

Rol de la mitocondria en la Sepsis

Revisi3n de La literatura y enfoque traslacional.

Role of mitochondria in the Sepsis: Review of the literature and translational approach.



Gustavo Carlos **Velarde**
Jorge Luis **Vĕlez**
Pablo Andrĕs **Vĕlez**
Santiago Xabier **Aguayo Moscoso**
Mario Patricio **Montalvo Villag3mez**
Pedro Renĕ **Torres Cabezas**
Fernando Esteban **Jara Gonz3lez**

MCT Volumen 14 #2 Julio-Diciembre

Movimiento
Cientĭfico

ISSN-I: 2011-7191 | e-ISSN: 2463-2236

Publicaci3n Semestral

ID: 2011-7197.mct.14202

Title: Role of mitochondria in the Sepsis

Subtitle: Review of the literature and translational approach.

Título: Rol de la mitocondria en la Sepsis

Subtítulo: Revisión de la literatura y enfoque traslacional.

Alt Title / Título alternativo:

[en]: Role of mitochondria in the Sepsis: Review of the literature and translational approach.

[es]: Rol de la mitocondria en la Sepsis: Revisión de La literatura y enfoque traslacional.

Author (s) / Autor (es):

Velarde, Vélez, Vélez, Aguayo Moscoso, Montalvo Villagómez, Torres Cabezas & Jara González

Keywords / Palabras Clave:

[en]: Septicemia, Septicemias, Severe Sepsis, Sepsis, Severe, y Mitochondrion

[es]: Septicemia, Septicemias, Severe Sepsis, Sepsis, Severe, y Mitochondrion

Submitted: 2020-07-11

Accepted: 2020-11-06

Resumen

La mitocondria es una organela compleja, su función principal es producir energía en forma de ATP, esencial para la vida. Semiautónoma ya que posee ADNmt capaz de producir algunas proteínas principales de la cadena respiratoria. Alteraciones en la fisiología enzimática por inhibición de estas estructuras pueden explicar las alteraciones en el consumo de oxígeno “hipoxia citopática” vista en la sepsis. Además, se ha demostrado que sus componentes son productores de respuesta inflamatoria desregulada al tener en su estructura DAMPs potentes como el ADNmt y el citocromo C, que perpetúan o gatillan el estrés oxidativo, que clínicamente se ven asociados como marcadores pronósticos de disfunción multiorgánica y mortalidad en el paciente con choque séptico. Por lo que sus componentes podrían usarse como biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico, además de convertirse en objetivos farmacológicos.

Abstract

The mitochondria is a complex organization, its main function is the production of energy in the form of ATP, essential for life. Semi-autonomous since it has mtDNA capable of producing some main respiratory chain proteins. Alterations in enzyme physiology due to inhibition of these structures may explain the alterations in oxygen consumption “cytopathic hypoxia” in sepsis. In addition, its components have been detected as producers of a dysregulated inflammatory response by having powerful DAMPs in its structure such as mtDNA and cytochrome C, which perpetuate or trigger oxidative stress, which are clinically associated as producers of multiorgan dysfunction and mortality in the patient with septic shock. Therefore, its components can also be used as biomarkers for diagnosis and prognosis, in addition to becoming pharmacological targets

Citar como:

Velarde, G. C., Vélez, J. L., Vélez, P. A., Aguayo Moscoso, S. X., Montalvo Villagómez, M. P., Torres Cabezas, P. R., & Jara González, F. E. (2020). Rol de la mitocondria en la Sepsis: Revisión de la literatura y enfoque traslacional. *Movimiento Científico*, 14 (2), 11-22. Obtenido de: <https://revmovimientocientifico.iberico.edu.co/article/view/mct.14202>

Gustavo Carlos **Velarde**, Md. spORCID: [0000-0002-6530-1280](https://orcid.org/0000-0002-6530-1280)

Source | Filiacion:

Hospital Pablo Arturo Suárez

BIO:

Médico. Especialista en medicina crítica y terapia intensiva

City | Ciudad:

Quito [ec]

e-mail:

carlostav087@gmail.comPablo Andrés **Vélez**, Md.ORCID: [0000-0002-6392-3895](https://orcid.org/0000-0002-6392-3895)

Source | Filiacion:

Hospital general de Ibara IESS

BIO:

Médico

City | Ciudad:

Quito [ec]

e-mail:

pablomh2586@hotmail.comSantiago Xabier **Aguayo Moscoso**, Md. spORCID: [0000-0003-4919-5497](https://orcid.org/0000-0003-4919-5497)

Source | Filiacion:

Hospital Pablo Arturo Suárez

BIO:

Médico. Especialista en medicina crítica y terapia intensiva

City | Ciudad:

Quito [ec]

e-mail:

sdrsaguayo@gmail.comMario Patricio **Montalvo Villagómez**,

Md. sp

ORCID: [0000-0003-2987-7095](https://orcid.org/0000-0003-2987-7095)

Source | Filiacion:

Hospital Pablo Arturo Suárez

BIO:

Médico. Especialista en medicina crítica y terapia intensiva

City | Ciudad:

Quito [ec]

e-mail:

marpatmontvill@gmail.comPedro René **Torres Cabezas**, Md. spORCID: [0000-0003-0554-2135](https://orcid.org/0000-0003-0554-2135)

Source | Filiacion:

Hospital general de Ibara IESS/Universidad técnica del norte

BIO:

Médico. Especialista en medicina crítica y terapia intensiva

City | Ciudad:

Quito [ec]

e-mail:

drpedrotorrescab@gmail.comFernando Esteban **Jara González**, Md. spORCID: [0000-0003-2132-7183](https://orcid.org/0000-0003-2132-7183)

Source | Filiacion:

Hospital Pablo Arturo Suárez

BIO:

Médico. Especialista en medicina crítica y terapia intensiva

City | Ciudad:

Quito [ec]

e-mail:

drjara@gmail.com

Rol de la mitocondria en la Sepsis

Revisión de La literatura y enfoque traslacional.

Role of mitochondria in the Sepsis: Review of the literature and translational approach.

Gustavo Carlos **Velarde**

Jorge Luis **Vélez**

Pablo Andrés **Vélez**

Santiago Xabier **Aguayo Moscoso**

Mario Patricio **Montalvo Villagómez**

Pedro René **Torres Cabezas**

Fernando Esteban **Jara González**

Introducción

Sepsis es la condición clínica de disfunción orgánica que pone en peligro la vida del paciente, es causada por una respuesta inflamatoria desregulada del huésped a la infección (*M. Singer, C. S. Deutschman, 2016*). Declarado desde el 2017 prioridad por la Asamblea Mundial de Salud como problema de salud pública mundial con tres ejes principales: prevención, diagnóstico y tratamiento (*Reinhart K, Daniels R, Kisson N, Machado FR, Schachter RD, 2017*). Aun con una alta incidencia en la última década 437 y 270 casos de sepsis y sepsis grave por 100 000 personas-año respectivamente y una mortalidad del 17% para sepsis, 26% para sepsis severa y 40% para choque séptico (*Andrew Rhodes, Gary Phillips, s. f.; Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, 2016*).

La sepsis es una respuesta inmune desregulada del huésped a la infección causando daño celular, que puede llevar a disfunción multiorgánica poniendo en peligro la vida del paciente (*Singer, 2016*). Los efectos de esta respuesta inmune inapropiada se caracterizan por un incremento en la respuesta inflamatoria y también por un estado de inmunosupresión (*van der Poll, T., van de Veerdonk, F. L., Scicluna, B. P. & Netea, 2017*), ocasionando alteraciones macrocirculatorias y microcirculatorias (endoteliales glicocálix) (*De Backer, D., Orbegozo, C. D., Donadello, K. & Vincent, 2014*), disfunción celular, incluyendo alteraciones mitocondriales, modificaciones del mecanismo de muerte celular (*apoptosis, pyroptosis, netosis*) (*Gomez, H., Kellum, J. A. & Ronco, 2017*), así como, del rol de la microbiota intestinal (*Haak, B. W. & Wiersinga, 2017*).

Los mecanismos precisos de la lesión celular y la disfunción orgánica inducida por sepsis no se comprenden completamente y continúan siendo un área activa de investigación científica. Terapias enfocadas en la resucitación temprana dirigida por objetivos han permitido en las dos últimas décadas disminuir la mortalidad, sin embargo, parecería ser que llegamos a una fase estacionaria. Análisis inmunohistoquímicos revelan que la muerte celular en la sepsis es mínima (R. S. Hotchkiss, P. E. Swanson, 1999); Evidencia creciente señala que la incapacidad de la célula para consumir oxígeno juega un rol muy importante en la fisiopatología de la sepsis, ya que la mitocondria consume el 90 % del oxígeno corporal total se vuelve un blanco atractivo de ensayos clínicos.

Objetivos

Esta revisión descriptiva tiene como objetivos resumir información en relación con la mitocondria en el contexto de sepsis, ayudar al lector a una comprensión de un tema desconocido en el campo médico general, identificar los aspectos relevantes conocidos en la fisiopatología, mostrar la evidencia científica disponible y en lo posible establecer un nexo traslacional a la práctica clínica en el campo de la medicina crítica.

Métodos.

