



REVISIÓN

Síndrome de distrés mitocondrial y de la microcirculación en el paciente crítico. Implicaciones terapéuticas

M.L. Navarrete, M.C. Cerdeño, M.C. Serra y R. Conejero*

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario San Juan, San Juan, Alicante, España

Recibido el 8 de noviembre de 2012; aceptado el 1 de marzo de 2013

Disponible en Internet el 7 de septiembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Síndrome de distrés mitocondrial y de la microcirculación; Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; Disfunción múltiple de órganos; Hipoxia citopática; Terapia antioxidante; Óxido nítrico; Especies reactivas de oxígeno

KEYWORDS

Mitochondrial and microcirculatory distress syndrome; Systemic inflammatory response syndrome; Multiple organ dysfunction; Cytopathic hypoxia; Antioxidant therapy;

Resumen Síndrome de distrés mitocondrial y de la microcirculación (SDMM) es una entidad que puede aparecer en el curso del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), que se caracteriza por una hipoxia tisular citopática no corregible con la optimización del transporte de oxígeno, asociada a un defecto adquirido para la utilización de oxígeno y producción de energía en la mitocondria y que da lugar a disfunción múltiple de órganos (DMO).

Abordamos la etiopatogenia del SDMM, los nuevos métodos para su diagnóstico y los recientes enfoques terapéuticos adaptados a cada una de las 3 fases de su evolución. En la fase inicial lo que se persigue es la prevención y reversión precoz de la disfunción mitocondrial. Una vez esta ya está establecida, el objetivo es restaurar el flujo de la cadena de electrones, la respiración mitocondrial y evitar el colapso energético celular. En la tercera etapa, de resolución, el tratamiento debe ir dirigido a estimular la biogénesis mitocondrial y la reparación o sustitución de las mitocondrias dañadas.

© 2012 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Mitochondrial and microcirculatory distress syndrome in the critical patient. Therapeutic implications

Abstract Mitochondrial and microcirculatory distress syndrome (MMDS) can occur during systemic inflammatory response syndrome (SIRS), and is characterized by cytopathic tissue hypoxia uncorrected by oxygen transport optimization, and associated with an acquired defect in the use of oxygen and energy production in mitochondria, leading to multiple organ dysfunction (MOD).

We examine the pathogenesis of MMDS, new diagnostic methods, and recent therapeutic approaches adapted to each of the three phases in the evolution of the syndrome. In the initial phase, the aim is prevention and early reversal of mitochondrial dysfunction. Once the latter is established, the aim is to restore flow of the electron chain, mitochondrial respiration, and to

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: conejero.262@hotmail.com (R. Conejero).

Nitric oxide;
Reactive oxygen
species

avoid cellular energy collapse. Finally, in the third (resolution) stage, treatment should focus on stimulating mitochondrial biogenesis and the repair or replacement of damaged mitochondria.
© 2012 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

A pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología y de los progresos en el diagnóstico y el tratamiento del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), incluyendo la sepsis grave y el shock séptico, su mortalidad permanece muy elevada. Esta mortalidad se produce por un fallo en el control del estado hemodinámico en la fase inicial y por disfunción mitocondrial en las fases tardías^{1,2}.

Los papeles respectivos del estrés oxidativo, de los mediadores inmunoinflamatorios y la contribución de la respuesta neuroendocrino-metabólica en la aparición de la disfunción múltiple de órganos (DMO), permanecen por aclarar³⁻⁷.

El síndrome de distrés mitocondrial y de la microcirculación (SDMM) es una entidad que puede aparecer en el curso del SRIS⁸ y en la que lo fundamental es la presencia de una hipoxia tisular que persiste a pesar de la normalización de las variables de la macrocirculación (gasto cardiaco, oxigenación arterial, valor del hematocrito, saturación de la hemoglobina, etc.). Una hipoxia citopática o citotóxica que no se corrige con la optimización del transporte de oxígeno (TO₂) y que se asocia a un defecto para la utilización de oxígeno y a una incapacidad para la producción de energía en la mitocondria^{1,2,4,9-11}.

Dos son los mecanismos propuestos para explicar el desarrollo del SDMM. El primero es una maldistribución temporoespacial del flujo sanguíneo con efecto *shunt* en la microcirculación^{9,12,13}. El segundo es una disfunción mitocondrial secundaria a la inhibición de la cadena respiratoria del transporte de electrones, es decir, un defecto intrínseco adquirido en la utilización del oxígeno por parte de la célula^{1,2,4,5,11}. Ambas alteraciones pueden actuar simultáneamente, seguir una a la otra en el tiempo e, incluso, amplificarse recíprocamente⁹.

En esta revisión abordaremos la etiopatogenia del SDMM, los nuevos métodos para su diagnóstico y los recientes enfoques terapéuticos, adaptados a cada una de sus fases evolutivas, que nos pueden permitir en un futuro un mejor abordaje del proceso y reducir la mortalidad de esta entidad, que permanece muy elevada a pesar de las recientes alternativas terapéuticas¹⁴.

Alteraciones de la microcirculación

Buena parte de la patogenia y de las manifestaciones clínicas de la sepsis grave se gesta en la unidad microcirculatoria básica compuesta por: la arteriola, los capilares y, en tercer lugar, la vénula poscapilar^{13,15}.

La microcirculación está regulada por un complejo entramado de sistemas endocrinos, paracrinós y mecánicos, que adaptan el aporte de oxígeno a las necesidades metabólicas de cada territorio. En el SIRS, y especialmente en el

shock séptico, todos estos sistemas reguladores se alteran. Se pierde el tono vascular, aumenta la permeabilidad microvascular y la formación de edema, se produce una lesión del endotelio capilar con activación leucocitaria, un estado procoagulante y pérdida de la capacidad de deformación de los hematíes; aumenta la agregabilidad plaquetaria, los depósitos de fibrina, la formación de microtrombos y desarrollo de coagulación intravascular diseminada^{13,16}. La expresión heterogénea de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), a su vez, determina una derivación anormal del flujo sanguíneo y la apertura de *shunts* patológicos en el lecho capilar^{13,15} que, junto con el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria sistémica, son los últimos responsables de la DMO que caracteriza al SIRS. El óxido nítrico (NO) tiene un papel central en la fisiopatología de la sepsis. El NO mantiene la homeostasia microcirculatoria regulando el tono vascular y las alteraciones hematológicas descritas^{7,12,16,17}. Obviamente, en aquellos casos más graves, con una respuesta inflamatoria persistente y en los que sobrepasa la capacidad de los mecanismos de compensación, puede aparecer una parálisis vasomotora permanente, un estancamiento del flujo y fenómeno de *no reflow*, distrés mitocondrial e hipoxia citopática irreversible, con incremento de la permeabilidad de los poros de la membrana interna de la mitocondria, pérdida total de ATP y muerte.

