Las EROS ejercerían una activación del NF- $\kappa$ B, lo que aumentaría la transcripción de citoquinas, las que ejercerían un feed-back predominantemente positivo. LPS=lipopolisacarido; EXOTOX= exotoxinas PMNs= Polimorfonucleares; EROS= Especies reactivas de oxígeno; NF- $\kappa$ B= factor nuclear  $\kappa$ B; TNF- $\alpha$ = factor de necrosis tumoral alfa; IL-1 $\beta$ = interleuquina-1 $\beta$ ; IL-10=interleuquina-10.

estudió el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), cuadro en el que pacientes con sepsis severa y/o shock séptico desarrollan fallo ventilatorio agudo aún cuando la injuria original se encuentre fuera del parénquima pulmonar;

en estos pacientes se evaluó si existía relación entre la ocurrencia de estrés oxidativo y el riesgo de desarrollar SDRA encontrándose que en el diagnóstico inicial de sepsis (6-24 horas antes del desarrollo de SDRA), la actividad sérica de la superóxido dismutasa (SOD) y la actividad de la catalasa (CAT) sérica era mayor en los pacientes que subsecuentemente desarrollaron SDRA que en aquellos que no lo desarrollaron<sup>(25)</sup>. Estos cambios en las enzimas antioxidantes, predijeron el desarrollo de SDRA en pacientes sépticos con la misma sensibilidad, especificidad y eficiencia, que una valoración simultánea de la actividad de lactato deshidrogenasa sérica y concentración de factor VIII, que son otros marcadores que han sido estudiados<sup>(25)</sup>. De esta manera los autores postularon que evaluaciones de SOD y CAT podrían ser útiles al clínico al facilitar la identificación de pacientes con alto riesgo de SDRA y, probablemente, candidatos a terapias específicas iniciadas en forma precoz<sup>(25)</sup>.

Estudios posteriores han reafirmado el rol central que parece tener el estrés oxidativo en el daño celular, durante eventos sépticos graves y severo, incluso ha sido planteado que agentes terapéuticos con capacidad de restablecer el balance perdido en el estrés oxidativo serían de gran utilidad como parte de la terapia estándar de estos pacientes<sup>(26)</sup>. Siguiendo esta tendencia se estudiaron pacientes con shock séptico y disfunción multiorgánica, describiéndose en este grupo una disminución en la concentración sérica de las principales vitaminas antioxidantes y un incremento de los productos de lipoperoxidación<sup>(27)</sup>. En lo que respecta al potencial antioxidante del plasma, se efectuó una comparación entre los pacientes que sobreviven o no a una sepsis severa. Así, se encontró que el potencial antioxidante en ambos grupos era menor que el de los voluntarios sanos y al comparar ambos gru-

pos, los pacientes que sobrevivieron tenían un mayor potencial antioxidante del plasma que los que no sobrevivieron. Por otra parte, en la evolución de éstos, se determinó que los valores de este potencial rápidamente llegaban a valores normales o supranormales en los sobrevivientes, mientras que en los que no sobrevivieron, si bien los valores del potencial antioxidante del plasma aumentaron, nunca llegaron a valores normales<sup>(28)</sup>. Sin embargo no está todo resuelto en este tema, ya que otros autores han demostrado que a pesar de que la capacidad antioxidante total del plasma inicialmente disminuida en pacientes sépticos graves, el incremento de algunos antioxidantes endógenos (tales como la bilirrubina y el ácido úrico) provocaría un incremento de la capacidad antioxidante total en estadios sépticos más tardíos, lo que ocurriría también en pacientes con shock séptico<sup>(29)</sup>, pero esto no se ha visto reflejado en mejorías contundentes en la sobrevida de estos pacientes.

Un estudio clínico de parámetros de estrés oxidativo en un grupo de 68 pacientes críticos, encontró que aquellos pacientes que presentaban SRIS tenían mayor estrés oxidativo que aquellos que no lo presentaban. De esta forma, encontraron que el grupo de paciente con SRIS junto con tener una mayor puntuación Apache III (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III), tenían una mayor concentración plasmática de productos de lipoperoxidación, mayor relación nitrito/nitrato, menor concentración plasmática de grupos sulfhidrilos reducidos y menor capacidad antioxidante total del plasma que el grupo de pacientes sin SIRS<sup>(30)</sup>.