La búsqueda bibliográfica se realizó en fuentes secundarias, bases electrónicas como LILACS; SCIELO, PUBMED, los descriptores de ciencias de la salud utilizados fueron SEPSIS, MITOCHONDRIA, la búsqueda fue realizada en mayo del 2019, los filtros utilizados fueron revisiones, revisiones sistemáticas, metaanálisis, y ensayos clínicos randomizados de los últimos diez años excluyendo a población menor de 18 años de edad, se obtuvo 120 estudios, la selección de los principales estudios se realiza en base a su título y resumen que permitan responder a las preguntas de los objetivos de esta revisión descriptiva.

Términos MESH: **Septicemia, Septicemias, Severe Sepsis, Sepsis, Severe, y Mitochondrion.**

Sepsis y disfunción multiorgánica

Algunos de los mecanismos de disfunción multiorgánica en sepsis son similares para todos los órganos, e incluyen una combinación de alteraciones hemodinámicas y celulares, resultado del efecto de varios mediadores inflamatorios, en resumen, la fisiopatología de la sepsis como disfunción multiorgánica incluye:

La primera fase implica la detección de PAMPs (flagelina, peptidoglucanos, ARN viral y el más estudiado lipopolisacárido) mediante los PRR (TLR-4, LBP, MD2) de las células inmunes innatas, que generan activación de varias vías de señalización intracelular como la quinasa asociada a receptor IL-1 (IRAK) y el receptor asociado al factor de necrosis tumoral (TRAF), que finalmente conducen a la activación del (MAP3K, JNK y ERK) y el más importante, el factor nuclear kappa beta (NFk-B), desencadenando la transcripción de numerosos genes responsables de la respuesta inmune temprana (Hotchkiss, 2016), este respuesta inflamatoria desregulada a su vez puede generar DAMPs

(DNAm, Glicosaminoglicanos, Heparanasa-1) los cuales pueden amplificar la respuesta inflamatoria por PRR (Timmermans, K., Kox, M., Scheffer, G. J. & Pickkers, 2016), este proceso afecta a varios niveles como se describe a continuación:

Disfunción circulatoria. - el paciente con sepsis genera disfunción circulatoria, causando un metabolismo anormal del oxígeno que se lo puede identificar por la producción de lactato > de 2 mmol/L flujo dependiente, ocasionado por una hipovolemia relativa secundaria al edema y pérdida del tono vascular asociado principalmente al estrés oxidativo, así como, depresión miocárdica por la toxicidad de los mediadores, que clínicamente se ven reflejadas en hipotensión arterial (Vincent, J. L. & De Backer, 2013). Las anomalías macrocirculatorias son fáciles de identificar, pero las alteraciones microcirculatorias causantes de shunt (aumento del diámetro de difusión del oxígeno) a nivel celular como disminución en la densidad capilar y un aumento en la heterogeneidad de la perfusión (De Backer, 2013), pueden ser valoradas utilizando técnicas especiales, como la microscopia electrónica de campo oscuro y polarización ortogonal (por ejemplo, en el área sublingual) en tiempo real. Los mecanismos causantes de esta disfunción pueden ser vasodilatación, microtrombosis y edema.

Disfunción endotelial. - el endotelio tiene un rol importante en el tono vascular y el flujo sanguíneo, sus alteraciones son frecuentes en el paciente séptico e incluyen interrupción de las conexiones célula a célula mediante la degradación de las uniones adherentes, cadherina endotelial vascular y uniones estrechas que comprende principalmente claudinas y ocludinas generando edema, y perfusión microvascular reducida. Otras moléculas que están involucradas en la disrupción endotelial son VEGF, Angiopoyetina 1 (Opal, S. M. & van der Poll, 2015). El glicocálix endotelial es una lámina que recubre el endotelio, su degradación por sepsis puede generar DAMPs perpetuando e incrementando la respuesta inflamatoria y la fuga de líquidos llevando al edema y alteración del metabolismo del oxígeno (Chelazzi, C., Villa, G., Mancinelli, P., De Gaudio, A. R. & Adembri, 2015).

Disfunción celular. - la disfunción celular en sepsis es una línea de investigación científica en las dos últimas décadas, estudios han proporcionado información importante sobre disfunción celular en sepsis como alteraciones en las vías de muerte celular, procesos de reciclaje intracelular (autofagia), disfunción mitocondrial (mitofagia y biogénesis) y estrés oxidativo intracelular.

Disfunción mitocondrial.- la mitocondria es un orgánulo clave para múltiples procesos esenciales incluyendo la producción de ATP, homeostasis del calcio intracelular, producción de especies reactivas de oxígeno, nitrógeno y algunas hormonas (Singer, 2014), así como en la activación de la apoptosis cuando hay permeabilización de la membrana mitocondrial (Czabotar, P. E., Lessene, G., Strasser, A. & Adams, 2014), de ahí que cada vez es reconocido por ser fundamental en la fisiopatología de la sepsis, durante esta patología varias funciones mitocondriales se ven afectadas como carencia del ATP producto de la disminución de la fosforilación oxidativa, incremento en los niveles de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (Arulkumaran, 2016). Además, las mitocondrias dañadas pueden liberar potentes DAMPs (ADNmt) que pueden perpetuar e incrementar la respuesta inflamatoria (Ma, K. C., Schenck, E. J., Pabon, M. A. & Choi, 2017). Una probable hipótesis de las alteraciones mitocondriales tempranas en sepsis, es que se den como un mecanismo de adaptación para proteger a las células mediante la disminución de producción de sustancias nocivas, adaptación dependiente de un equilibrio entre la mitofagia (eliminación de mitocondrias dañadas) y biogénesis (producción de mitocondrias saludables).

Por lo tanto, parece probable que las diversas alteraciones mitocondriales ocurren en diferentes momentos. En qué medida y en qué etapa estas alteraciones influyen en la disfunción orgánica aún no está claro, estas preguntas son tema de profunda investigación traslacional, ya que de estos complejos procesos se puede obtener respuestas objetivas para posibles terapias.

Mitocondria

La mitocondria es un orgánulo que mide entre 0.75 y 3.00 μm de diámetro, el número de mitocondrias en una célula puede variar por tipo de célula, tejido u órgano. Por ejemplo, los glóbulos rojos carecen de mitocondrias, mientras que las células hepáticas pueden tener más de 2000.

Este orgánulo se compone de compartimentos que llevan a cabo funciones especializadas, entre éstos se encuentran la membrana mitocondrial externa, el espacio intermembranoso, la membrana mitocondrial interna, las crestas y la matriz mitocondrial.

A diferencia de otros orgánulos, es una organela semiautónoma, es decir, contiene su propio genoma que muestra una similitud sustancial con los genomas bacterianos, conocido como ADN mitocondrial (ADNmt) capaces de producir sus propias proteínas mitocondriales que son responsables de su biogénesis.

La mitocondria es un compleja organela, diseñada principalmente para producir energía biológicamente disponible en forma de trifosfato de adenosina (ATP).

Una vez que ingresa la glucosa a la célula a través de los transportadores GLUT, este es fosforilado en glucosa 6 fosfato lo que imposibilita su salida de la célula, seguido de la conversión a piruvato por la reducción de NAD^+ a NADH por la enzima piruvato deshidrogenasa proceso que se desarrolla en el citoplasma, a continuación por proteínas transportadoras ingresa por la membrana externa mitocondrial hacia la matriz mitocondrial donde se encuentra el conjunto enzimático del ácido cítrico, cuya finalidad principal, es proporcionar grandes cantidades de electrones en procesos de reducción, y, como paso final estos se dirigen hacia la membrana interna que alberga un sofisticado sistema de transporte de electrones (ETS), el movimiento gradual de estos, produce un gradiente energético, el cual, es utilizado para bombear protones desde la matriz mitocondrial secuencialmente a través de multiheteroméricos complejos proteicos que se denominan: complejo respiratorio (I a IV) y dos elementos móviles. (coenzima Q y citocromo C) a su aceptor final, complejo V, ATP-sintasa para la producción final de 38 moléculas de ATP por cada ciclo metabólico y la reducción del oxígeno en agua (Figura 1). Luego el ATP es transportado fuera de la mitocondria a través de la enzima denominada adenina especializada transportadora de nucleótido translocasa (ANT).