Aunque disponemos de abundantes técnicas para la monitorización, de la hemodinámica y parámetros derivados de la macrocirculación, la monitorización de la microcirculación está menos desarrollada. En la actualidad diferentes estudios han demostrado que es pobre la correlación entre la macro y la microcirculación, que las alteraciones microcirculatorias preceden al descenso de la presión arterial y del gasto cardiaco y que la densidad de los vasos perfundidos también es independiente de estos parámetros^{13,15,18}.

Clínicamente, el estado de la perfusión periférica puede evaluarse mediante varios signos clínicos sencillos y objetivos como el relleno capilar, el color y la temperatura de las partes distales del cuerpo (dedos, pabellón auricular, nariz). Otros métodos indirectos incluyen la determinación del ácido láctico plasmático, la saturación de sangre venosa mixta (SvO₂) y la tonometría intragástrica^{13,15,19}. El aumento del lactato en sangre refleja el grado de anaerobiosis asociado a la hipoxia tisular y es buen indicador del pronóstico y de la respuesta al tratamiento en la sepsis severa, aunque en ciertos trastornos metabólicos que cursan con hiperlactacidemia y sobre todo en presencia de alteración de la función hepática, de la que depende su aclaramiento plasmático, es un marcador menos específico y menor su significado en clínica¹⁹. La SvO₂ resume la saturación de la hemoglobina procedente de todo el organismo y un valor bajo expresa una hipoxia tisular global. Sin embargo, en casos de sepsis grave con *shunt* microcirculatorio o con un defecto de la utilización celular de oxígeno (como sucede en la hipoxia citopática) podría encontrarse una SvO₂ normal, o incluso

elevada, a pesar de una afectación severa de la oxigenación corporal total. En tercer lugar, la tonometría intragástrica nos permite establecer el estado de la perfusión en un territorio, el esplácnico, particularmente sensible a los cambios del gasto cardíaco y a la isquemia regional en diversas situaciones clínicas²⁰. El gradiente pCO₂ sublingual-paCO₂ arterial ha probado ser mejor índice pronóstico y mejor guía para el tratamiento que los valores del ácido láctico y la SvO₂¹⁸.

En el paciente crítico, el fallo microcirculatorio puede no ser detectado mediante la monitorización cardiovascular convencional, ni tampoco el soporte cardiovascular convencional, guiado por variables hemodinámicas sistémicas, es capaz de restaurar la oxigenación de los tejidos. Hoy día disponemos de diversas técnicas de imagen que nos permiten evaluar a pie de cama, de una manera directa y poco invasiva, la anatomía funcional de las redes de la microcirculación y el papel del entramado vascular en la patogenia del SRIS; con ellas se puede valorar la densidad vascular, la proporción de capilares perfundidos, no perfundidos o intermitentemente perfundidos, los stops al flujo sanguíneo, la reducción de la velocidad del flujo de los hematíes, la heterogeneidad de la distribución de la microcirculación y el grado en que todas estas alteraciones revierten con determinadas actuaciones terapéuticas. Estas técnicas han sido utilizadas tanto en el animal de experimentación como en diversos escenarios clínicos (en intervenciones de cirugía cardíaca, para reducir las complicaciones neurológicas, en pacientes sépticos y politraumatizados, evidenciándose una asociación entre las alteraciones de la microcirculación y el pronóstico) y son las siguientes: la microscopia intravital (IVM), el láser Doppler, scanning Laser Doppler, Orthogonal Polarization Spectral (OPS), Sidestream Dark-Field (SDF) y la Near-infrared Spectroscopy (NIRS)^{8,9,15,18,21,22}. Las imágenes de la SDF y la OPS permiten una visualización directa de las alteraciones del flujo y un análisis semicuantitativo de la heterogeneidad de perfusión^{8,9,23-25}. La OPS analiza las capas más profundas y el flujo de los hematíes en los microvasos y la NIRS mide la saturación de la hemoglobina en la microcirculación. La exploración del área sublingual en los pacientes sépticos con shock muestra una estrecha asociación entre el distrés microcirculatorio, la severidad del cuadro y la respuesta al tratamiento. El territorio sublingual es el preferido ya que, además de ser fácilmente accesible, comparte un mismo origen embriológico con la mucosa intestinal y refleja, por tanto, los cambios de la perfusión en un territorio, el esplácnico, que como ya hemos reseñado más arriba es el primero en indicar el estado hemodinámico global y sirve de guía a las medidas de tratamiento²²⁻²⁵.

La alteración de la perfusión capilar es un marcador independiente de la mortalidad. El grado de mejoría de la microcirculación en las primeras 24 h puede servir de guía en relación con el pronóstico de la sepsis²³⁻²⁵. Se precisan más avances tecnológicos y de investigación para que estas técnicas puedan ser incorporadas de rutina en la práctica clínica.

Disfunción mitocondrial

La respuesta sistémica a la agresión grave habitualmente se inicia con la detección de los patrones moleculares asociados

a los patógenos (PAMP) en los procesos infecciosos —y de los Danger-Associated Molecular Patterns (DAMP), en el caso de la inflamación estéril—, por parte de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) de la inmunidad innata. A partir de ahí, se activa la cascada de las citocinas, factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucinas, aumenta la síntesis y la liberación de diversas especies reactivas de oxígeno (ERO) y del NO y sus metabolitos, con incremento del estrés oxidativo, bloqueo de la respiración mitocondrial y la fosforilación oxidativa, y aparición de hipoxia citopática y disfunción multiorgánica^{1,3,7,10,26-29}.