La exacerbación del estrés oxidativo, podría además promover el desarrollo de un Síndrome de disfunción Multiorgánica (SDMO) en pacientes con SRIS. Esto se pudo determinar evaluando las concentraciones plasmáticas de subs-

tancias reactivas con ácido tiobarbitúrico (TBARS), parámetro ocupado como biomarcador de estrés oxidativo<sup>(31)</sup>. Se demostró que los niveles plasmáticos TBARS fueron mayores en aquellos pacientes con SRIS y con SDMO, que aquellos pacientes que presentaban SRIS sin SDMO. Además, la duración del SRIS fue significativamente mayor en los pacientes que desarrollaron SDMO que aquellos que no la desarrollaron<sup>(31)</sup>.

Si bien, como ya hemos señalado, son numerosos los estudios en los que se correlacionan parámetros de estrés oxidativo con el SRIS, SDMO, sepsis grave y shock séptico, son pocos los estudios que explican los mecanismos subyacentes involucrados en dichos procesos. Por esta razón nos parece que es relevante para el entendimiento de la fisiopatología de la sepsis mayores estudios en los que se intente explicar otros mecanismos por los cuales el estrés oxidativo podría explicar eventos tales como modulación de la expresión de genes cuyos productos proteicos tienen un rol protagónico en la respuesta inflamatoria frente a la injuria séptica. Se sabe que el estrés oxidativo a través de la regulación de factores de transcripción modula la expresión de genes de mediadores inflamatorios que participan en la respuesta inflamatoria que caracteriza a la sepsis<sup>(23)</sup>.

Por otra parte, cabe señalar el potencial beneficio que podría tener para los clínicos, la utilización de los parámetros relacionados con el estrés oxidativo, como biomarcadores de actividad inflamatoria en patologías sépticas. En la actualidad se utilizan en clínica como marcadores de actividad inflamatoria en sepsis proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT) e la interleuquina 6 (IL-6)<sup>(32)</sup>, los cuales tienen sensibilidad y especificidad limitada. Es por esto, que el conocimiento de estos nuevos biomarcadores podría representar una nueva

herramienta, precoz y confiable, que pudiera ser utilizado tanto como un elemento de apoyo diagnóstico, como un indicador pronóstico en patologías sépticas.

### **Perspectivas sobre nuevas estrategias terapéuticas**

En lo que respecta al manejo terapéutico de los pacientes sépticos, debemos considerar que los trastornos relacionados con el estrés oxidativo, podrían brindar un nuevo enfoque fisiopatológico al tratamiento de la sepsis<sup>(33)</sup> adicional a los conocimientos ya existentes.

Las terapias farmacológicas de la sepsis orientadas hacia sus mecanismos fisiopatológicos, han considerado dentro de sus objetivos el poder limitar la activación de los mediadores inflamatorios, desde sus fases iniciales. Los primeros antiinflamatorios utilizados fueron los esteroides en altas dosis, los que dejaron de ser utilizados por un tiempo, debido a los decepcionantes resultados obtenidos<sup>(34)</sup>. Sin embargo, su utilización en bajas dosis es recomendados actualmente en pacientes con shock séptico, que presentan inestabilidad hemodinámica y necesidad de terapia con drogas vasopresoras<sup>(35)</sup>. Muchos otros agentes con un potencial efecto antiinflamatorios, han sido probados sin demostrar buenos resultados clínicos en términos de sobrevida: anticuerpos contra la endotoxina HA-1A y E5 (36), antagonistas del óxido nítrico (37), inhibidores de la enzima óxido nítrico sintasa (38), antagonistas de los receptores de la IL-1 (IL-1a), antibradiquininas (CP-0127), anti-PAF (BN 52021), anti-TNF, receptores solubles del TNF (P80 y P55), antiprostaglandinas (ibuprofeno)<sup>(39)</sup>. La mayoría de estos tratamientos no han demostrado utilidad e incluso algunos de ellos han aumentado la mortalidad. Sin embargo existen algunos que aún se encuentran en fase experimental, como el bloqueador del lípido A E5531, anti-