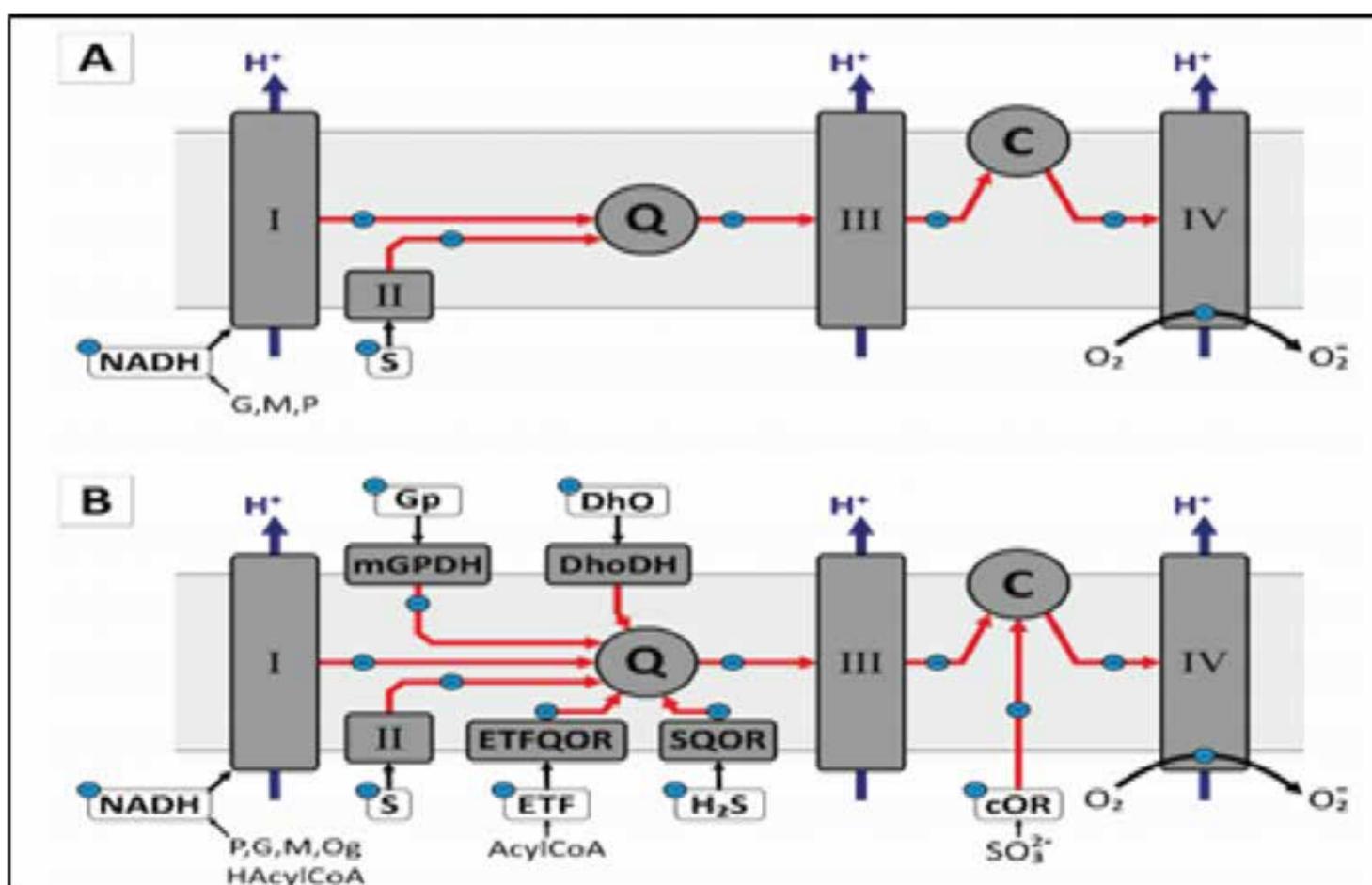


Figura 1. (M. KOHOUTOVÁ^{1, 2}, J. DEJMEK^{2, 3}, Z. TŮMA², 2018). Transporte de electrones mitocondrial.

Los electrones que alimentan el ETS, provienen de sustratos producidos en el ciclo del ácido cítrico y la β -oxidación de ácidos grasos, a partir de varios complejos enzimáticos (GNAIGER, 2014).

Las mitocondrias también son sitio de producción de: esteroides, hormonas, grupos de hierro-azufre, especies reactivas de oxígeno y nitrógeno necesarios para la señalización celular, consideradas

importantes reguladores del calcio intracelular; además generan calor contribuyendo así a regulación de la temperatura y tasa metabólica basal, inician la muerte celular apoptótica y también pueden ser críticos en funciones como la diferenciación celular, determinación del tipo celular, movimiento y patrón celular (MAEDA Y, 2013).

Comportamiento de la mitocondria durante la sepsis.

Alteraciones morfológicas.

La descripción del deterioro morfológico de las mitocondrias, fue reportada por primera vez en un modelo canino séptico en una muestra de tejido cardiaco, similar a las alteraciones encontradas posteriormente en biopsias post mortem en pacientes humanos sépticos(BOEKSTEGERS P, WEIDENHÖFER S, KAPSNER T, 1994). Los hallazgos mitocondriales fueron: hinchazón, pérdida de crestas, matriz depurada, vesículas internas y rotura de las membranas interna y externa.

El contexto fisiopatológico que engloba estos cambios, es generado por estrés oxidativo y sobrecarga mitocondrial de calcio(Ermak G, 2002); los mismos que causan un daño directo en la membrana interna mediante la formación de poros con la consecuente pérdida del gradiente osmótico, creando permeabilidad entre la membrana externa e interna. Después de la lesión, las mitocondrias disfuncionales son seleccionadas por autofagosomas y son entregados a los lisosomas para su reciclaje, proceso conocido como mitofagia.

La mitofagia es una forma de autofagia especializada, que cumple varias funciones principalmente remoción y reciclaje de material mitocondrial dañado durante periodos de estrés (Parzych KR, 2014); Cualquier lesión a la mitocondria puede generar perdida del potencial de membrana mitocondrial (MMP) que lleva a la permeabilidad mitocondrial transitoria (MTP) con fuga de material como: ADNmt, citocromo C, que son potentes DAMPs que podrían gatillar y/o perpetuar el estado inflamatorio e injuria tisular (Kubli DA, 2012). Las vías moleculares conocidas, al momento, responsables de la autofagia son la: PINK1/Parkin y la Nix/BNIP3L este último liga proteínas y gatilla la acción de los autofagosomas(Hammerling BC, 2014).

En estudios clínicos de biopsias post mortem y en modelos experimentales en animales se confirma este incremento de autofagosomas en modelos sépticos, además, la inhibición de la autofagia genera mayor apoptosis con el subsecuente incremento

del estrés oxidativo, es decir un círculo vicioso de mayor respuesta inflamatoria y esto se correlaciona con disfunción multiorgánica.

El proceso contrario a la autofagia (mitofagia) es la biogénesis mitocondrial, que implica la producción de proteínas mitocondriales codificadas por ADN nuclear, con posterior importación e integración en las mitocondrias, o vía, ADN mitocondrial que codifica 13 proteínas situadas principalmente dentro de la vía de fosforilación oxidativa; o podemos decir que su función es reemplazar las proteínas dañadas y/o contribuir al aumento de masa mitocondrial en situaciones de daño mitocondrial o mayor demanda de energía(Haden DW, Suliman HB, Carraway MS, 2007).

Las proteínas mitocondriales están codificadas por ADN (ADNn) o (ADNmt), ha sido documentado que la expresión de ADNmt está fuertemente regulada por:

1. PPARγ-coactivator- 1α (PGC-1α),
2. Factores respiratorios nucleares 1 y 2 (NRF-1 y - 2) y
3. Factor de transcripción mitocondrial A (TFAM).

PPAR gamma-coactivator-1a (PGC-1a) es una pieza clave en la orquesta de la biogénesis mitocondrial (Rasbach KA, 2007), activa la transcripción de factores tales como los factores respiratorios nucleares 1 y 2 (NRF-1 y -2) que regulan el aumento de la producción nuclear de proteínas mitocondriales y posterior expresión de factores de transcripción como TFAM (factor de transcripción A para la mitocondria) que estimula la transcripción del ADN mitocondrial(Nisoli E, Clementi E, Paolucci C, 2003), y en conjunto permiten la reparación o generación de nuevas mitocondrias (Figura 2).

La expresión de PGC-1α varía en respuesta a muchos estímulos, por ejemplo: fisiológicos (ejercicio), patológicos (hipoxia) y hormonales (piruvato, ácidos grasos libres, glucocorticoides, estrógenos y óxido nítrico endógeno).

En etapas iniciales de sepsis existe una correlación interesante de biogénesis activa, tanto en estudios clínicos de biopsias de musculo esquelético de pacientes humanos, así como, en modelos murinos experimentales en células renales, producto de una activación de la expresión de ADNmt. Además, el análisis retrospectivo de pacientes sépticos indicó una expresión elevada de PGC-1α en sobrevivientes junto con un mayor nivel de ATP en el músculo en comparación con aquellos con resultados fatales.