La misma hipoxia actúa como un proceso adaptativo modificando la respiración mitocondrial y disminuyendo los requerimientos de ATP. La hipoxia induce la liberación de radicales superóxido (O₂) desde el complejo III de la cadena transportadora de electrones que son convertidos en peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y activan al factor inducible por hipoxia (HIF-1). El HIF-1 interviene en la homeostasia del oxígeno, facilitando su entrega a los tejidos. Estudios recientes señalan que la expresión del HIF-1 no solo tiene lugar en las situaciones de hipoxia, sino también en la inflamación severa, participando activamente en la respuesta inflamatoria³⁰.

El TNF- α intensifica la síntesis y la liberación de ERO en la mitocondria, inhibiendo la fosforilación oxidativa en la Cyt C oxidasa; así mismo, los niveles elevados de NO bloquean de forma reversible el transporte mitocondrial de electrones, limitando la actividad de esta enzima. Uno de los metabolitos del NO, el peroxinitrito (ONOO⁻) ejerce varias acciones deletéreas: además de inhibir la función de la aconitasa del ciclo de Krebs, que convierte el citrato en isocitrato, es capaz de reaccionar con la mayoría de los componentes de la cadena mitocondrial de electrones, incluyendo los complejos I y III, y favorece la activación de la vía de las caspasas induciendo apoptosis. El ONOO⁻, además, produce una lesión del ADN, activando la enzima reparadora del ADN (poly[ADP]-ribosa) polimerasa (PARP) y, secundariamente, una merma de la nicotinamida dinucleótido (NAD), un cofactor esencial para la glucólisis, el ciclo de Krebs y la cadena transportadora de electrones, interrumpiendo la obtención de energía a estos niveles³¹⁻³³. Por último, también contribuye al aumento de la permeabilidad de los poros de la membrana interna de la mitocondria, con disipación del potencial transmembrana, cese de la transferencia de electrones y de la producción de ATP.

Podría argüirse que este agotamiento de la disponibilidad de ATP sería la causa de la disfunción e incluso de la muerte celular. Se podría asumir que la DMO que aparece en las fases más tardías del SIRS, especialmente en la sepsis grave, fuera el resultado de la intensa y extensa necrosis en los diferentes órganos. Sin embargo, esto no ha sido probado. A pesar de las grandes alteraciones bioquímicas y metabólicas y datos de inflamación, los estudios *postmortem* en pacientes fallecidos con sepsis y DMO, particularmente en aquellos con órganos previamente sanos, revelan mínima, si es que alguna, evidencia de apoptosis o muerte celular³⁴. En una revisión sistemática en pacientes sépticos con fallo renal, la demostración histológica de necrosis tubular aguda fue muy escasa³⁵. Estos hallazgos, junto con el hecho de que el flujo sanguíneo en los tejidos está preservado, incluso aumentado, y que a pesar de una tensión tisular de oxígeno adecuada el consumo de oxígeno

(VO₂) se encuentra disminuido, nos lleva a plantearnos si la DMO representaría un fenómeno más funcional que estructural, un estado adaptativo y potencialmente reversible, una reducción temporal primaria de la actividad metabólica celular. Esta interpretación vendría avalada por la sorprendentemente rápida y completa capacidad de recuperación de los órganos afectados una vez resuelto el proceso inflamatorio agudo, y sin apenas necesidad de medidas de soporte, en los supervivientes^{27,36,37}.

La respuesta sistémica a la agresión grave, como sucede en la sepsis severa, el shock séptico o el gran politraumatismo, discurre a través de 3 fases bien definidas. La fase inicial, de predominio proinflamatorio, hipermetabólico y activación inmunoneuroendocrina, cursa con un aumento del gasto cardiaco y, sobre todo, del flujo regional hacia los órganos esenciales para la supervivencia (corazón, cerebro e hígado), a expensas del sacrificio de otros territorios como la piel y particularmente del territorio vascular mesentérico que queda relativamente isquémico, con aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal y en ocasiones con translocación bacteriana³⁸. En esta primera etapa tiene lugar una hiperestimulación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, con aumento brusco de la síntesis y liberación de cortisol, ACTH, catecolaminas, vasopresina, GH y glucagón, junto con una hiperproducción de citocinas proinflamatorias, de NO y de ERO. Esto se acompaña de un incremento de las demandas metabólicas, del gasto energético, del VO₂ y del TO₂, con movilización de sustratos (glucogenólisis, proteólisis, lipólisis) y un estado de resistencia a la insulina. Si el paciente sobrevive a esta fase, entra en un estadio de influencia antiinflamatoria e inmunoparálisis con elevación de los niveles plasmáticos de IL-10 y descenso de la vasopresina y las hormonas contrarreguladoras, reducción de la respuesta suprarrenal a la ACTH, aun en presencia de hipercortisolemia, y un síndrome eutiroides^{1,2,4,5,39}. En el periodo inicial, el huésped combate la agresión tratando, en su caso, de neutralizar al patógeno invasivo. En la segunda fase de DMO y enfermedad ya establecida, si esa agresión se generaliza o es demasiado intensa y prolongada, el organismo entra en un estado similar a la hibernación. Se restringe la utilización de ATP a aquellos procesos biológicos esenciales para la supervivencia, como el mantenimiento del potencial de membrana, limitando o suspendiendo las funciones dependientes de energía de órganos no inmediatamente vitales^{1,2,4,5,40}. Cesa transitoriamente la función del órgano, preservándose la integridad celular en favor de una recuperación posterior. Es algo similar a lo que sucede en la hibernación miocárdica, en la que los miocardiocitos con hipoperfusión crónica recuperan la función tras ser reperfundidos⁴¹; o lo que encontramos en la mal llamada necrosis tubular aguda, que en ocasiones puede aparecer en el curso de la DMO, sin apenas lesiones histológicas³⁵ y con recuperación total una vez superada la fase aguda. Este periodo de hibernación puede ser considerado como la última oportunidad del organismo para prevenir el daño celular irreversible, especialmente en aquellos órganos con poca capacidad regenerativa como el riñón³⁵. La DMO reflejaría, pues, una adaptación funcional, transitoria, protectora y reversible, más que una lesión estructural y, en este sentido, debe contemplarse sin connotaciones negativas. Tras este periodo de hibernación, una vez la infección ha sido controlada o se ha normalizado el

proceso inflamatorio, se llega a la tercera fase de resolución y biogénesis mitocondrial. La función de la mitocondria se restaura, la célula recupera su metabolismo normal y los órganos su función.

