

Cirugía y Cirujanos

Volumen
Volume **70**

Número
Number **6**




Noviembre-Diciembre
November-December **2002**

Artículo:




Inflamación-endotelio-coagulación en sepsis. Conceptos actuales

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Academia Mexicana de Cirugía

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.medigraphic.com

Inflamación-endotelio-coagulación en sepsis. Conceptos actuales

Acad. Dr. Raúl Carrillo-Esper,* Dr. Jorge Alberto González-Salazar**

Resumen

Objetivo: revisar los conceptos actuales de la interrelación fisiopatológica entre infección, inflamación y coagulación que se presentan en la sepsis grave.

Material y métodos: se llevó a cabo una revisión en medline de los estudios recientes y relevantes en los que se discute la patogénesis de la sepsis grave.

Resultados: la sepsis grave es una de las principales causas de ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva y se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad. Las exotoxinas y endotoxinas bacterianas activan al sistema inmune, el cual sintetiza citocinas proinflamatorias como son el factor de necrosis tumoral y una serie de interleucinas, que desencadenan una reacción denominada respuesta inflamatoria sistémica que tiene como finalidad limitar y erradicar el proceso infeccioso. De no controlarse por la respuesta inflamatoria sistémica compensadora la amplificación de la respuesta inflamatoria lesiona el endotelio y activa la coagulación a través de la expresión del factor tisular, consumo de trombomodulina y disminución de los niveles de proteína C activada. Lo que evoluciona a trombosis microvascular, hipoxia e isquemia tisular y disfunción orgánica múltiple. La sepsis grave se caracteriza por una compleja interacción entre la infección, coagulación e inflamación que de no controlarse evoluciona a trombosis microvascular y disfunción orgánica múltiple.

Palabras clave: sepsis grave, proteína C activada, trombomodulina, trombina, trombosis microvascular, daño endotelial, respuesta inflamatoria sistémica.

Summary

Objective: To review actual concepts concerning the pathophysiologic interrelation between infection, inflammation, and coagulation in severe sepsis.

Material and methods: A summary of published medical literature from Medline search files and published reviews on severe sepsis pathogenesis.

Results: Severe sepsis is one of the main causes of patient entry into the Intensive Care Unit and is associated with high morbimortality. Bacterial exotoxins and endotoxins activate the immune system, producing proinflammatory cytokines such as tumoral necrosis factor and several types of interleukins, which result in systemic inflammatory response whose objectives are to control and eradicate the infection process. If this process is uncontrolled by the antiinflammatory compensatory systemic response, it culminates in endothelial damage and coagulopathy secondary to expression of tisular factor, thrombomodulin consumption, and decreased levels of activated protein C, resulting in microvascular thrombosis, tisular hypoxia, and multiple organic dysfunction. Severe sepsis is characterized by a complex interaction among infection, coagulation, and inflammation that when uncontrolled results in microvascular thrombosis and multiple organic dysfunction.

Key words: Severe sepsis, Activated protein C, Thrombomodulin, Thrombin, Microvascular thrombosis, Endothelial damage, Systemic inflammatory response.

* Jefe de Terapia Intensiva y Profr. de Postgrado de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

** Residente de Segundo Año de la Especialidad de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

Solicitud de sobretiros:

Acad. Dr. Raúl Carrillo-Esper
Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX.
Periférico Sur No. 4901. Col. Fuentes del Pedregal.
Tel: 01 (55) 56 45 16 84 Ext. 51155.
E-mail: seconcapcma@mail.medinet.net.mx

Recibido para publicación: 12-07-2002.

Aceptado para publicación: 30-09-2002.

La respuesta inflamatoria sistémica secundaria a infección se denomina sepsis, se caracteriza desde el punto de vista clínico por taquicardia, taquipnea, alteraciones en la regulación de la temperatura, disminución de la resistencia vascular sistémica, leucocitosis o leucopenia. Se define como grave cuando se asocia a hipotensión arterial, hipoperfusión tisular y/o mal funcionamiento orgánico. Es una de las principales causas de ingreso a las Unidades de Terapia Intensiva y a pesar de los avances terapéuticos logrados en los últimos años la mortalidad es de 30 al 50%. Su frecuencia está en aumento y en la actualidad tiene una incidencia de 2.8 pacientes por 100 ingresos hospitalarios. En los Estados Unidos se presentan 750,000 casos de sepsis grave anualmente, de los cuales 225,000 fallecen, con un costo de 16.7 billones de dólares⁽¹⁻⁴⁾.

Es secundaria a una compleja respuesta del huésped a la infección en la que interactúan el endotelio vascular, la respuesta inflamatoria y la coagulación, que de no revertir evoluciona a disfunción orgánica múltiple⁽⁵⁾.

En la fase inicial de la respuesta a la infección, la liberación de endotoxinas o exotoxinas por las bacterias induce activación de macrófagos, los que sintetizan y liberan citocinas proinflamatorias que inducen cambios a nivel endotelial y modifican el equilibrio procoagulante-anticoagulante, proceso que evoluciona a obstrucción y mal funcionamiento de la microcirculación con disfunción orgánica⁽⁶⁻⁸⁾.

El conocimiento de la estrecha relación que existe entre inflamación, endotelio y coagulación es fundamental para adecuar el manejo y predecir la evolución de los enfermos con sepsis, motivo por lo que se realiza esta revisión.

Respuesta inflamatoria

La respuesta inflamatoria en la infección es mediada por endotoxinas, activación del sistema inmune, leucotrienos, componentes del complemento y citocinas, las cuales son péptidos inmunorreguladores sintetizados y liberados por los macrófagos y que interactúan sobre receptores localizados en diferentes líneas celulares, principalmente a nivel de linfocitos, macrófagos, médula ósea y endotelio^(9,10).