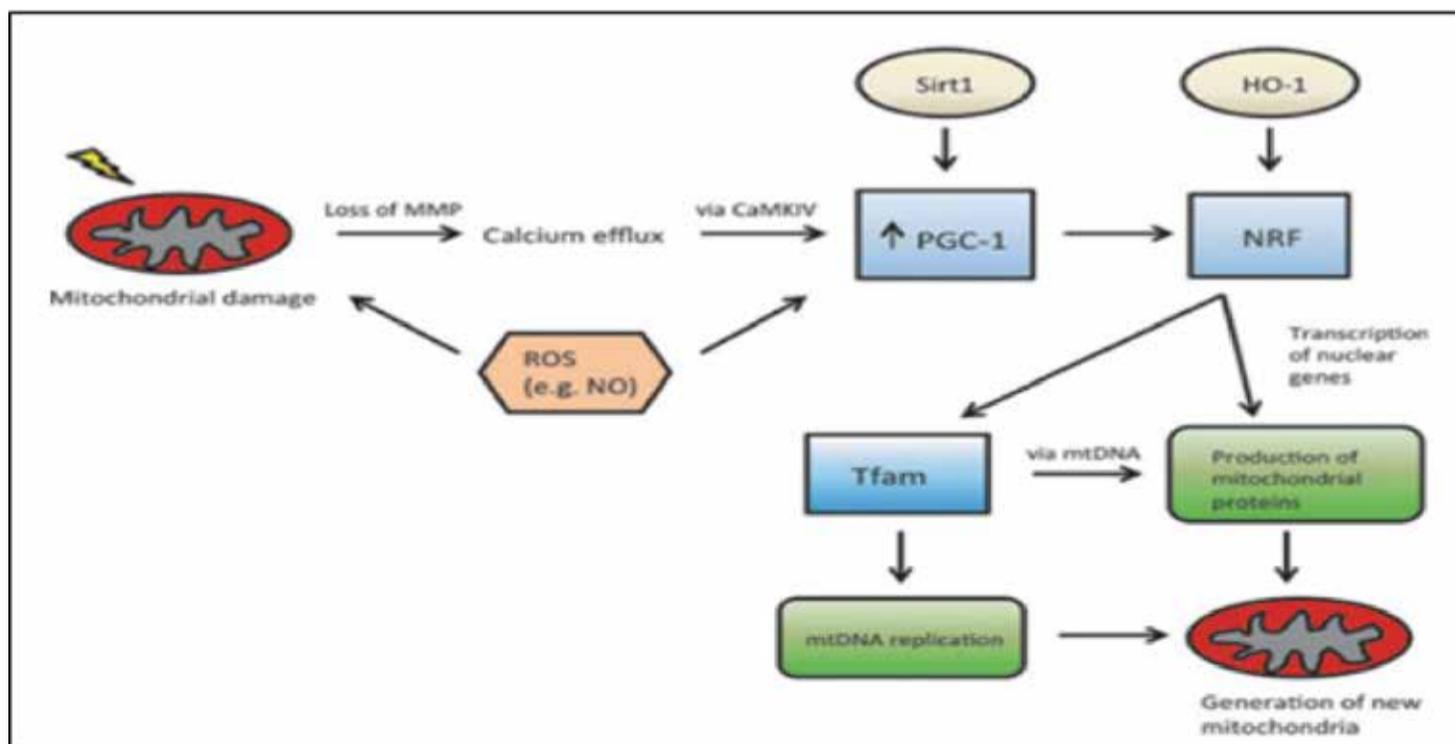


Figura 2. Anthony J. Lewis. Biogénesis mitocondrial

Bioenergética celular en la sepsis.

Disponibilidad de Oxígeno

Aunque en el pasado se ha propuesto que hay disminución del suministro de oxígeno y/o de los sustratos metabólicos, considerados estos como factores limitantes de la velocidad en la producción de energía, este no parece ser el caso en pacientes sépticos, porque las células no sufren falta de suministro de oxígeno a nivel tisular (Leverve XM., 2007).

Estudios de (Fink, 2002). Indican que el suministro de oxígeno no es el problema en la sepsis, el problema radica en la capacidad de la mitocondria para utilizar el oxígeno, acuñado como “hipoxia citopática”. Este proceso normalmente no está presente en las primeras etapas de la sepsis y tiende a aparecer después en la fase tardía (incoherencia hemodinámica), esto podría explicar algunos de los beneficios terapéuticos observados en la “terapia temprana dirigida por objetivos”, en donde existe coherencia hemodinámica.

Consumo de oxígeno.

En pacientes sépticos ya reanimados, aun cuando la disponibilidad de oxígeno (DO₂) es normal o incrementada, puede haber disoxia tisular; es decir alteración funcional del consumo de oxígeno (VO₂) a nivel celular. Durante este proceso existe disminución de la actividad de subproteínas respiratorias y del complejo respiratorio I y IV, que conlleva a la reducción de niveles de ATP, a esto le llamamos mecanismo bioenergético hipometabólico.

El mecanismo molecular causante de esta baja regulación puede ser:

1. Aumento significativo en el óxido nítrico (NO), mediado en parte por el incremento de la actividad de la enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). Estas grandes cantidades de NO pueden reaccionar con el superóxido generando peroxinitrito, una “especie reactiva de nitrógeno” (RNS); siendo capaz de inhibir de forma persistente las sub unidades proteicas I y IV del complejo respiratorio mitocondrial.
2. Inhibición del citocromo C oxidasa (CCO), o liberación al citoplasma con la subsecuente activación de las caspasas y muerte celular.

Estado bioenergético hipometabólico.

La falla orgánica es la causa principal de mortalidad en el paciente séptico y esta se incrementa a medida que aumentan el número de órganos que fallan (Martin GS, Mannino DM, Eaton S, 2003), de no haber una pronta recuperación es un factor de riesgo para desarrollar “estado inflamatorio persistente” (Guirgis FW, Khadpe JD, Kuntz GM, 2014). La fisiopatología de la disfunción orgánica es multifactorial, sin embargo, estudios histológicos demuestran que las alteraciones celulares podrían ser más funcionales que estructurales, en este escenario nace la teoría hipometabólico (Carre JE, 2008; Deutschman CS, 2014).

Recordemos que la sepsis se caracteriza por un estado inicial hipermetabólico, que genera mayor respiración mitocondrial, producción de ATP y activación endocrina. Sin embargo, un estado

hipometabólico eventualmente sobreviene en fases más tardías, que se manifiesta con disminución de la respiración mitocondrial, baja en la producción de ATP y activación de vías endocrinas paralelas encaminadas a esta supresión de la producción de energía, así como a la resistencia en receptores (Singer M, 1999). (Carre JE, 2008; Singer, 2007) propuso la teoría hipometabólica en sepsis, que clínicamente se correlaciona con falla orgánica, en la que las células en estados de estrés excesivo entran en una “hibernación”, como mecanismo de protección para una posterior recuperación celular. Esta hibernación se basa en proteger a la célula del agotamiento de suministros de ATP. Sin embargo, un estado hipometabólico prolongado podría generar disfunción orgánica persistente y a su vez mayor mortalidad, el detalle de las vías moleculares de estos mecanismos es aún desconocido.

ADN mitocondrial

ADNmt es una molécula circular de 16,569 pb que codifica 37 genes en humanos (Shadel GS, 1997). Es esencial ya que codifica varias proteínas clave del sistema de fosforilación oxidativa (Nunnari J, 2012).

Sin embargo la importancia del ADNmt se extiende más allá de la codificación de proteínas para la cadena respiratoria, ya que está involucrado por ejemplo en funciones inmunológicas en donde el ADNmt, puede ingresar a compartimentos celulares o extracelulares, y posteriormente puede desencadenar o promover respuestas inmunitarias al ser reconocidos como DAMPs (West AP, 2017). Los mecanismos involucrados con este mecanismo pueden ser:

1. Permeabilidad de la membrana mitocondrial. - permite la translocación del ADNmt de la mitocondria al citosol donde puede ser reconocido por macrófagos, y activar o potenciar la respuesta inflamatoria y así generar especies reactivas de oxígeno ROS, que perpetúan la inflamación desregulada. (Patrushev M, Kasymov V, Patrusheva V, Ushakova T, Gogvadze V, 2004)
2. Desestabilización del empaquetamiento. - el ADNmt se empaqueta y se estabiliza mediante la unión al factor de transcripción A mitocondrial (TFAM) dentro de la membrana interna mitocondrial. La deficiencia de TFAM causa un empaquetamiento aberrante de ADNmt que promueve el escape del ADNmt en el citosol. (West AP, Khoury-Hanold W, Staron M, Tal MC, Pineda CM, Lang SM, 2015)
3. Necroptosis, necrosis programada. La evidencia que apoya esta teoría se deriva de un estudio en ratones donde se demostró que las transfusiones de sangre aumentan los niveles de ADNmt extracelular por inducción de necroptosis de células endoteliales (Mangalmurti N, DQ, Hotz M, Siegel DL, Sondheimer N, 2016). Sin embargo, sigue sin estar claro si otros tipos de muerte celular también pueden promover la liberación de ADNmt.

ADNmt como DAMP.

La teoría endosimbiótica de las mitocondrias, indica que el ADNmt también puede ser reconocido por TLR9 y desencadenar una respuesta inmune innata mediante la activación de la vía (TLR-9)/NF-KB o por vía inflamósoma NALP3, con la subsecuente activación de citoquinas inflamatorias IL-6 y TNF- α , IL-1 β , y IL-18 (Figuran 3). Una investigación reciente sobre la relación entre TLR9 y ADNmt en pacientes críticamente enfermos encontró que el ADNmt está significativamente asociado con mayor mortalidad en pacientes con alta expresión intracelular de TLR9 [HR, 2.3; IC del 95%, 1.1–4.8;

Rol de la mitocondria en la Sepsis

Revisión de la literatura y enfoque traslacional

$p = 0,025$) (Krychtiuk KA, Ruhittel S, Hohensinner PJ, Koller L, Kaun C, Lenz M, 2015). Otro mecanismo importante por el cual el ADNmt en el citosol desencadena una respuesta inmune es a través de la interacción con inflamasomas con la liberación de citoquinas inflamatorias como

IL 18 relacionado con mayor severidad y mortalidad en pacientes críticos (Nakahira K, Kyung SY, Rogers AJ, Gazourian L, Youn S, Massaro AF, 2013).