Implicaciones terapéuticas

Teóricamente la disfunción y el bloqueo mitocondrial pueden presentarse a diversos niveles interrumpiendo el proceso de la producción de energía. De una manera esquemática, las opciones terapéuticas dirigidas a prevenir y corregir esta disfunción se pueden agrupar en varios apartados: provisión de sustratos y de cofactores capaces de favorecer la fosforilación oxidativa, transportadores de electrones que restablezcan la respiración mitocondrial, aporte de antioxidantes exógenos con diana en la mitocondria y estabilizadores de membrana^{10,42,43}. En el laboratorio, con la administración de estos tratamientos, se consigue un descenso de los marcadores de estrés oxidativo, un mejor control de los niveles de las citocinas proinflamatorias y de la activación de las caspasas, junto con la restauración de la bioenergética mitocondrial y la generación de ATP. Todo ello se traduce en una estabilización del estado hemodinámico y de las funciones orgánicas y una mayor supervivencia en el animal de experimentación. El problema con todos estos alentadores resultados en el laboratorio es su extrapolabilidad a la clínica.

Otro aspecto de la mayor importancia para la eficacia del tratamiento es el momento de su aplicación. Todas las medidas terapéuticas han de adecuarse a la etapa evolutiva del proceso, ya que los resultados obtenidos pueden ser completamente distintos^{44,45}. En la fase inicial lo que se persigue es la prevención y reversión precoz de la disfunción mitocondrial, mientras que en el estadio de DMO y disfunción mitocondrial ya establecida el objetivo es evitar el colapso energético celular por debajo de ese umbral en el que se activan los mecanismos de apoptosis y muerte de la célula. En la tercera etapa, de resolución, la finalidad ha de ser acelerar la biogénesis mitocondrial y la reparación o sustitución de las mitocondrias dañadas. En la [tabla 1](#) se muestra la evidencia disponible exclusivamente a nivel experimental.

Tratamiento en la fase inicial

Si uno de los puntos clave para el desarrollo de DMO en los pacientes con sepsis grave y SRIS es el fallo energético celular, todas aquellas medidas terapéuticas dirigidas a prevenir precozmente el deterioro de la producción mitocondrial de energía y estimular el metabolismo y la síntesis de ATP van a ser potencialmente beneficiosas. Entre ellas distinguimos 3 apartados ([tabla 1](#)): a) la optimización del TO₂ y la corrección lo antes posible de la hipoxia tisular es fundamental para evitar la DMO⁴⁵. En fases más tardías, cuando la disfunción mitocondrial ya está establecida y la capacidad de obtención de ATP ya es limitada, la supranormalización del TO₂, no solo no produce ningún beneficio sino que, incluso, puede ser perjudicial y se asocia a peores resultados clínicos⁴⁶; b) la presencia de hiperglucemia y el estado de resistencia a la insulina son frecuentes en el paciente crítico y constituyen una amenaza potencial para la integridad mitocondrial, al aumentar

Tabla 1 Tratamiento del síndrome de disfunción mitocondrial y de la microcirculación en experimentación

- i. Fase inicial: prevención y reversión precoz de la disfunción mitocondrial**
 1. *Optimización del transporte de oxígeno*
 2. *Control estricto de la glucemia*
 3. *Mantenimiento del sistema antioxidante endógeno*
 - A. Aporte de precursores de antioxidantes naturales y antioxidantes sintéticos, *scavengers* de ERO, inhibidores de la iNOS y estabilizadores de membrana: N-acetilcisteína, glutamina, melatonina, MnSOD, piruvato, α -tocoferol, L-NAME, aminoguanida, porfirinas de Mn-III, DDC, ciclosporina A, ácido ascórbico
 - B. Aporte exógeno de antioxidantes sintéticos con diana en la mitocondria: cationes lipofílicos MitoQ y MitoVitE, péptidos SS, TEMPOL
- ii. Fase de disfunción mitocondrial y multiorgánica ya establecidas: prevención del colapso energético**
 1. *Aporte de cofactores y donantes de electrones: ácido succínico, L-carnitina, cafeína, coenzima Q, citocromo C, ácido lipoico, ATP-MgCl₂*
 2. *Reducción controlada del gasto energético: DADLE, CO, NO, H₂S, hipotermia terapéutica*
 3. *Evitar intervenciones que aumenten el consumo de oxígeno: hormonas anabólicas, inotropos positivos a dosis altas, hiperalimentación artificial*
- iii. Fase de resolución: el «despertar»**
 1. *Óxido nítrico a dosis bajas*
 2. *Tratamiento hormonal: T₃, estrógenos, antiandrógenos, leptina*
 3. *Factor promotor de resucitación (Rpf)*
 4. *Evitar fármacos bacteriostáticos*

ATP-MgCl₂: adenosintrifosfato-cloruro de magnesio; CO: monóxido de carbono; DADLE: [D-Ala², D-Leu⁵]-Enkephalin; DDC: 3,5-dietoxicarbonil-1,4-dihidrocolidina; H₂S: sulfuro de hidrógeno; L-NAME: L-NG-Nitroarginine Methyl Ester (NG-nitro-L-arginina-metil-éster); Mn: Manganese; MnSOD: Manganese superóxido dismutasa; NO: óxido nítrico; péptidos SS: péptidos Szeto-Schiller; ERO: Reactive Oxygen Species (especies reactivas derivadas del oxígeno); TEMPOL: 4-hidroxi 2,2,6,6 tetrametil-1-piperidiniloxil.