La respuesta inflamatoria guarda un estrecho equilibrio que es mediado por citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Dentro de las citocinas proinflamatorias se encuentran: factor de necrosis tumoral alfa (FNT alfa), interleucina 1 (IL-1), interleucina 2 (IL-2), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) e interferón gamma. La respuesta proinflamatoria es antagonizada por la liberación de citocinas antiinflamatorias como son la interleucina 4 (IL-4), interleucina 10 (IL-10) y antagonistas de receptores de citocinas⁽¹¹⁾.

Las citocinas proinflamatorias tienen los siguientes efectos biológicos: síntesis de óxido nítrico, activación del factor nuclear Kappa Beta (FNKB), expresión del factor tisular (FT), modulación del gen de expresión de trombomodulina, activación de fibrinólisis, expresión de moléculas de adhesión endotelial, activación de polimorfonucleares, fiebre, síntesis de proteínas de fase aguda por el hígado, modificación del metabolismo intermedio, así como maduración y diferenciación de células B, T y megacariocitos. Este proceso condiciona el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que de no controlarse evoluciona a mal funcionamiento orgánico múltiple^(12,13).

De acuerdo a la intensidad del disparador inicial y de la relación entre la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria, el doctor Roger C Bone describió varias fases evolutivas de la respuesta inflamatoria sistémica:

- Respuesta inflamatoria local
- Respuesta inflamatoria sistémica controlada

- Respuesta inflamatoria sistémica no controlada
- Disonancia inmunológica
- Parálisis inmunológica

Para contrarrestar esta respuesta las citocinas antiinflamatorias inhiben la expresión de moléculas de adhesión, de factor tisular y los efectos vasculares mediados por óxido nítrico, leucotrienos y radicales libres de oxígeno, además de modular la función de linfocitos T, macrófagos y la síntesis de inmunoglobulinas y citocinas, lo que constituye el síndrome de respuesta antiinflamatoria compensadora (SRAC)^(14,15).

En la respuesta inflamatoria local y en la respuesta inflamatoria sistémica controlada, se llega al equilibrio inmunológico, pero cuando sale de control evoluciona a un desequilibrio en el cual predomina la respuesta inflamatoria (SIRS) o hay un bloqueo inmunológico grave que llevan al enfermo a la disfunción orgánica múltiple e infección no controlada, como se presenta en la disonancia inmune y parálisis inmunológica (Figura 1)⁽¹⁶⁻²²⁾.

Endotelio

El endotelio está constituido por células que recubren el interior de los vasos sanguíneos y conforman la interfase entre sangre y tejidos. La superficie total de esta población celular es de aproximadamente 1,000 m². Las células endoteliales no solamente funcionan como recubrimiento sino que tienen funciones biológicas fundamentales como son⁽²³⁾:

- Modulación de la coagulación
- Regulación del flujo microvascular
- Expresión de moléculas de adhesión
- Regulación de la migración de células a los tejidos
- Modulación del tono vascular

De las anteriores, la modulación de la coagulación es función fundamental del endotelio, que presenta una clara tendencia anticoagulante, la cual tiene como finalidad el mantener el flujo microvascular, que se realiza a través de los siguientes mecanismos:

1. Expresión de trombomodulina, la cual tiene como función la fijación de la trombina, así como el incremento de la afinidad de ésta a la proteína C. Una vez activada la proteína C por trombomodulina y unida a su cofactor (proteína S) inactiva catalíticamente a los factores V y VIII.
2. A través de proteoglicanos como el heparán sulfato que se encuentra en la superficie endotelial, se potencia la acción de inhibidores de coagulación como son la anti-trombina III (ATIII) y el inhibidor del factor tisular.
3. Síntesis y liberación del activador del factor tisular del plasminógeno.

4. Inhibición de la agregación plaquetaria mediada por prostaciclina y óxido nítrico.
5. Expresión de difosfatasa de adenosina la cual hidroliza el difosfato de adenosina que es un agonista plaquetario.
6. En condiciones fisiológicas no expresa en su superficie moléculas de adhesión.
7. Regulación del tono arteriolar y del flujo de la microcirculación a través de la producción de óxido nítrico y prostaciclina.

La activación de las células endoteliales es fundamental en la patogénesis de la sepsis ya que una vez que son activadas por endotoxinas y/o citocinas, amplifican la respuesta inflamatoria, el movimiento celular (polimorfonucleares, macrófagos) y la expresión de receptores de proteasa, los cuales son activados por factor VIIIa, IXa y trombina. Una

vez activados inducen la síntesis en las células endoteliales de citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión^(24,25).

Asociado a este proceso, las células endoteliales pierden trombomodulina y heparán sulfato. Hay incremento en la síntesis del FT, el cual impide la activación de la proteína C, el inhibidor del factor tisular y la ATIII, que asociado con la activación de la vía extrínseca por la expresión del factor tisular, modifica el equilibrio procoagulante/anticoagulante con franco predominio procoagulante. Esta respuesta fisiopatológica modifica de manera significativa la microcirculación. Las células endoteliales una vez activadas amplifican la respuesta inflamatoria, y se inicia un círculo vicioso de inflamación, apoptosis, consumo de proteína C, activación, disfunción y lesión endotelial, que evoluciona a trombosis microvascular y disfunción orgánica múltiple (Figura 2)⁽²⁶⁻³²⁾.