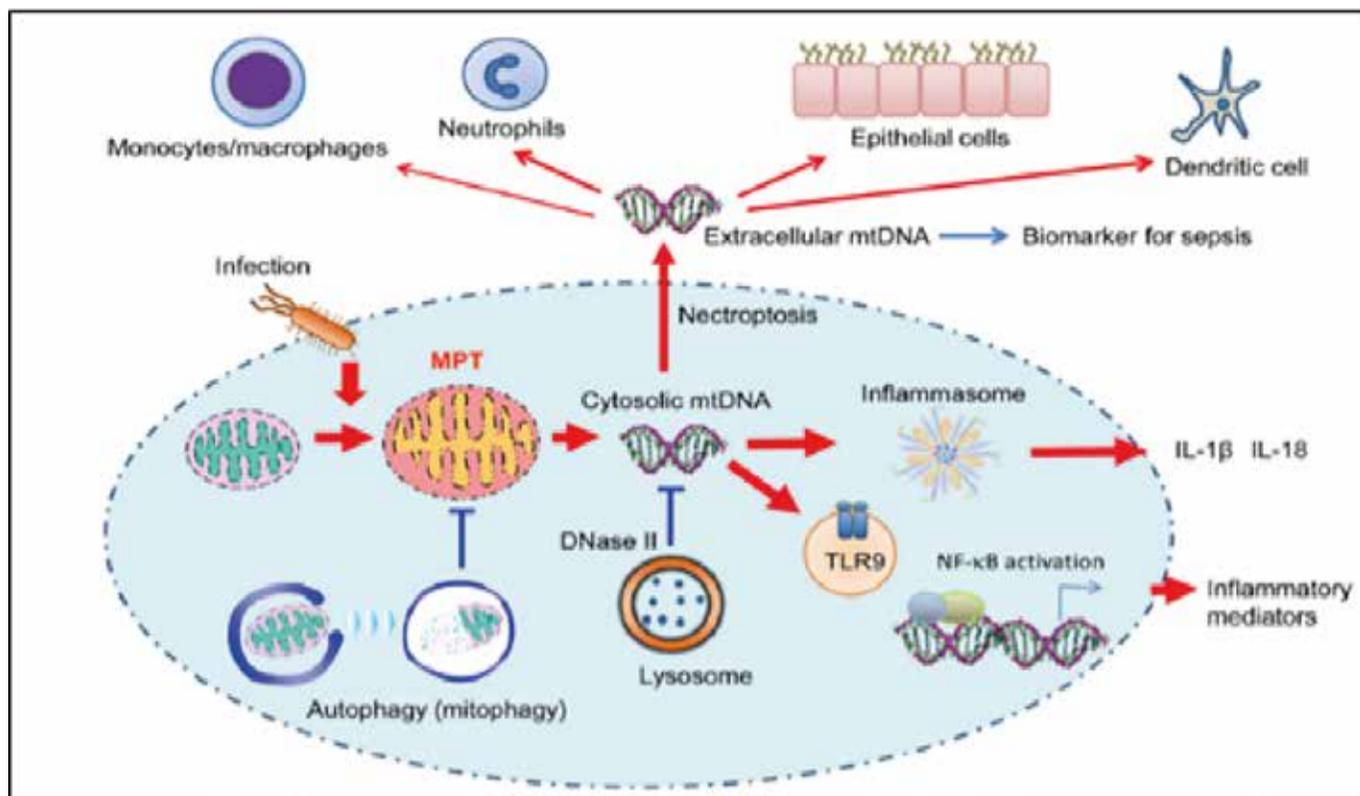


Figura 3. ADNmt como DAMP (John Harrington1, Augustine M.K. Choi1, s. f.)

Eliminación y degradación del ADNmt: dados los roles potenciales del ADNmt en la inflamación, también es importante que existan mecanismos para regular o eliminar el exceso de ADNmt. Una vez que el ADNmt se traslada al citosol, este es degradado principalmente por la DNA asa II (Oka T, Hikoso S, Yamaguchi O, Taneike M, Takeda T, Tamai T, 2012), adicionalmente se ha encontrado DNA mitocondrial en orina por lo que sugiere que el riñón también desempeña un papel en su depuración (Whitaker RM, Stallons LJ, Kneff JE, Alge JL, Harmon JL, Rahn JJ, 2015). Los mecanismos moleculares de eliminación y degradación aún son desconocidos en pacientes sépticos.

ADNmt en el paciente críticamente enfermo.

Dado que el ADNmt es un DAMP hay un creciente interés de su utilidad como predictor de severidad, y mortalidad. Nakahira et al, en una de las primeras publicaciones, enrolo 200 pacientes críticamente enfermos, encontrando que el ADNmt se relaciona de forma estadísticamente significativa con mortalidad a los 28 días en relación a los sobrevivientes, (median 9,504 copias/uL versus 1,927 copias/uL, $p = 2 \times 10^{-8}$) (Collins LV, Hajizadeh S, Holme E, Jonsson IM, 2004). Este resultado fue replicado en una población de 243 pacientes críticamente enfermos con SDRA, además mencionan que 3,200 copias/uL, podría discriminar entre pacientes quienes tienen alto riesgo de mortalidad con un área bajo la curva de 0.76 to 0.83.

En relación a la población de pacientes sépticos, Schäfer et al, tomó una muestra sanguínea a 165 pacientes en las primeras 24 horas de diagnóstico de sepsis severa, encontrando que hay niveles altos de ADNmt en pacientes sépticos versus controles sanos, y además se relaciona con mayor mortalidad a los 28 días (D-Loop, $1.6 \text{fg/uL} \pm 3.6$ vs. $0.4 \text{fg/uL} \pm 1.2$; $p = 0.003$) (Schafer ST, Franken L, Adamzik M, Schumak

B, Scherag A, Engler A, 2016). Timmermans et al. además demostró correlación de ADNn, ADNmt con marcadores inflamatorios (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, and IL-1RA) (Timmermans K, Kox M, Scheffer GJ, 2016).

John S. Harrington, et al. realizaron una reciente revisión sistemática de ensayos clínicos para determinar si el ADNmt es un predictor de mortalidad en el paciente crítico, encontraron 16 estudios que establecen esta relación; de los cuales 11 estudios reportaron asociación con mortalidad estadísticamente significativa, con un área bajo la curva de 0.61 a 0.95 como predictor de mortalidad (John S. Harrington, MD, 2019) (Figura 4).

Sin embargo, los autores concluyen, que hay un creciente interés sobre la utilidad del ADNmt como predictor de mortalidad, los estudios incluidos en esta revisión son pequeños, cohortes de validación y utilizan diferentes protocolos para la medición del ADNmt. Una estandarización en la medición y ensayos largos prospectivos multicéntrico podrían definir la verdadera utilidad clínica como predictor de mortalidad.

Oxidantes y antioxidantes

El término antioxidante se refiere a una sustancia que dona electrones, mientras que un oxidante es una sustancia que acepta electrones (R. Kohen and A. Nyska, 2002).

Siempre debemos tener en mente que las reacciones químicas de reducción juegan un papel clave en los mecanismos bioquímicos imperativos para la función celular como señalización celular (J. Zhang, X. Wang, 2016), en la defensa contra infecciones bacterianas mediante la generación de radicales libres (N. R. Webster and J. F. Nunn, 1988), la regulación del tono vascular, reacciones de adhesión celular y como sensor para la concentración de oxígeno (Droge, 2002).

Es decir, los oxidantes, en pequeñas concentraciones son parte de la orquesta de homeostasis celular. Para la protección de esta homeostasis hay varias enzimas y moléculas que en conjunto forma el sistema de defensa antioxidante.

dos estudios observacionales prospectivos (C. C. Chuang, S. C. Shiesh, 2006; M. Karapetsa, M. Pitsika, N. Goutzourelas, D. Stagos, A. Tousia Becker, 2013), como marcador utilizaron la medición de glutatión.

Las respuestas inflamatorias iniciadas por el estrés oxidativo aplicados a la mitocondria en la sepsis se producen a través de los siguientes mecanismos (Figura 5):

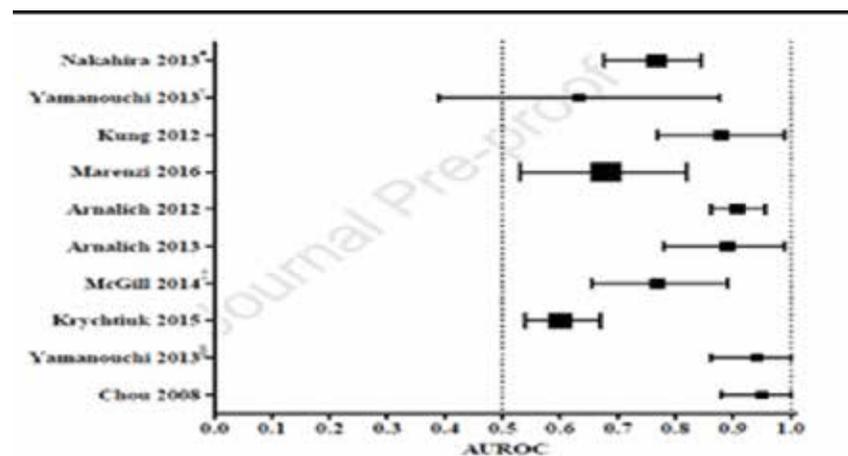


Figura 4. (John Harrington¹, Augustine M.K. Choi¹, s. f.). Área bajo la curva del ADNmt como predictor de mortalidad en el paciente crítico.