dramáticamente la producción de ERO dentro de la mitocondria. En el paciente crítico, el control estricto de la glucemia con insulino terapia intensiva ejerce un efecto protector sobre la estructura y la función de las mitocondrias del hepatocito^{47,48}, y c) en esta fase inicial, el tercer pilar del tratamiento debería tener por objeto preservar el sistema antioxidante endógeno y estimular las defensas propias, bien administrando precursores para la síntesis de los antioxidantes naturales, como el glutatión, o bien mediante el aporte exógeno de *scavengers* de ERO y de toda una serie de antioxidantes sintéticos^{17,31-33,42,43,49-52}. La N-acetilcisteína (NAC), glutamina y otros precursores favorecen el estado antioxidante mitocondrial y pueden estimular la síntesis y la disponibilidad mitocondrial del glutatión. La manganoso superóxido dismutasa es un *scavenger* de ERO, en particular de aniones superóxido (O₂⁻), que previene la reacción de estos con el NO y la subsiguiente generación y acumulación intramitocondrial de ONOO⁻. La melatonina, sintetizada en numerosos tipos de células a partir del triptófano, es otro antioxidante endógeno que facilita la síntesis y el transporte del glutatión y preserva la bioenergética mitocondrial; reacciona con ambos, ERO y especies reactivas derivadas del nitrógeno (ERN), regula la sobreproducción de NO y se comporta como un *scavenger* del H₂O₂. Además, la melatonina posee importantes propiedades antiinflamatorias, interrumpe la apoptosis y la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias, la disfunción mitocondrial y el fallo energético. En numerosos estudios experimentales en sepsis se ha mostrado eficaz para mejorar la función orgánica y la supervivencia. Otros antioxidantes endógenos con propiedades inmunorreguladoras y antiinflamatorias son el α -tocoferol y el piruvato. También los inhibidores de la iNOS,

como la aminoguanida y L-NAME, y el antioxidante sintético manganoso (iii) 5,10,15,20-tetrakis (N-etil-piridinium-2-yl) porfirina disminuyen los niveles supranormales de NO, restauran la respiración mitocondrial, mejoran el estado hemodinámico, la función de barrera del intestino, los niveles de endotoxina y la función renal y hepática en el animal de experimentación. Sin embargo, en un estudio en pacientes con shock séptico, la administración del inhibidor no selectivo de la iNOs 546C88 aumentó la mortalidad⁴⁴. El NO también puede ser neutralizado mediante *scavengers* específicos, como el dietil-ditio-carbamato (DDC) con el que se consiguen efectos beneficiosos en el shock séptico en roedores. La ciclosporina A, un potente inmunosupresor con efectos citoprotectores y estabilizador de membrana, actúa regulando la apertura de los poros de la membrana interna mitocondrial. En experimentación es efectiva para normalizar el sistema de transporte de electrones, frenar la apoptosis y la activación de la cascada de las caspasas y restablecer la función orgánica^{42,43,49}.

En el SRIS es la norma encontrar una importante caída de las concentraciones plasmáticas del ácido ascórbico (AA), que se asocian a un incremento del estrés oxidativo y a una profunda alteración de la microcirculación. El AA es un potente antioxidante cuando se utiliza a dosis suprafarmacológicas por vía parenteral. Un donante de electrones que reacciona con los O₂ y radicales oxidril (OH⁻) reduciendo el estrés oxidativo, revierte la vasodilatación patológica, modula las células del sistema inmunitario, inhibiendo la activación del NF- κ B, la producción del TNF- α y la inflamación sistémica⁵⁰.

Finalmente, y dentro de este apartado, disponemos de una amplia gama de agentes antioxidantes

sintéticos exógenos con transporte selectivo y diana en la mitocondria^{16,49,51,52}. Todos ellos están diseñados para penetrar al espacio intracelular y acumularse y actuar allá donde más se les necesita. Es el caso de los cationes lipofílicos (Mito Q y MitoVit E) acoplados a antioxidantes como la ubiquinona y vitamina E^{17,42,43,49}. Más recientemente descritos, los péptidos sintéticos SS⁵¹, por Szeto y Schiller, probablemente interactúan con la cardiolipina de la membrana interna mitocondrial, inhibiendo la peroxidación lipídica y neutralizando el ONOO⁻ y el H₂O₂. La conjugación del TEMPOL (un compuesto que se comporta como *scavenger* de O₂ y que limita la formación de OH⁻) con la gramicidina (un antibiótico con gran afinidad para la membrana de las bacterias) ejerce un importante efecto antiinflamatorio y antioxidante intramitocondrial⁵².

Tratamiento en la fase de disfunción mitocondrial establecida

El objetivo en esta fase es prevenir el colapso energético, optimizar la capacidad celular residual aún potencialmente funcionante y recuperable para producir energía, y reducir los requerimientos metabólicos. Lo que se pretende es evitar la caída de los niveles de ATP por debajo de ese umbral por debajo del cual se activan los caminos de apoptosis y muerte celular. Disponemos de varias estrategias terapéuticas de eficacia probada en experimentación animal (tabla 1):

1. La primera de ellas es aportar cofactores y donantes de electrones, como el ácido succínico y la carnitina, y los transportadores de electrones coenzima Q y el citocromo C, capaces de sortear los componentes defectuosos o disfuncionantes de la cadena respiratoria mitocondrial, revertir la hipoxia citopática, la disfunción miocárdica y que aumentan la supervivencia en modelos de sepsis^{42,43}. Durante la sepsis grave la función del complejo I de la cadena transportadora de electrones está habitualmente inhibida, mientras que el complejo II se encuentra relativamente mejor preservado. En estas condiciones, la administración de succinato favorece el flujo de electrones a través de la cadena respiratoria, aumentando la generación de ATP, lo que se traduce en un incremento del VO₂ mitocondrial⁵³. La L-carnitina, independientemente de sus efectos antioxidante, estabilizador de membranas y estimulador de la biogénesis^{42,43}, es esencial para el transporte y la oxidación de ácidos grasos dentro de la mitocondria. El ATP, administrado en forma de ATP-Mg Cl₂ para prevenir los efectos hemodinámicos adversos del ATP libre, incrementa el VO₂ intracelular y mejora la función cardiopulmonar y la supervivencia en el animal de experimentación⁵⁴. La cafeína, un inhibidor de la fosfodiesterasa, aumenta los niveles de cAMP y la actividad de la citocromo C oxidasa, estimulando la fosforilización oxidativa. Por último, el ácido α -lipoico, un compuesto organofosforado, es un cofactor para muchos complejos enzimáticos, en particular para la pirúvico deshidrogenasa, una enzima esencial para el metabolismo aerobio, protege a las células contra la lesión de isquemia-reperusión y se comporta como un *scavenger* de ERO.