cuerpos monoclonales CD14 y CD11b/18, interleucinas IL-10, IL-11 y G-CSF, terapia génica con genes antisentido, inhibidores de la señal de transducción, inhibidores de la proteínquinasa o el bloqueo del gen NF-kB (40). En este contexto, el conocimiento del papel del estrés oxidativo en la fisiopatología de la sepsis, se vislumbra como una potencial estrategia terapéutica aún no suficientemente explorada.

Dada la importancia del estrés oxidativo en la fisiopatología del SRIS, SDMO, sepsis y shock séptico, es que cobra gran importancia el desarrollo de posibles terapias antioxidantes que utilizadas en etapas precoces puedan evitar el desarrollo de estos procesos. Es en este sentido que se ha investigado el posible efecto de terapias con antioxidantes endovenosos, encontrándose en estudios randomizados de pacientes con shock séptico, una mejoría de los parámetros hemodinámicos en el grupo de pacientes que recibió la terapia antioxidante<sup>(41)</sup>.

Ahora bien, el mayor beneficio de la terapia antioxidante, estaría dado por su utilización en estadios precoces de la respuesta inflamatoria. Esto resulta lógico, si consideramos que los trastornos relacionados con el estrés oxidativo ocurren inicialmente en todos los procesos sépticos, ya que serían los mediadores de las señales de transducción celular y activación de genes, implicándose por tanto, en la expresión y control de la respuesta inmuno-inflamatoria.

### **Referencias**

1. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.

2. Torradabella P. Aspectos generales del shock séptico. En: Aspectos actuales del shock séptico. Barcelona: Medijet Ediciones, 2001.
3. Galley HF, Howdle PD, Walker BE, Webster NR The effects of intravenous antioxidants in patients with septic shock. *Free Radic Biol Med.* 1997; 23(5): 768-74.
4. Wenzel RP. Anti-endotoxin monoclonal antibodies: a second look. *N Engl J Med* 1992; 326: 115-53.
5. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intens Care Med* 2000; 26 (Supl 1): 64-74.
6. Torradabella P, Salgado A. Severe sepsis and septic shock: crossroad of inflammation and coagulation. *Med Clin* 2001; 116: 782-8.
7. Dougnac A, Andresen M. Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica: La visión mundial y el estudio multicéntrico Chileno. En: Sepsis y Falla Multiorgánica. J. Castro y G. Hernández (Eds). Publicaciones Técnicas Mediterráneo, Santiago 1999. Pág. 38- 46.
8. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999; 340: 207-14.
9. Rodríguez-Gaspar M, Santolaria F, Jarque-Lopez. Prognostic value of cytokines in SIRS general medical patients. *Cytokine.* 2001 Aug 21; 15(4): 232-6.
10. Pinsky M, Vincent JL, Deviere J. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple system organ failure and mortality. *Chest* 1993; 103: 565-75.
11. Salinas J, Fica A. Inmunoglobulinas en sepsis y shock séptico. *Rev Chil Infect* 2005; 22 (1): 21-31.
12. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis.* 2000 Jan;181(1):176-80.
- 13.- Deitch E. Tumor necrosis factor as the proximal mediator of sepsis or this too will pass. *Crit Care Med* 1995; 23: 1457-58.
14. Wang R. Resurgence of carbon monoxide: an endogenous gaseous vasorelaxing factor. *Can J Physiol Pharmacol* 76 (1998), pp. 1-15.
15. A.T. Michael. Nitric oxide in septic shock. *Biochim Biophys Acta* 1411 (1999), pp. 437-55.
16. Brückner U B. Antioxidant therapy in sepsis. *Intensive Care Med* (2003) 29; 1632-6.
17. Gutteridge JMC, Mitchell J. Redox imbalance in the critically ill. *Br Med Bull* 1999; 55: 49-75
18. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41: 1819-28.
19. Abraham E, Glauser MP, Butler T, Garbino J, Gelmont D, Laterre PF et al. p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock. A randomized controlled multicenter trial. *JAMA* 1997; 277: 1531-8.
20. Zimmermann JJ. Defining the role of oxyradicals in the pathogenesis of sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23: 616-7.
21. Turpaev KT. Reactive oxygen species and regulation of gene expression. *Biochemistry (Mosc).* 2002 Mar; 67(3): 281-92.
22. Haddad JJ. Science review: redox and oxygen-sensitive transcription factors in the regulation of oxidant-mediated lung injury: role for hypoxia-inducible factor-1alpha. *Crit Care.* 2003 Feb;7(1):47-54.
23. Macdonald J, Galley HF, Webster NR. Oxidative stress and gene expression in sepsis. *British Journal of Anaesthesia* 2003; 90: 221-32.
24. Forman HJ, Torres M (2002) Reactive oxygen species and cell signaling: respiratory burst in macrophage signaling. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 570-9.
25. Van Dissel JT, van Furth R, Compier BA, Feuth HD, Frolich M. Survival in selected patients with gram-negative sepsis after adjunctive therapy with HA-1A. *Lancet*, 1993 Mar 27;341 (8848):777-80.
26. Tanswell AK, Freeman BA. Antioxidant therapy in critical care medicine. *New Horiz.* 1995. May; 3 (2): 330-41.
27. Goode HF, Cowley HC, Walker BE, Howdle PD, Webster NR. Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction.. *Critical Care Medicine* 1995; 23: 646-51.