Las principales enzimas antioxidantes son (i) glutatión peroxidasa (GPx) que cataliza la conversión de H₂O₂ en agua, (ii) superóxido dismutasa (SOD) que convierte O₂⁻ en O₂ o en H₂O₂ menos reactiva, y (iii) catalasa (CAT) que también cataliza la descomposición del H₂O₂.

También hay otras sustancias de bajo peso molecular como el ácido ascórbico (AA), el glutatión (GSH) y el α-tocoferol.

Entre estos, GSH es uno de los antioxidantes más importantes para las células, ya que se puede encontrar en todos los compartimentos celulares. GSH puede actuar como cofactor para varias enzimas, ayudar en la reparación del ADN, eliminar HO, H₂O₂, peróxidos de lípidos. Regenerar otros antioxidantes como AA y tocoferoles. La forma oxidada del glutatión (GSH/GSSG glutatión disulfide,) es un buen marcador de stress oxidativo.

Hay varios procesos envueltos en la producción de moléculas oxidantes, por ejemplo, en la sepsis el sistema inmune innato a través de células como: los macrófagos y neutrófilos en etapas tempranas son los principales productores de especies reactivas de oxígeno como: (O₂⁻) anión superóxido, (H₂O₂) peróxido de hidrogeno y (OH) radical hidroxilo y también especies reactivas de nitrógeno como él (NO) óxido nítrico y el (ONOO⁻) peroxinitrito.

Estrés oxidativo.

El problema es el desequilibrio de antioxidantes – oxidantes llamado estrés oxidativo mecanismo que se ve en situaciones de alto estrés, este desbalance entre la defensa antioxidante y la generación al alza de los mismos, conduce a una mayor concentración de oxidantes, generando un mecanismo de lesión para muchos procesos enzimáticos como modificaciones en proteínas, ácidos nucleicos y lípidos que contribuyen a la injuria celular y la lesión endotelial; de varias enfermedades entre ellas la sepsis. En los últimos 10 a 15 años, ha habido una gran cantidad de estudios que relacionan mayor cantidad de sustancias reactivas y menor cantidad de antioxidantes en pacientes sépticos (H. F. Goode, H. C. Cowley, B. E. Walker, P. D. Howdle, 1995; K. Takeda, Y. Shimada, M. Amano, T. Sakai, T. Okada, 1984).

El significado clínico del stress oxidativo en el paciente séptico ha sido demostrado en varios estudios, Cowley et al encontró que los sobrevivientes tienen un potencial antioxidante alto, y viceversa la deficiencia de antioxidantes se correlacionan con mortalidad en

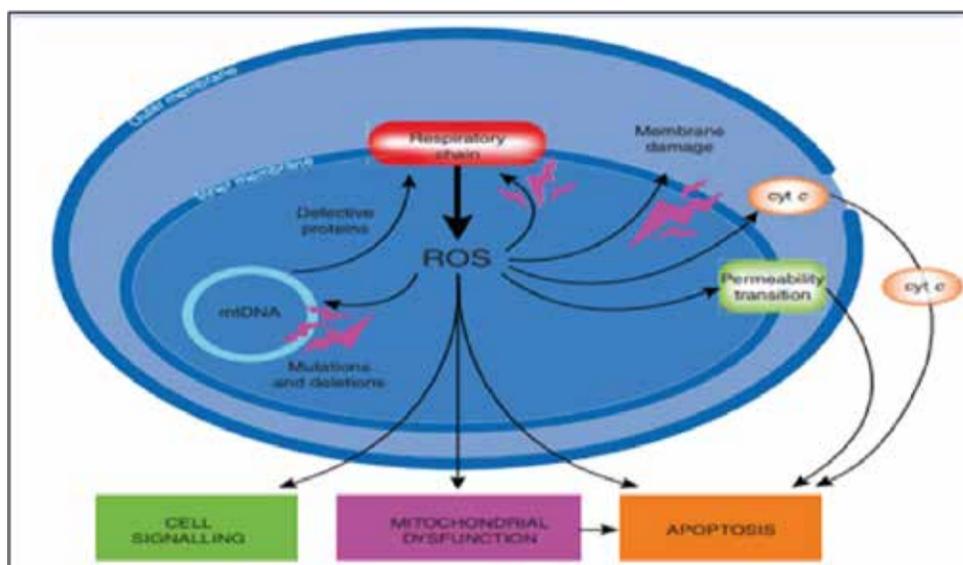


Figura 5. (Galley*, s. f.). Producción de ROS a nivel mitocondrial.

1. Lesión en el ADNmt con la subsecuente mutación, o déficit de proteínas de la cadena respiratoria
2. Inactivación de proteínas de la cadena respiratoria, NO inactiva el complejo respiratorio I y IV
3. Lesión de la membrana interna, generando permeabilidad de membrana salida de citocromo C que gatilla la apoptosis
4. Activación de vías de transcripción pro inflamatorias como la vía NK k beta

Las especies reactivas de oxígeno (ROS)

Se generan a lo largo de la cadena respiratoria mitocondrial como subproductos de la reducción incompleta de electrones cuando el aceptor final de electrones O₂ no forma H₂O. Del 1 al 2 % del O₂ corporal total que llega a la cadena respiratoria termina en radicales libres, cantidades mayores podrían generar lesión mitocondrial.

Las especies reactivas de nitrógeno (RNS)

Además de producir ROS, la cadena respiratoria mitocondrial puede producir otros subproductos llamados especies reactivas de nitrógeno, (RNS) como el radical óxido nítrico (NO) y el peroxinitrito (ONOO⁻), este último formado de la reacción del óxido nítrico y el anión superóxido, se cree que el peroxinitrito explica la mayoría de las acciones citotóxicas del óxido nítrico. Además, la producción de novo del óxido nítrico en la sepsis esta incrementada por la estimulación de la enzima óxido nítrico sintetasa inducible.

Como ejemplos de lesión mitocondrial por radicales libres podemos citar:

1. La peroxidación de la cardiolipina lipídica mitocondrial en la membrana mitocondrial interna, conduce, a la disociación del citocromo C y su liberación que actúa como gatillante para el inicio de la apoptosis, con la subsecuente reducción de la producción de ATP, y mayor producción de ROS (Droge, 2002; James AM, s. f.).

- Lesiones en el ADNmt generan mutaciones o deleciones y a su vez pérdida de transcripción de novo para la posterior síntesis de proteínas constitutivas de la cadena respiratoria, así como más generación de ROS, causando un círculo vicioso de lesión e inducción de más radicales libres que eventualmente pueden llevar a la muerte celular, fenómeno conocido como “catástrofe mitocondrial” o estrés oxidativo tóxico (*Whitaker RM, Stallons LJ, Kneff JE, Alge JL, Harmon JL, Rahn JJ, 2015*).
- Normalmente el interior de la membrana mitocondrial interna es impermeable, sin embargo, las mitocondrias al estar expuestas a estrés oxidativo pueden sufrir la llamada transición de la permeabilidad que resulta en la activación de la cascada de caspasas, a través del lanzamiento del citocromo c y el factor inductor de apoptosis, que en última instancia se traduce en apoptosis o muerte celular programada.

Medicina Traslacional “Terapias potenciales”.

Selenio. - es esencial en la formación de enzimas antioxidantes como el GPx (*S. J. Fairweather-Tait, Y. Bao, 2011*), sin embargo, aun con un contexto fisiológico adecuado, en un reciente metaanálisis de 21 RCT los investigadores concluyen que la suplementación parenteral en el paciente crítico no tiene ningún efecto en la mortalidad, días libres de ventilación mecánica, infecciones o días libres de ventilación mecánica (*W. Manzanares, M. Lemieux, G. Elke, P. L. Langlois, F. Bloos, 2016*).

Ácido Ascórbico o vitamina C. - es un antioxidante natural, pacientes con falla multiorgánica se correlacionan con bajos niveles de AA (*E. Borrelli, P. Roux-Lombard, 1996*), e incremento de peroxidación lipídica (*H. F. Galley, P. D. Howdle, B. E. Walker, 1997*), modelos animales han demostrado que su suplementación disminuye la hipotensión el edema y sobre todo mejoran la respuesta arteriolar y el flujo capilar (*K. P. Shen, Y. C. Lo, R. C. Yang, H. W. Liu, I. J. Chen, 2005*); Estudios en voluntarios sanos que fueron inducidos toxemia por E. coli demostraron que altas dosis de AA, corrigen la hiporreactividad (*J. Pleiner, F. Mittermayer, G. Schaller, C. Marsik, R. J. MacAllister, 2003*). Un análisis retrospectivo realizado por (*P. E. Marik, V. Khangoora, R. Rivera, M. H. Hooper, 2017*). Indica que el uso de tiamina, vitamina C e hidrocortisona se correlaciona con menor mortalidad y otros objetivos secundarios sin embargo estudios prospectivos y controlados son necesarios para sostener esta teoría.