2. El segundo enfoque terapéutico, en este estadio de DMO establecida, es conseguir una reducción controlada del gasto energético celular. Apuntábamos más arriba que la DMO puede ser considerada como una respuesta adaptativa hipometabólica, transitoria y potencialmente reversible del organismo, para preservar la homeostasia del ATP en presencia de un estímulo inflamatorio intenso y prolongado^{1,2,4,5,10}. La reducción mantenida de la producción de energía obliga, como un mecanismo de defensa, a un apagón metabólico temporal. El hombre tiene una tolerancia limitada a la hipoxia. Los humanos no hibernamos como lo hacen algunas ranas y ciertos tipos de tortugas de agua dulce, que pueden llegar casi a detener totalmente su *turnover* de ATP, suprimiendo incluso el tráfico de iones transmembrana. Algo similar a lo que sucede con la hibernación miocárdica en las situaciones de hipoperfusión crónica⁴¹. Los mecanismos que gobiernan la hibernación no están totalmente aclarados. El péptido natural inductor de hibernación, su análogo sintético (D-Ala, D-Leu) encefalina (DADLE) y otros delta-opioides han sido estudiados en el animal de experimentación para proteger el corazón y las neuronas de la isquemia. También el monóxido de carbono (CO) y el NO disminuyen las demandas energéticas celulares consiguiendo un estado de hibernación-*like*. El sulfuro de hidrógeno (H₂S), un inhibidor del complejo IV, consigue un espectacular descenso de la tasa metabólica dejando al animal poiquilotérmico, permitiéndole una recuperación posterior sin ningún tipo de daño estructural ni funcional⁵⁵. La inducción precoz de hipotermia terapéutica, tras la parada cardiaca prolongada, se utiliza en clínica para la prevención de las lesiones isquémico-anóxicas cerebrales, con buenos resultados. Por tanto, tal vez se podría considerar la posibilidad de inducir una hibernación terapéutica, con alguna de esta amplia gama de opciones, como último recurso terapéutico para proteger al organismo en aquellos casos de fallo energético prolongado⁵⁶.
3. En tercer lugar, y de mayor importancia desde el punto de vista clínico, en esta fase de ajuste metabólico y apagón energético es preciso evitar en lo posible todas aquellas medidas terapéuticas que aumenten el VO₂ y el metabolismo celular, como la administración de hormonas anabólicas (T3, GH), los agentes inotropos en dosis elevadas, la hiperalimentación artificial, etc. Cualquier sobrestimulación prematura, antes de que la mitocondria haya recuperado su capacidad de respuesta en términos energéticos, puede acentuar el compromiso de la célula y retrasar la recuperación. Es fundamental respetar este periodo adaptativo que la especie humana ha conservado a lo largo de milenios de evolución.

Tratamiento en la tercera fase de resolución: el despertar

La sepsis grave y el SRIS son procesos dinámicos, y la recuperación mitocondrial depende básicamente de 2 circunstancias: del cese de la respuesta inflamatoria y de la capacidad de reparación o sustitución de las mitocondrias dañadas. Está bien demostrada la estrecha asociación entre mejoría de la respiración mitocondrial y la

recuperación de la función orgánica en los supervivientes⁵⁷. El proceso está controlado a nivel de la transcripción y en él intervienen factores y cofactores como el PGC1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α), que aumenta la expresión del factor de respiración nuclear (NRFs) y el factor A de transcripción nuclear (mTFA)^{37,58}. Varios agentes pueden estimular la biogénesis mitocondrial (tabla 1).

1. El NO tiene un papel central^{12,13,15-17}. Todo depende del momento, la cantidad y el sitio de su producción. Así como las concentraciones elevadas de NO en las fases iniciales inhiben la respiración mitocondrial, en particular a nivel del complejo IV, en esta fase de resolución pequeñas concentraciones producidas por la isoforma endotelial de la NOS favorecen la biogénesis mitocondrial, un efecto que comparte con el CO.
2. Hormonas. La inyección de T3 aumenta la tasa metabólica y puede ser de utilidad en el despertar de la actividad celular. Los estrógenos y antiandrógenos mejoran la actividad enzimática de la mitocondria, la síntesis proteica y los niveles de ATP⁵⁹, y la leptina, además, incrementa la expresión del PGC1 α ⁵⁸.
3. Por último nos referiremos a otra estrategia de tratamiento: a un agente secretado por algunas bacterias, al factor promotor de la resucitación (*Rpf*, *resuscitation promoting factor*, en inglés), capaz de revertir la etapa de apagón metabólico y favorecer el crecimiento celular⁶⁰.

En situación de estrés, algunas bacterias —y conviene recordar aquí que nuestras mitocondrias descienden de un lejano procarionta, de una bacteria aerobia endosimbionte y que son múltiples las similitudes entre ambas, bacteria y mitocondria⁶¹— entran en un estado de hibernación o latencia, que les permite permanecer en una situación viable, que se puede prolongar durante largos periodos de tiempo de letargo, durante la cual son resistentes a la respuesta inmunitaria del huésped, pudiendo recuperar toda su capacidad infectiva al despertar. El *Rpf* aislado en el sobrenadante de los cultivos bacterianos, en particular en *Mycobacterium tuberculosis*, acelera la división y proliferación bacteriana. La utilización de una proteína con las propiedades del *Rpf* y, en concreto, con capacidad de estimular específicamente la biogénesis mitocondrial, podría tener un importante papel en esta fase de la evolución del SDMM; justo lo contrario de algunas medidas de tratamiento utilizadas en el paciente crítico, como los antibióticos de acción bacteriostática, que actúan inhibiendo la síntesis proteica en los ribosomas de los microorganismos, pero también retrasando o impidiendo la regeneración mitocondrial del huésped.