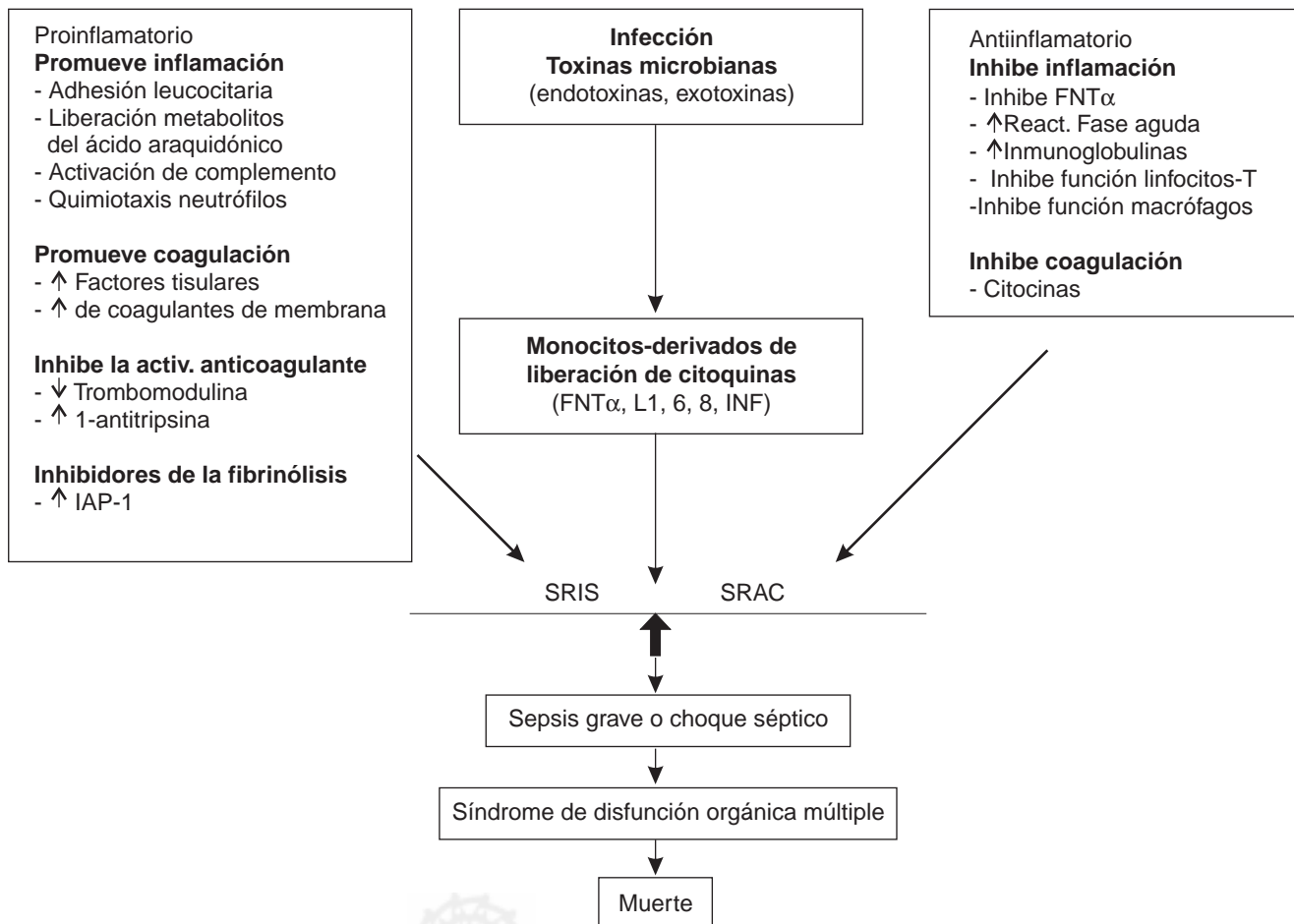


Figura 1. Relación entre síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y síndrome de respuesta antiinflamatoria compensadora en sepsis grave.

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. SRAC: Síndrome de respuesta antiinflamatoria compensadora. FNT: Factor de necrosis tumoral. IL: Interleucina INF: Interferón. IAP-1: Inhibidor del activador del plasminógeno.

Durante la activación de células endoteliales se producen micropartículas de fosfolípidos, que se caracterizan por ser pequeñas estructuras vesiculares que transportan fosfatidilserina a la superficie externa de la célula endotelial y que sirven de anclaje a los factores de coagulación dependientes de la vitamina K. Estas micropartículas procoagulantes amplifican la vía extrínseca de la coagulación a través del factor tisular y favorecen la adhesión y agregación plaquetaria, además de dañar irreversiblemente a la célula endotelial al ser mediadoras de apoptosis⁽³³⁻³⁶⁾.

La fibrinólisis se activa en fases iniciales del daño endotelial, lo que incrementa los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno, lo que inhibe la fibrinólisis y trae como consecuencia que se acentúe más el desequilibrio procoagulante/anticoagulante⁽³⁷⁻⁴⁰⁾.

Una vez que se inicia la infección/inflamación/coagulopatía/mal funcionamiento endotelial, las células endoteliales, al estimularse, expresan en su superficie moléculas de adhesión, dentro de las que destacan: P-selectina, E-selectina, molécula de adhesión intracelular y molécula de adhesión vascular-1. Los leucocitos interactúan con la célula endotelial y se inicia el proceso de marginación, adhesión, rolamiento y trans migración, que tiene como finalidad la protección tisular, pero se torna nocivo dado que los polimorfonucleares activados liberan, enzimas proteolíticas y radicales libres de oxígeno que amplifican el daño tisular y endotelial (Figura 3)⁽⁴¹⁻⁴⁵⁾.