N-Acetil Cisteína (NAC). - un potenciador de la acción del GSH, estudios en humanos han demostrado que la administración de NAC mejora el flujo sanguíneo a nivel hepático y esplénico (*N. Rank, C. Michel, 2000*), sin embargo otros estudios no han demostrado beneficio en la mortalidad ni en niveles de citoquinas inflamatorias (*S. Emet, D. Memis, 2004*). Los resultados conflictivos podrían estar en relación al número limitado de pacientes, ensayos randomizados largos son necesarios.

Antioxidantes de acción mitocondrial. - MitoQ (ubiquinona ligado al catión trifenilfosfonio), la habilidad de los cationes lipofílicos de acumularse en la mitocondria los hacen candidatos atractivos para estudios clínicos, en modelos animales de momento han dado resultados prometedores demostrando bajos niveles de marcadores bioquímicos de falla renal y hepática (*D. A. Lowes, B. M. Thottakam, N. R. Webster, M. P. Murphy, 2008*), otras sustancias también han sido conjugadas como la vitamina E (MitoVit E), resultados en humanos aún son desconocidos.

Inhibidores de NOS. - el rol crucial de NOS en la fisiopatología de la sepsis los hacen candidatos ideales para ensayos clínicos, el uso de inhibidores no selectivos de NOS en pacientes con choque

séptico fueron finalizados tempranamente por el incremento en la mortalidad (*A. Lopez, J. A. Lorente, 2004*). La inhibición de la eNOS podría explicar estos resultados. Lo que ha permitido plantear nuevas hipótesis como la inhibición selectiva de la iNOS, modelos animales han sugerido resultados alentadores (*C. J. King, S. Tytgat, R. L. Delude, 1999*).

Conclusiones.

Probablemente el incremento de radicales libres de oxígeno y nitrógeno originados del exceso de estrés oxidativo en el proceso inflamatorio en sepsis son el factor gatillante de las alteraciones mitocondriales histológicas (poros mitocondriales) y funcionales como; pérdida del potencial de membrana mitocondrial que ocasiona permeabilidad mitocondrial transitoria con fuga de material como: ADNmt, citocromo C, que a su vez, son potentes DAMPs que podrían perpetuar el estado inflamatorio e injuria tisular, así como, inhibir de forma persistente las sub unidades proteicas I y IV del complejo respiratorio mitocondrial con la subsecuente dificultad para el consumo de oxígeno.

Acorde a la evidencia disponible hasta el momento podemos decir que la mitofagia no prolongada en la sepsis protege a las células de la apoptosis, que es una fuente principal de estrés oxidativo.

La mitofagia y la biogénesis se activan para preservar la homeostasis energética mitocondrial dinámica, con el objeto de restablecer la energía y el metabolismo celular, y probablemente una recuperación celular posterior a la respuesta séptica.

El mecanismo exacto del estado hipometabólico observado, es todavía un tema de debate, pero puede implicar una combinación del deterioro de la fosforilación oxidativa, daño del ADNmt y consecuentemente menor transcripción de genes e incremento de vías de protección celular como la autofagia con el objetivo aparente de proteger a la célula en tiempos de carencia de ATP.

El ADNmt exógeno es un predictor de mortalidad en el paciente séptico, y en el críticamente enfermo, sin embargo, otros estudios son necesarios para confirmar estos hallazgos.

Con un contexto fisiopatológico prometedor varios ensayos clínicos (VITAMINALS) han querido intervenir en el estrés oxidativo con el uso de antioxidantes, sin embargo, sus resultados no han sido los esperados, probablemente una intervención directa con moléculas de acción a nivel mitocondrial podrían ser la respuesta (Mito Q, Mito Vit E), de momento es fundamental el reconocimiento precoz de la sepsis, tiempo de oro donde la coherencia hemodinámica permita una reanimación temprana óptima con el objetivo de equilibrar la disponibilidad y consumo de oxígeno a nivel celular.

Referencias:

- A. Lopez, J. A. Lorente, J. S. et al. (2004). “Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock,”. *Critical Care Medicine*, 32, no 1, 21–30.
- Andrew Rhodes, Gary Phillips, R. B. (s. f.). The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med*, (DOI [10.1007/s00134-015-3906-y](https://doi.org/10.1007/s00134-015-3906-y))

- Arulkumaran, N. et al. (2016). Mitochondrial function in sepsis. *Shock*, 45, 271–281.
- BOEKSTEGERS P, WEIDENHÖFER S, KAPSNER T, W. K. (1994). Skeletal muscle partial pressure of oxygen in patients with sepsis. *Crit Care Med*, 22, 640–650.
- C. C. Chuang, S. C. Shieh, C. H. C. et al. (2006). “Serum total antioxidant capacity reflects severity of illness in patients with severe sepsis.” *Critical Care*, 10, no 1, article R36.
- C. J. King, S. Tytgat, R. L. Delude, and M. P. F. (1999). “Ileal mucosal oxygen consumption is decreased in endotoxemic rats but is restored toward normal by treatment with aminoguanidine.” *Critical Care Medicine*, 27, no 11, 2518–2524.
- Carre JE, S. M. (2008). Cellular energetic metabolism in sepsis: The need for a systems approach. *Biochim Biophys Acta*, 1777, 763–771.
- Chelazzi, C., Villa, G., Mancinelli, P., De Gaudio, A. R. & Ademeri, C. (2015). Glycocalyx and sepsis- induced alterations in vascular permeability. *Crit. Care*, 19, 26.
- Collins LV, Hajizadeh S, Holme E, Jonsson IM, T. A. (2004). Endogenously oxidized mitochondrial DNA induces in vivo and in vitro inflammatory responses. *Journal of leukocyte biology.*, 75(6)(Epub 2004/02/26. [PubMed: 14982943]), 995–1000.
- Czabotar, P. E., Lessene, G., Strasser, A. & Adams, J. M. (2014). Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 15, 49–63.
- D. A. Lowes, B. M. Thottakam, N. R. Webster, M. P. Murphy, and H. F. G. (2008). “The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ protects against organ damage in a lipopolysaccharide-peptidoglycan model of sepsis.” *Free Radical Biology and Medicine*, 45, no 11, 1559–1565.
- De Backer, D., Orbegozo, C. D., Donadello, K. & Vincent, J. L. (2014). Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence*, 5, 73–79.
- De Backer, D. et al. (2013). Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit. Care Med.*, 41, 791–799.
- Deutschman CS, T. K. (2014). Sepsis: Current dogma and new perspectives. *Immunity*, 40, 463–475.
- Droge, W. (2002). “Free radicals in the physiological control of cell function”. *Physiological Reviews*, 82, no 1, 47–95.
- E. Borrelli, P. Roux-Lombard, G. E. G. et al. (1996). “Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk.” *Critical Care Medicine*, 24, no 3, 392–397.
- Ermak G, D. K. (2002). Calcium and oxidative stress: From cell signaling to cell death. *Mol Immunol*, 38, 713–721.
- Fink, M. (2002). Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. *Crit Care*, 6, 491–499.
- Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. (2016). Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*, 193, 259–72.
- Galley*, H. F. (s. f.). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *British Journal of Anaesthesia*, (doi:10.1093/bja/aer093), 1 of 8.
- GNAIGER, E. (2014). Mitochondrial Pathways and Respiratory Control: An Introduction to OXPHOS Analysis. *Mitochondrial Physiology Network* 19.12. OROBOROS INSTRUMENTS Corp, Innsbruck, Austria.
- Gomez, H., Kellum, J. A. & Ronco, C. (2017). Metabolic reprogramming and tolerance during sepsis- induced AKI. *Nat. Rev. Nephrol.*, 13, 143–151.
- Guirgis FW, Khadpe JD, Kuntz GM, et al. (2014). Persistent organ dysfunction after severe sepsis: A systematic review. *J Crit Care*, 29, 320–326.
- H. F. Galley, P. D. Howdle, B. E. Walker, and N. R. W. (1997). “The effects of intravenous antioxidants in patients with septic shock.” *Free Radical Biology and Medicine*, 23, no 5, 768–774.
- H. F. Goode, H. C. Cowley, B. E. Walker, P. D. Howdle, and N. R. W. (1995). “Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction.” *Critical Care Medicine*, 23, no 4, 646–651.
- Haak, B. W. & Wiersinga, W. J. (2017). The role of the gut microbiota in sepsis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, 2, 135–143.
- Haden DW, Suliman HB, Carraway MS, et al. (2007). Mitochondrial biogenesis restores oxidative metabolism during *Staphylococcus aureus* sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 176, 768–777.
- Hammerling BC, G. A. M. (2014). Mitochondrial quality control in the myocardium: Cooperation between protein degradation and mitophagy. *J Mol Cell Cardiol*, 75, 122–130.
- Hotchkiss, R. S. et al. (2016). Sepsis and septic shock. *Nat. Rev. Dis. Primers.*, 2, 16045.
- J. Pleiner, F. Mittermayer, G. Schaller, C. Marsik, R. J. MacAllister, and M. W. (2003). “Inflammation-induced vasoconstrictor hyporeactivity is caused by oxidative stress.” *Journal of the American College of Cardiology*, 42, no 9, 1656–1662.
- J. Zhang, X. Wang, V. V. et al. (2016). “ROS and ROS-mediated cellular signaling.” *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, (Article ID 4350965), 18.
- James AM, M. M. (s. f.). How mitochondrial damage affects cell function. *J Biomed Sci*, 9, 475–87.
- John Harrington¹, Augustine M.K. Choi¹, and K. N. (s. f.). Mitochondrial DNA in Sepsis *Curr Opin. Crit Care.*, 23(4)(doi:10.1097/MCC.0000000000000427), 284–290.
- John S. Harrington, MD; J.-W. H. (2019). Circulating Mitochondrial DNA as Predictor of Mortality in Critically Ill Patients: A Systematic Review of Clinical Studies. *CHEST*, 156(DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.07.014>), 1120–1136.
- K. P. Shen, Y. C. Lo, R. C. Yang, H. W. Liu, I. J. Chen, and B. N. W. (2005). “Antioxidant eugenosedin-A protects against lipopolysaccharide-induced hypotension, hyperglycaemia and cytokine immunoreactivity in rats and mice.” *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 57, no. 1, pp. 117–125, 2005. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 57, no 1, 117–125.
- K. Takeda, Y. Shimada, M. Amano, T. Sakai, T. Okada, and I. Y. (1984). “Plasma lipid peroxides and alpha-tocopherol in critically ill patients.” *Critical Care Medicine*, 12, n, 957–959.
- Krychtiuk KA, Ruhittel S, Hohensinner PJ, Koller L, Kaun C, Lenz M, et al. (2015). Mitochondrial DNA and Toll-Like Receptor-9 Are Associated With Mortality in Critically Ill Patients. *Critical care medicine.*, 43(12)(Epub 2015/10/09 [PubMed: 26448617]), 2633–41.
- Kubli DA, G. A. (2012). Mitochondria and mitophagy: The yin and yang of cell death control. *Circ Res*, 111, 1208–1221.
- Leverve XM. (2007). Mitochondrial function and substrate availability. *Crit Care Med*, 35, S454–S460.
- M. Karapetsa, M. Pitsika, N. Goutzourelas, D. Stagos, A. Tousia Becker, and E. Z. (2013). “Oxidative status in ICU patients with septic shock.” *Food and Chemical Toxicology*, 61, 106–111.
- M. KOHOUTOVÁ¹, J. DEJMEK², Z. TŮMA², J. K. (2018). Variability of Mitochondria Respiration in Relation to Sepsis-Induced Multiple Organ Dysfunction *Physiol. Res.* 67 (Suppl. 4), S577–S592.
- M. Singer, C. S. Deutschman, C. W. S. et al. (2016). “The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3).” *The Journal of the American Medical Association*, 315, 801–810.
- Ma, K. C., Schenck, E. J., Pabon, M. A. & Choi, A. M. K. (2017). The role of danger signals in the pathogenesis and perpetuation of critical illness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 197, 300–309.
- MAEDA Y, C. J. (2013). Control of cell differentiation by mitochondria, typically evidenced in dictyostelium development. *Biomolecules*, 3, 943–966.
- Mangalmurti N, DQ, Hotz M, Siegel DL, Sondheimer N, M. N. (2016). Mitochondrial Dna Released Following Necroptosis Accumulates On Rbcs. *American journal of respiratory and critical care medicine.*, 193(A4309).
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, M. M. (2003). The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, 348, 1546–1554.
- N. R. Webster and J. F. Nunn. (1988). “Molecular structure of free radicals and their importance in biological reactions.” *British Journal of Anaesthesia*, 60, no 1, 98–108.
- N. Rank, C. Michel, C. H. et al. (2000). “N-Acetylcysteine increases liver blood flow and improves liver function in septic shock patients: results of a prospective, randomized, double-blind study.” *Critical Care Medicine*, 28, no 12, 3799–3807.
- Nakahira K, Kyung SY, Rogers AJ, Gazourian L, Youn S, Massaro AF, et al. (2013). Circulating mitochondrial DNA in patients in the ICU as a marker of mortality: derivation and validation. *PLoS medicine.*, 10(12)(Epub 2014/01/07. [PubMed: 24391478]), e1001577. discussion e.
- Nisoli E, Clementi E, Paolucci C, et al. (2003). Mitochondrial biogenesis in mammals: The role of endogenous nitric oxide. *Science*, 299, 896–899.
- Nunnari J, S. A. (2012). Mitochondria: in sickness and in health. *Cell.*, 148(6)(Epub 2012/03/20. [PubMed: 22424226]), 1145–59.