Conclusión

El hallazgo más importante en el SDMM es una hipoxia tisular citopática junto con un defecto para la utilización de oxígeno y producción de energía. La activación del sistema inmunitario innato pone en marcha la respuesta inflamatoria sistémica, con incremento de la producción de citocinas, de ERO y ERN y de otros mediadores inflamatorios responsables del trastorno microcirculatorio y de la disfunción

mitocondrial, la apoptosis y, en los casos más graves, de la muerte celular.

Los nuevos enfoques terapéuticos consideran no tanto la naturaleza de la agresión inicial, como la fase evolutiva del proceso en la que ha de ser aplicada el tratamiento. Los estudios preclínicos nos han ayudado a entender mejor la patogenia de SRIS, comprobar la eficacia de los fármacos ensayados y poder reconocer y corregir sus efectos adversos. Nos encontramos en el albor de una nueva era en las medidas actuales de mero soporte —no siempre del todo inocuas e, incluso, en ocasiones, perjudiciales— como tratamiento casi exclusivo en la DMO, habrán de dejar paso, en un futuro próximo, a estos nuevos planteamientos terapéuticos basados en un enfoque más fisiopatológico, en un conocimiento más profundo de las bases moleculares, inmunobiológicas y genéticas del conflicto entre el huésped y el agente desencadenante.

Es preciso reconducir la patogenia del SRIS y actuar de manera precoz allá donde, desde el inicio, se cuece la evolución final. Allá donde se decide la supervivencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos la revisión crítica de este manuscrito a los doctores D. Carlos Muñoz Ruiz, del Servicio de Inmunología del Hospital General Universitario de Alicante y D. Fernando San José Pacheco, nuestro jefe de servicio, nuestro guía.

Bibliografía

1. Ruggieri AJ, Levy RJ, Deuschman CS. Mitochondrial dysfunction and resuscitation in sepsis. *Crit Care Clin.* 2010;26:567-75.
2. Mongardon M, Dyson A, Singer M. Pharmacological optimization of tissue perfusion. *Br J Anaesth.* 2009;103:82-8.
3. Conejero R, Muñoz C. Mediadores de la lesión y de la inflamación en el fracaso múltiple de órganos. En: Artigas MCR, Síndrome del fracaso multiorgánico. Barcelona: Edikamed; 1992. p. 28-47.
4. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med.* 2007;35:2408-16.
5. Singer M. Mitochondrial function in sepsis. Acute phase versus multiple organ failure. *Crit Care Med.* 2007;35:S441-8.
6. Baigorri-González F, Lorente JA. Oxigenación tisular y sepsis. *Med Intensiva.* 2005;29:178-84.
7. Hurtado FJ, Vaeza NN, Amonini HR. Estrés oxidativo y nitrosativo en la sepsis. *Med Intensiva.* 2005;29:159-65.
8. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care.* 2005;9:S13-9.
9. Balestra GM, Legrand M, Ince C. Microcirculation and mitochondria in sepsis: getting out of breath. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22:184-90.
10. Harrois A, Huet O, Duranteau J. Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22:143-9.
11. Fink MP. Bench-to bedside review. Cytopathic hypoxia. *Crit Care.* 2002;6:491-9.
12. Victor MV, Nuclez C, D'Ocon P, Taylor CT, Esplugues JV, Moncada S, et al. Regulation of oxygen distribution in tissues by endothelial nitric oxide. *Circ Res.* 2009;104:1178-83.