Además de la activación y mal funcionamiento de las células endoteliales durante la sepsis, el endotelio se lesiona, y se acentúa el mal funcionamiento microvascular y el daño tisular. Los mecanismos conocidos de daño endotelial están íntimamente relacionados al proceso inflamatorio y son:

1. Los polimorfonucleares activados se adhieren a las células endoteliales vía moléculas de adhesión, producen lesión celular a través de radicales libres y enzimas proteolíticas como la elastasa. Se ha demostrado en modelos experimentales que el FNT alfa, potencia la acción tóxica de los polimorfonucleares. Este mecanismo de daño es importante en el paciente con sepsis dado que productos de degranulación de neutrófilos como son la elastasa y la lactoferrina incrementan sus niveles en presencia de FNT alfa y están asociados a mal pronóstico⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾.
2. Las citocinas principalmente el FNT alfa y la IL-6 inducen apoptosis de las células endoteliales⁽⁵⁰⁾.
3. Linfocitos T citotóxicos y células naturales asesinas activadas por citocinas lesionan el endotelio vascular⁽⁵⁰⁾.
4. El mecanismo de isquemia-reperusión a través de sus mediadores como son: citocinas, complemento, neutrófilos y moléculas de adhesión, disminuyen los niveles de ATP de las células endoteliales e inducen apoptosis, además de amplificar la respuesta inflamatoria local⁽⁵¹⁻⁵³⁾.
5. La proteína C reactiva es un reactante de fase aguda estimulado por IL-6 y usando como cofactor a la fosfoli-

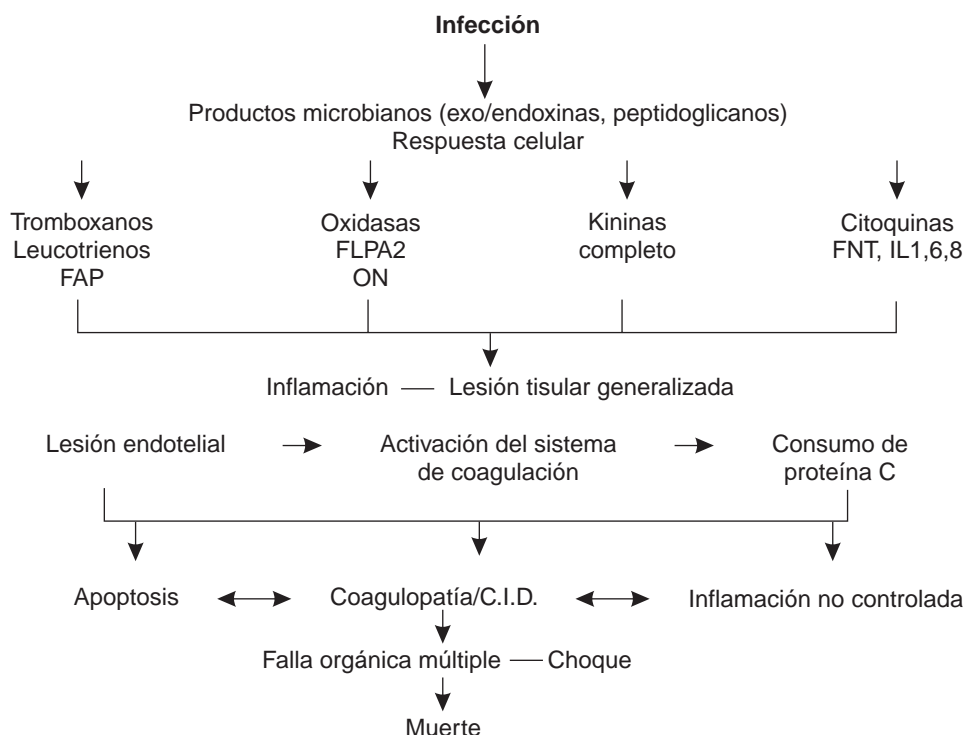


Figura 2. Interacción entre infección, inflamación, coagulación y daño endotelial en sepsis grave.

FLPA2: Fosfolipasa A2. FAP: Factor activador plaquetario. FNT: Factor de necrosis tumoral. IL: Interleucina. ON: Óxido nítrico.

pasa A2 que es una enzima secretada por el endotelio dañado, activa el complemento. Los productos del complemento activado a nivel endotelial amplifican la respuesta inflamatoria y estimulan la síntesis de factor tisular (Figura 4)⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾.

Coagulación

Corrigan y col., fueron los primeros en describir la asociación entre coagulopatía y choque séptico, a partir de esta publicación se amplió de manera importante el conocimiento de la relación entre infección, inflamación y hemostasia⁽⁵⁸⁾.

La respuesta inflamatoria que se presenta en sepsis altera el equilibrio procoagulante-anticoagulante y las propiedades profibrinolíticas y anticoagulantes del endotelio vascular a antifibrinolíticas y procoagulantes⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾.

La activación de la coagulación en sepsis grave es de etiología multifactorial y la inducción de la expresión del factor tisular a nivel endotelial por la endotoxina es fundamental. Una vez expresado el FT se activa la vía extrínseca de la coagulación que resulta en incremento en la producción de trombina (Figura 5)⁽⁶²⁾.

La trombina es una molécula de compleja actividad dado que además de su acción procoagulante tiene otras funciones como son:

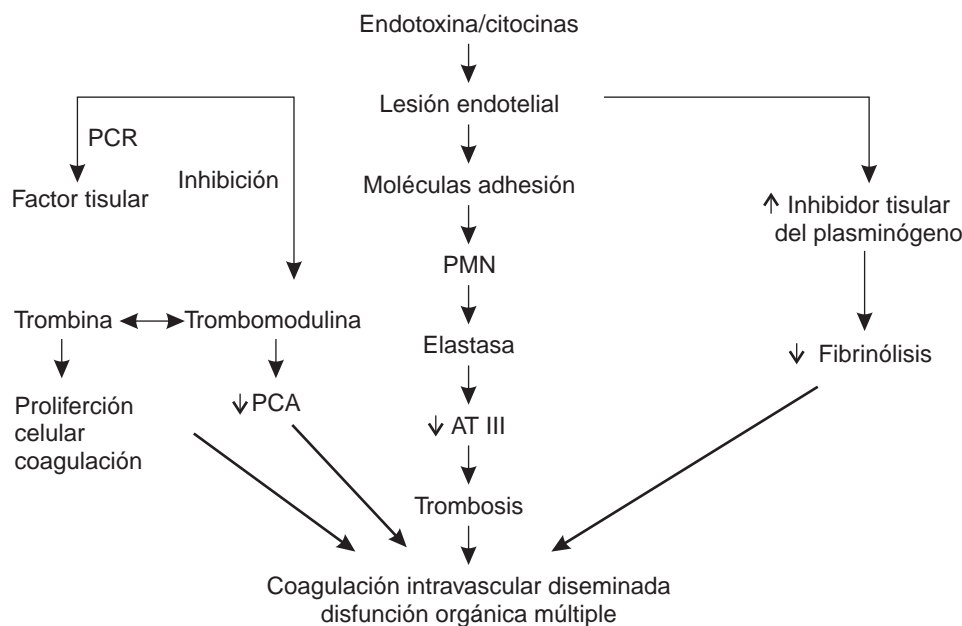


Figura 3. Desequilibrio procoagulante-anticoagulante desencadenado por sepsis grave. Papel de los polimorfonucleares. PCR: Proteína C reactiva. PMN: Polimorfonucleares. PCA: Proteína C activada. ATIII: Antitrombina III.

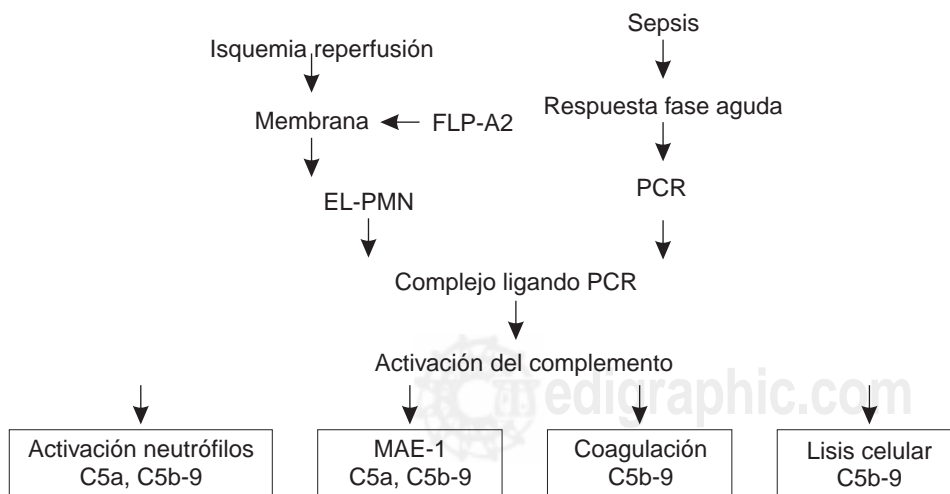


Figura 4. Interacción sepsis, isquemia-reperfusión y activación de complemento como mediadores de daño tisular. FLP-A2: Fosfolipasa A2. EL-PMN: Enzimas lisosomales polimorfonucleares. PCR: Proteína C reactiva. MAE-1: Molécula de adhesión endotelial-1. C5a: Fracción cinco del complemento. 5b-9: Complejo cinco-nueve del complemento.

- Inducción de la proliferación celular a través de la estimulación de los siguientes mitógenos: factor de crecimiento derivado de plaquetas y el factor de crecimiento transformante Beta.
- Amplifica la respuesta inflamatoria a través de mediar la expresión de moléculas de adhesión y ser quimiotáctica directa para polimorfonucleares, los cuales a nivel tisular acentúan la lesión tisular por la liberación de enzimas proteolíticas fundamentalmente la elastasa, que tiene la capacidad de inactivar al inhibidor de (AT III).

La trombina se une a la trombomodulina, que es una de las proteínas inhibidoras del estado procoagulable en la microcirculación. Esta interacción bloquea la unión del fibrinógeno, plaquetas y factor V a la trombomodulina y a su vez el complejo trombina-trombomodulina activa a la proteína C. La proteína C activada (PCA) debe disociarse de su receptor para interactuar con la proteína S y funcionar como anticoagulante inactivando al factor Va⁽⁶³⁾.

El número de moléculas de trombomodulina por célula endotelial es constante. La concentración de trombomodulina está determinada por el número de células endoteliales que están en contacto con la sangre. El área de superficie de células endoteliales es mucho más grande en la microcirculación que en los grandes vasos sanguíneos lo que equivale a una concentración más elevada de trombomodulina en el lecho microvascular (500 nmol/L). Por este motivo la trombina generada por la activación de la coagulación es rápidamente removida de la microcirculación por la trombomodulina. La PCA mantiene la permeabilidad microvascular, pero al persistir el proceso inflamatorio se inhibe la expresión de trombomodulina lo que resulta en menor producción de PCA que junto al consumo de ésta resulta en trombosis microvascular, que se amplifica por inhibición de la fibrinólisis debido a incremento en la síntesis del inhibidor del activador tisular del plasminógeno. Este proceso evoluciona a mal funcionamiento orgánico múltiple secundario a hipoxia e isquemia tisular generalizada⁽⁶⁴⁾.

La PCA es una proteasa de serina con una vida media de 15 minutos. En estudios clínicos y experimentales de sepsis grave secundaria a infecciones por: Gram negativos (*Neisseria meningitidis*, *Salmonella typhi*, *Burkholderia pseudomallei*, *Rickettsia conorii*), Gram positivos (*Streptococcus pneumoniae*, *viridans*, β -hemolítico del grupo A) y parásitos (*Plasmodium falciparum*), se ha demostrado que la PCA disminuye hasta en 85% de lo normal, lo cual se asocia a respuesta inflamatoria sistémica e incremento de la mortalidad.