- Oka T, Hikoso S, Yamaguchi O, Taneike M, Takeda T, Tamai T, et al. (2012). Mitochondrial DNA that escapes from autophagy causes inflammation and heart failure. *Nature*, 485(7397)(Epub 2012/04/27. [PubMed: 22535248]), 251–5.
- Opal, S. M. & van der Poll, T. (2015). Endothelial barrier dysfunction in septic shock. *J. Intern. Med.*, 277, 277–293.
- P. E. Marik, V. Khangoora, R. Rivera, M. H. Hooper, and J. C. (2017). “Hydrocortisone, vitamin C and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study.”. *Chest*, 151, no 6, 1229–1238.
- Parzych KR, K. D. (2014). An overview of autophagy: Morphology, mechanism, and regulation. *Antioxid Redox Signal*, 20, 460–473.
- Patrushev M, Kasymov V, Patrusheva V, Ushakova T, Gogvadze V, G. A. (2004). Mitochondrial permeability transition triggers the release of mtDNA fragments. *Cellular and molecular life sciences: CMLS.*, 61(24)(Epub 2004/12/08. [PubMed: 15583871]), 3100–3.
- R. Kohen and A. Nyska. (2002). “Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification”. *Toxicologic Pathology*, 30, no 6, 620–650.
- R. S. Hotchkiss, P. E. Swanson, B. D. F. et al. (1999). Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction., *Critical Care Medicine*, 27, n, 1230–1251.,
- Rasbach KA, S. R. P. (2007). GC-1alpha over-- expression promotes recovery from mitochondrial dysfunction and cell injury. *Biochem Biophys Res Commun*, 355, 734–739.
- Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, F. S. (2017). Recognizing sepsis as a global health priority—a WHO resolution. *N Engl J Med*, 377, 414–17.
- S. Emet, D. Memis, and Z. P. (2004). “The influence of N-acetyl-L-cystein infusion on cytokine levels and gastric intramucosal pH during severe sepsis,”. *Critical Care*, 8, no 4, R172–R179.
- S. J. Fairweather-Tait, Y. Bao, M. R. B. et al. (2011). “Selenium in human health and disease,”. *Antioxidants & Redox Signaling*, 14, n, 1337–1383.
- Schafer ST, Franken L, Adamzik M, Schumak B, Scherag A, Engler A, et al. (2016). Mitochondrial DNA: An Endogenous Trigger for Immune Paralysis. *Anesthesiology.*, 124(4)(Epub 2016/01/26. [PubMed: 26808636]), 923–33.
- Shadel GS, C. D. (1997). Mitochondrial DNA maintenance in vertebrates. *Annual review of biochemistry.*, 66(Epub 1997/01/01), 409–35.
- Singer, M. (2007). Mitochondrial function in sepsis: Acute phase versus multiple organ failure. *Crit Care Med*, 35, S441–S448.30.
- Singer, M. (2014). The role of mitochondrial dysfunction in sepsis- induced multi-organ failure. *Virulence*, 5, 66–72.
- Singer, M. et al. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315, 801–810.
- Singer M, B. D. (1999). Mitochondrial dysfunction in sepsis. *Biochem Soc Symp*, 66, 149–166.
- Timmermans, K., Kox, M., Scheffer, G. J. & Pickkers, P. (2016). Danger in the intensive care unit: DAMPS in critically ill patients. *Shock*, 45, 108–116.
- Timmermans K, Kox M, Scheffer GJ, P. P. (2016). Plasma Nuclear and Mitochondrial DNA Levels, and Markers of Inflammation, Shock, and Organ Damage in Patients with Septic Shock. *Shock.*, 45(6)(Epub 2015/12/31. [PubMed: 26717107]), 607–12.
- van der Poll, T., van de Veerdonk, F. L., Scicluna, B. P. & Netea, M. G. (2017). The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat. Rev. Immunol.*, 17, 407–42.
- Vincent, J. L. & De Backer, D. (2013). Circulatory shock. *N. Engl. J. Med.*, 369, 1726–1734.
- W. Manzanares, M. Lemieux, G. Elke, P. L. Langlois, F. Bloos, and D. K. H. (2016). “High-dose intravenous selenium does not improve clinical outcomes in the critically ill: a systematic review and meta-analysis,”. *Critical Care*, 20, no 1, 356.
- West AP, Khoury-Hanold W, Staron M, Tal MC, Pineda CM, Lang SM, et al. (2015). Mitochondrial DNA stress primes the antiviral innate immune response. *Nature.*, 520(7548)(Epub 2015/02/03. [PubMed: 25642965]), 553–7.
- West AP, S. G. (2017). Mitochondrial DNA in innate immune responses and inflammatory pathology. *Nature reviews Immunology.*, (Epub 2017/04/11.).
- Whitaker RM, Stallons LJ, Kneff JE, Alge JL, Harmon JL, Rahn JJ, et al. (2015). Urinary mitochondrial DNA is a biomarker of mitochondrial disruption and renal dysfunction in acute kidney injury. *Kidney international.*, 88(6)(Epub 2015/08/20. [PubMed: 26287315]), 1336–44.