28. Cowley HC, Bacon PJ, Goode HF, Webster NR, Jones JG, Menon DK. Plasma antioxidant potential in severe sepsis: a comparison of survivors and nonsurvivors. *Critical Care Medicine* 1996;24: 1179-83.
29. Pascual C, Karzai W, Meier-Hellmann A, Oberhoffer M, Horn A, Bredle D, Reinhart K. Total plasma antioxidant capacity is not always decreased in sepsis. *Critical Care Medicine* 1998; 26: 705-9.
30. Alonso de Vega JM, Diaz J, Serrano E, Carbonell LF. Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Critical Care Medicine* 2002; 30: 1782-6.
31. Motoyama T, Okamoto K, Kukita I, Hamaguchi M, Kinoshita Y, Ogawa H. Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. *Critical Care Medicine* 2003; 31(4): 1048-52.
32. Bensousan TA, Garet E, Delavenne J, Darnige L, Darchis JP. Procalcitonin and C reactive protein: discriminant role for the diagnosis of SIRS and sepsis at admission. *Intens Care Med* 1998; 24 (Supl): 138.
33. Torradabella P, Giménez M. Sepsis y shock séptico. En: Rozman C, editor. Farreras-Rozman: medicina interna. Madrid: Harcourt, 2000; 2885-92.
34. Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med* 1997; 25: 1095-1100.
35. Keh D, Sprung CL. Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004 Nov;32(11 Suppl):S527-33. Review
36. Torradabella P, Trilla J, Salgado A, Ribas J. Suspensión cautelara del anticuerpo monoclonal antiendotoxina HA-1A. *Med Clin (Barc)* 1993; 100:518.
37. Torradabella P, Salgado Remigio A. Oxido nítrico y sus inhibidores en la sepsis y el shock séptico. *Med Intensiva* 1993; 17: 477-84.
38. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, Bakker J. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004 Jan; 32(1): 21-30.
39. Torradabella P, Salgado A. El tratamiento de la sepsis grave y el shock séptico. Aprendiendo de los fracasos. *Med Intensiva* 1999; 23: 164-6.
40. Vincent JL. Search for effective immunomodulating strategies against sepsis. *Lancet* 1998; 351: 922-3.
41. Galley HF, Howdle PD, Walker BE, Webster NR. The effects of intravenous antioxidants in patients with septic shock. *Free Radical Biol. Med.* 1997;23(5): 768-74.