La PCA en estados de sepsis grave y respuesta inflamatoria sistémica es uno de los principales reguladores del flujo en la microcirculación y de la función endotelial, por su actividad antitrombótica, profibrinolítica y antiinflamatoria (Figura 6)⁽⁶⁵⁻⁶⁹⁾:

- La actividad antitrombótica y profibrinolítica de la PCA es secundaria al bloqueo en la generación de los factores VIIIa, Va e inhibición en la generación trombina y a la neutralización del inhibidor del activador tisular del plasminógeno, lo que resulta en menor depósito de fibrina en la microcirculación y fibrinólisis más efectiva secundaria a mayor actividad de plasmina.
- La actividad antiinflamatoria de la PCA es fundamental en la regulación de la disfunción endotelial secundaria a mediadores citotóxicos liberados durante la respuesta inflamatoria y a su función moduladora sobre diferentes funciones celulares. Lo anterior resulta en menor daño endotelial y equilibrio entre la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria. Las funciones descritas en este aspecto de la PCA son:

- a) La PCA inhibe la producción de factor de necrosis tumoral alfa e IL 1-A por bloqueo de la translocación del factor nuclear Kappa B al núcleo celular.
- b) Desacopla la interacción de lipopolisacárido sobre los receptores CD14 del sistema mononuclear.
- c) Modula la migración de macrófagos al sitio de lesión.
- d) Modula la expresión de moléculas de adhesión, fundamentalmente la selectina E sobre la superficie endotelial.
- e) Modula la respuesta inmune a través de su interacción con el complejo CD1 del sistema mayor de histocompatibilidad.

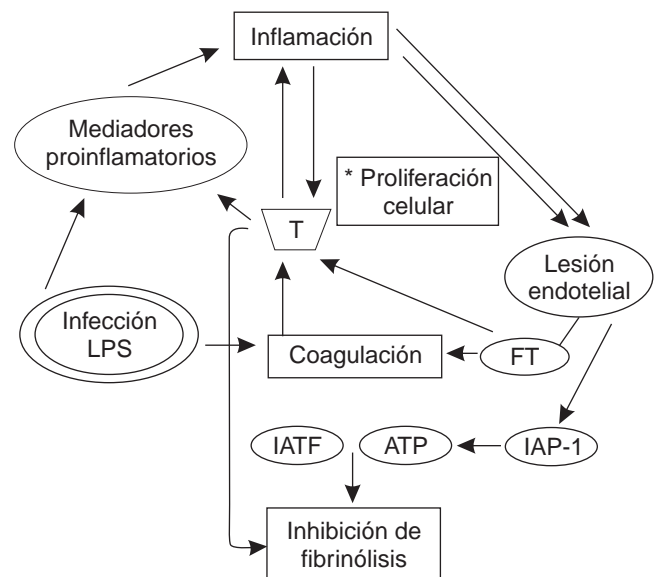


Figura 5. Trombina como modulador intermediario en la interacción infección-inflamación-lesión endotelial-coagulación. T: Trombina. FT: Factor tisular. IAP-1: Inactivador del activador del plasminógeno 1. ATP: Activador tisular del plasminógeno. IATF: Inhibidor activable por trombina de la fibrinólisis.

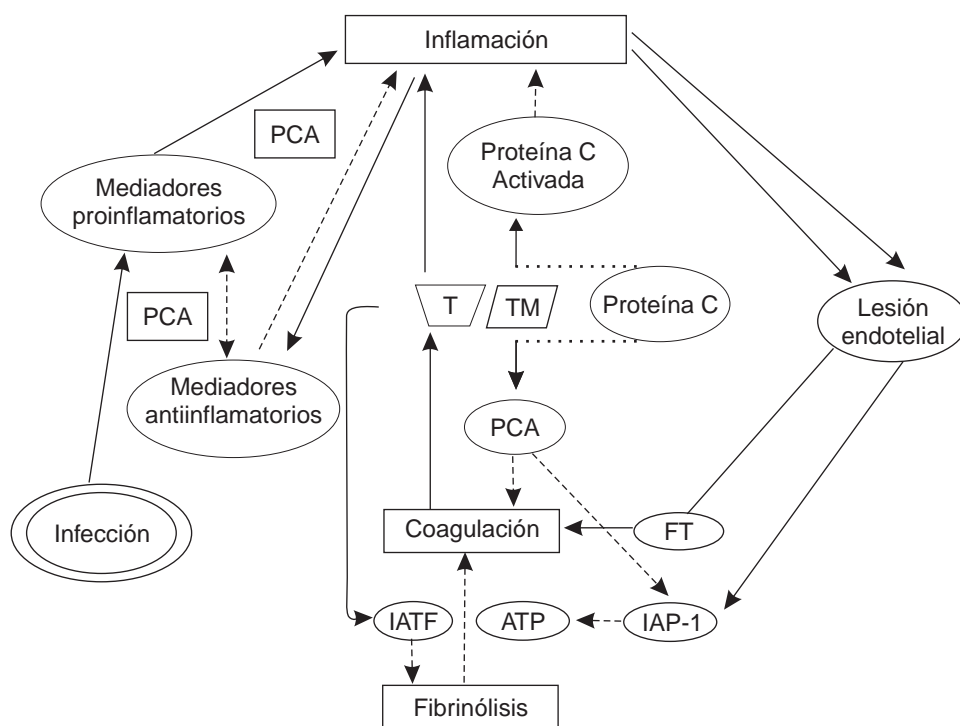


Figura 6. Mecanismos de acción de la proteína C activada. T: Trombina. TM: Trombomodulina. FT: Factor tisular. IAP-1: Inhibidor del activador del plasminógeno 1. ATP: Activador tisular del plasminógeno. IATF: Inhibidor activable por trombina de la fibrinólisis. PC-A: Proteína C activada ---->, Inhibe>, Activa ---->, Estimula.