13. Bonanno FG. Physiopathology of shock. *J Emerg Trauma Shock*. 2011;4:222–32.
14. Loza Vázquez A, León Gil C, León Regidor A. Nuevas alternativas terapéuticas para la sepsis grave en el paciente crítico. Revisión. *Med Intensiva*. 2011;35:236–45.
15. Spronk PE, Zandstra DF, Ince C. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care*. 2004;8:462–8.
16. Trzeciak S, Cinel I, Dellinger RP, Shapiro NI, Arnold RC, Parrilo JE, et al. Resuscitating the microcirculation in sepsis: the central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials. *Acad Emerg Med*. 2008;15:399–413.
17. Victor VM, Esplugues JV, Hernandez-Mijares A, Rocha M. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis: A potential therapy with mitochondria-targeted antioxidants. *Infect Dis Targets*. 2009;9:376–89.
18. Trzeciak S, Rivers E. Clinical manifestation of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis. *Crit Care*. 2005;9:S20–6.
19. Michaeli B, Martinez A, Revelly J-P, Cayeux M-C, Chiolerio RL, Tappy L, et al. Effects of endotoxina on lactate metabolism in humans. *Crit Care*. 2012;16:139.
20. Martínez-Pollús AE, Merino P, Bru M, Conejero R, Seller G, Muñoz C, et al. Can digestive decontamination avoid the endotoxemia and cytokine activation promoted by cardiopulmonary bypass? *Crit Care Med*. 1993;21:1684–9.
21. Scheeren TWL, Schober P, Schavarte LA. Monitoring tissue oxygenation by near infrared (NIRS): background and current applications. *J Clin Monit Comput*. 2012, doi 10.1007/s10877-012-9348-y.
22. Santora RJ, Moore F. Monitoring trauma and intensive care unit resuscitation with tissue haemoglobin oxygen saturation. *Crit Care*. 2009;13 Suppl 5. S10.
23. Elbers P, Ince C. Bench-to-bedside review: mechanisms of critical illness-classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Crit Care*. 2006;10:221–31.
24. Bezemer R, Bartels SA, Bakker J, Ince C. Clinical review: clinical imaging of the sublingual microcirculation in the critically ill—where do we stand? *Crit Care Med*. 2007;35:1055–60.
25. Boerma EC, van der Voort PH, Spronk PE, Ince C. Relationship between sublingual and intestinal microcirculatory perfusion in patients with abdominal sepsis. *Crit Care*. 2007;35:1055–60.
26. Crouser E, Exline M, Knoell D, Wewers MD. Sepsis: Links between pathogen sensing and organ damage. *Curr Pharm Des*. 2008;14:1840–52.
27. Brealey D, Karyampudi S, Jacques TS, Novelli M, Stidwill R, Taylor V, et al. Mitochondrial dysfunction in a long-term rodent model of sepsis and multiple organ failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;286:491–7.
28. Cinel I, Opal S. Molecular biology of inflammation and sepsis. A primer*. *Crit Care Med*. 2009;37:291–304.
29. Garrabou G, Moren C, López S, Tobías E, Cardellach F, Miró O, et al. The effects of sepsis on mitochondria. *J Infect Dis*. 2012;205:392–400.
30. Regueira T, Andresen M, Djafarzadeh S. Disfunción mitocondrial en sepsis, impacto y posible papel regulador del factor inducible por hipoxia (HIF-1 α). *Med Intensiva*. 2009;33:385–92.
31. Kozlov AV, Bahrami S, Calzia E, Dungal P, Gille L, Kuznetsov AV, et al. Mitochondrial dysfunction and biogenesis: do ICU patients die from mitochondrial failure? *Ann Intens Care*. 2011;1:41–52.
32. Piel DA, Guber PJ, Weinheimer CJ, Courtois MR, Robertson CM, Coopersmith CM, et al. Mitochondrial resuscitation with exogenous cytochrome c in the septic heart. *Crit Care Med*. 2007;35:2120–7.
33. Andrades ME, Morina A, Spasic S, Spasojevic I. Bench-to-bedside review: sepsis—from the redox point of view. *Crit Care*. 2011;15:230–2.
34. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschac GM, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med*. 1999;27:1230–51.
35. Langenberg C, Bagshaw GM, May CN, Bellomo R. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Crit Care*. 2008;12:38.
36. Mongardon N, Dyson A, Singer M. Is MOF an outcome parameter or a transient, adaptive state in critical illness? *Curr Opin Crit Care*. 2009;15:431–6.
37. Rudiger A, Stotz M, Singer M. Cellular processes in sepsis. *SWISS MED WKLY*. 2008;138:629–34.
38. Conejero R, González-Díaz CH. El fracaso de la función de barrera del intestino en el paciente crítico. *Med Intens*. 1993;17:235–44.
39. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiple organ failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming inflammation. *Lancet*. 2004;364:545–8.
40. Levy RJ. Mitochondrial dysfunction, bioenergetics impairment, and metabolic down-regulation in sepsis. *Shock*. 2007;28:24–8.
41. Heusch G, Schultz R, Shahbudin HR. Myocardial hibernation: a delicate balance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288:984–99.
42. Dare AJ, Phillip ARJ, Hickey AJ, Mittal A, Loveday B, Thompson N, et al. A systematic review of experimental treatments for mitochondrial dysfunction in sepsis and multiple organ failure syndrome. *Free Rad Biol Med*. 2009;47:1517–25.
43. Protti A, Singer M. Bench-to-bedside review: potential strategies to protect or reverse mitochondrial dysfunction in sepsis-induced organ failure. *Crit Care*. 2006;10:228–36.
44. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, Bakker J, Mc Luckie A, Willats S, et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival inpatients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:21–30.
45. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al., Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368–77.
46. Singer M. Catecholamine treatment for shock—equally good or bad? *Lancet*. 2007;370:637–47.
47. Vanhorebeek I, de Vos R, Mesotten D, Wouters PJ, de Wolf-peeters C, van den Berghe G. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet*. 2005;365:53–9.
48. Horváth EM, Benk R, Ger D, Kiss L, Szavo C. Treatment with insulin inhibits poli(ADP-ribose)polymerase activation in a rat model of endotoxemia. *Life Sci*. 2008;83:205–9.
49. Galley HF. Bench-to-bed side review: targeting antioxidants to mitochondria in sepsis. *Crit Care*. 2010;14:230–9.
50. Biesalski HK, Mc Gregor GP. Antioxidant therapy in critical care—Is the microcirculation the primary target? *Crit Care Med*. 2007;35:577–83.
51. Szeto H. Mitochondria-targeted peptide antioxidants: novel neuroprotective agents. *AAPS J*. 2006;8:E521–31.
52. Fink MP, Macias CA, Xiao J, Tyurina YY, Delude RL, Greenberger JS, et al. Hemigramicidin-TEMPO conjugates: Novel mitochondria-targeted antioxidants. *Crit Care Med*. 2007;35 Suppl 1:461–7.
53. Protti A, Carré J, Frost MT, Taylor V, Stidwill R, Rudiger A, et al. Succinate recovers mitochondrial oxygen consumption in septic rat skeletal muscle. *Crit Care Med*. 2007;35:2150–5.
54. Harkema JM, Chaudry IH. Magnesium-adenosine triphosphate in the treatment of shock, ischemia, and sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20:263–75.

55. Wagner F, Asfar P, Calcia E, Rademacher P, Szabó C. Bench-to-bedside review: Hydrogen sulphide- the third gaseous transmitter: applications for critical care. *Crit Care*. 2009;13: 213–22.
56. Aslami H, Juffermans NP. Induction of a hypometabolic state during critical illness- a new concept in the ICU? *Neth J Med*. 2010;68:190–8.
57. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*. 2002;360:219–23.
58. Wu Z, Puigserver P, Anderson U, Zhang C, Adelmant G, Mootha V, et al. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell*. 1999;98:115–24.
59. Hsieh Y-Ch, Fink M, Choudhry MA, Bland KI, Chaudry IH. Metabolic modulators following trauma sepsis: sex hormones. *Crit Care Med*. 2007;35:621–9.
60. Mukamolova GV, Kaprelyants AS, Young D, Young M. A bacterial cytokine. *Proc Natl Acad*. 1998;95:8916–21.
61. Margulis L, Bermudes D. Symbiosis as a mechanism of evolution: status of cell Symbiosis Theory. *Symbiosis*. 1985;1:101–24.