Existe una estrecha interrelación entre infección, lesión endotelial, respuesta inflamatoria y coagulación. Citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral y las interleucinas 1 y 6 son capaces de activar la coagulación e inhibir la fibrinólisis. La trombina resultante de la activación de la coagulación además de su acción procoagulante estimula la respuesta inflamatoria por múltiples vías. El resultado final es daño endotelial generalizado, trombosis microvascular con hipoxia e isquemia tisular y disfunción orgánica múltiple.

La proteína C activada tiene propiedades antiinflamatorias, profibrinolíticas y anticoagulantes, es modulador de la coagulación e inflamación en sepsis grave. La proteína C activada proviene de un precursor inactivo, la proteína C, que se activa por su interacción con el complejo trombina/trombomodulina. La activación de la proteína C se modifica durante la sepsis debido a disminución en los niveles de trombomodulina secundario al efecto de citocinas proinflamatorias. Niveles reducidos de proteína C se encuentran en la mayoría de los pacientes con sepsis grave y se asocian a mal pronóstico.

Referencias

1. Balk RA. Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology and clinical manifestations. Crit Care Clin 2000;16:179-192.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference:

definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992;101:1644-1655.

3. Derek CA, Walter TL, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001;29:1303-1310.
4. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. JAMA 1997;278:234-240.
5. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest 1997;112:235-243.
6. Brandtzaeg P, Kerrulf P, Gaustad P, et al. Plasma endotoxin as a predictor of multiple organ failure and death in systemic meningococcal disease. J Infect Dis 1989;159:195-204.
7. Deitch EA, Goodman ER. Prevention of multiple organ failure. Surg Clin N Am 1999;79:1471-1488.
8. Gross PL, Aird WC. The endothelium and thrombosis. Semin Thromb Hemost 2000;26:463-478.
9. Balk RA. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock. Crit Care Clin 2000;16:337-352.
10. Bistrian BR. Acute phase proteins and the systemic inflammatory response syndrome. Crit Care Med 1999;27:452-453.
11. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. JAMA 1995;273:117-123.
12. Murphy K, Haudek SB, Thompson M, et al. Molecular biology of septic shock. New Horiz 1998;6:181-193.
13. Heumann D, Glauser MP, Calandra T. Molecular basis of host-pathogen interaction in septic shock. Curr Opin Microbiol 1998;149-155.
14. Van der Poll T, Levi M, Hack CE, et al. Elimination of interleukin 6 attenuates coagulation activation in experimental endotoxemia in chimpanzees. J Exp Med 1994;179:1253-1259.
15. Pajkrt D, Van der Poll T, Levi M, et al. Interleukin-10 inhibits activation of coagulation and fibrinolysis during human endotoxemia. Blood 1997;89:2701-2705.

16. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27 (Suppl):3-9.
17. Nustrom PO. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and etiology. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(Suppl A):1-7.
18. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997;25:372-374.
19. Werra I, Jaccard C, Corradin SB, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997;25:607-613.
20. Van der Poll T, Van Deventer JH. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:413-426.
21. Dinarello CA. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest* 1997;112: 321S-329S.
22. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996;24:1125-1129.
23. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998;91:3527-3561.
24. Mavrommatis AC, Theodoridis T, Orfanidou A, et al. Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis. *Crit Care Med* 2000;28:451-457.
25. Boldt J, Papsdorf M, Rothe A, et al. Changes of the hemostatic network in critically ill patients: is there a difference between sepsis, trauma, and neurosurgery patients? *Crit Care Med* 2000;28:445-450.
26. Cerik H, Sacha Z. The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. *Crit Care Med* 2001;29:S21-S27.
27. Tschaikowsky K, Sagner S, Lehnert N, et al. Endothelin in septic patients: effects on cardiovascular and renal function and its relationship to proinflammatory cytokines. *Crit Care Med* 2000;28:1854-1860.
28. Bombeli T, Mueller M, Haeblerli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost* 1997;77:408-423.
29. Young JS, Headrick JP, Berne RM. Endothelial-dependent and -independent responses in the thoracic aorta during endotoxic shock. *Circ Shock* 1991;35:25-30.
30. Reidy MA, Bowyer DE. Scanning electron microscopy: morphology of aortic endothelium following injury by endotoxin and during subsequent repair. *Atherosclerosis* 1997;26:319-328.
31. Mantovani A, Bussolino F, Introna M. Cytokine regulation of endothelial cell function: from molecular level to the bedside. *Immunol Today* 1997;18:231-240.
32. Wang P, Wood TJ, Zhou M, et al. Inhibition of the biological activity of tumor necrosis factor maintains vascular endothelial cell function during hyperdynamic sepsis. *J Trauma* 1996;40:694-701.
33. Sugano M, Tsuchida K, Makino N. High-density lipoproteins protect endothelial cells from tumor necrosis factor- α -induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;272:872-876.
34. De Jonge E, Levi M, Van der Poll T. Coagulation abnormalities in sepsis: relation with inflammatory responses. *Curr Opin Crit Care* 2000;6:317-322.
35. López-Aguirre Y, Páramo JA. Endothelial cell and hemostatic activation in relation to cytokines in patients with sepsis. *Thromb Res* 1999;94:95-101.
36. Nieuwland R, Berckmans RJ, McGregor S, et al. Cellular origin and procoagulant properties of microparticles in meningococcal sepsis. *Blood* 2000;95:930-935.
37. Van Deventer SJ, Buller HR, Ten Cate JW, et al. Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. *Blood* 1990;76:2520-2526.
38. Schleef RR, Bevilacqua MP, Sawdey M, et al. Cytokine activation of vascular endothelium. Effects on tissue-type plasminogen activator and type 1 plasminogen activator inhibitor. *J Biol Chem* 1988;263: 5797-5803.
39. Pralong G, Calandra T, Glauser MP, et al. Plasminogen activator inhibitor 1: a new prognostic marker in septic shock. *Thromb Haemost* 1989;61:459-462.
40. Kidokoro A, Iba T, Fukuraga M, et al. Alterations in coagulation and fibrinolysis during sepsis. *Shock* 1996;5:223-228.
41. Stefanec T. Endothelial apoptosis: could it have a role in the pathogenesis and treatment of disease? *Chest* 2000;117:841-854.
42. Leclerc J, Pu Q, Corseaux D, et al. A single endotoxin injection in the rabbit causes prolonged blood vessel dysfunction and a procoagulant state. *Crit Care Med* 2000;28:3672-3678.
43. Sessler C, Windsor A, Schwartz M. Circulating ICAM-1 is increased in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1420-1427.
44. Xu H, Gonzalo JA, St Pierre Y, et al. Leukocytosis and resistance to septic shock in intercellular adhesion molecule 1-deficient mice. *J Exp Med* 1994;180:95-109.
45. Hack CE. Tissue factor pathway of coagulation in sepsis. *Crit Care Med* 2000;28:S25-S30.
46. Zimmerman GA, Prescott SM, McIntyre TM. Endothelial cell interactions with granulocytes: tethering and signaling molecules. *Immunol Today* 1992;13:93-100.
47. Kyriakides C, Austen WG Jr, Wang Y, et al. Neutrophil mediated remote organ injury after lower torso ischemia and reperfusion is selectin and complement dependent. *J Trauma* 2000;48:32-38.
48. Lauw FN, Simpson AJU, Hack CE, et al. Soluble granzymes are released during human endotoxemia and in patients with severe infection due to Gram-negative bacteria. *J Infect Dis* 2000;182:206-213.
49. Spaeny-Dekking EH, Hanna WL, Wolbink AM, et al. Extracellular granzymes A and B in humans: detection of native species during CTL responses *in vitro* and *in vivo*. *J Immunol* 1998;160:3610-3616.
50. Tihomir Stefanec MD. Endothelial apoptosis. *Chest* 2000;117:841-854.
51. Kyriakides C, Woodcock SA, Wang Y, et al. Soluble P-selectin moderated complement-dependent reperfusion injury of ischemic skeletal muscle. *Am J Physiol* 2000;279:C520-C528.
52. Kyriakides C, Austen W Jr, et al. Skeletal muscle reperfusion injury is mediated by neutrophils and the complement membrane attack complex. *Am J Physiol* 1999;277:C1263-C1268.
53. Seekamp A, Till GO, Mulligan MS, et al. Role of selectins in local and remote tissue injury following ischemia and reperfusion. *Am J Pathol* 1994;144:592-598.
54. Wolbink GJ, Bossink AW, Groeneveld AB, et al. Complement activation in patients with sepsis is in part mediated by C-reactive protein. *J Infect Dis* 1998;177:81-87.
55. Hack CE, Nuijens JH, Felt-Bersma RJ, et al. Elevated plasma levels of the anaphylatoxins C3a and C4a are associated with a fatal outcome in sepsis. *Am J Med* 1989;86:20-26.
56. Hack CE, Wolbink GJ, Schalkwijk CT, et al. A role for secretory phospholipase A2 and C-reactive protein in the removal of injured cells. *Immunol Today* 1997;18:111-115.
57. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor. More than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100:96-102.
58. Corrigan JJ, Ray WL, May N. Changes in the blood coagulation system associated with septicemia. *N Engl J Med* 1968;279:851-856.
59. Vervloet MC, Thijs LG, Hack CE. Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock. *Semin Thromb Haemost* 1998;24:33-44.
60. McGilvray ID, Rotstein OD. Role of the coagulation system in the local and systemic inflammatory response. *World J Surg* 1998;22:179-186.
61. Levi M, van der Poll T, Ten Cate H, et al. The cytokine-mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanisms in sepsis and endotoxaemia. *Eur J Clin Invest* 1997;27:3-9.
62. Vincent JL. Microvascular endothelial dysfunction: a renewed appreciation of sepsis pathophysiology. *Crit Care* 2001;5:S1-S5.

63. Grinnell WB, Joyce D. Recombinant human activated protein C: a system modulator of vascular function for treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2001;29:S53-S61.
64. Esmon TC. The normal role of activated protein C in maintaining homeostasis and its relevance to critical illness. *Crit Care Med* 2001;5:S5-S12.
65. Faust NS, Heyderman SR, Levin M. Coagulation in severe sepsis: a central role for thrombomodulin and activated protein C. *Crit Care Med* 2001;29:S62-S68.
66. Yan SB, Dhainaut JF. Activated protein C *versus* protein C in severe sepsis. *Crit Care Med* 2001;29:S69-S74.
67. Gordon B, Artigas A, Dellinger P, Esmon TC, et al. Clinical expert round table discussion at the Margaux Conference on Critical Illness: the role of activated protein C in severe sepsis. *Crit Care Med* 2001;29:S75-S77.
68. Fisher JC, Yan BS. Protein C levels as a prognostic indicator of outcome in sepsis and related diseases. *Crit Care Med* 2000;28:S49-S56.
69. Kanji S, Devlin WJ, Piekos AK, et al. Recombinant human activated protein C, drotrecogin alfa (activated): a novel therapy for severe sepsis. *Pharmacotherapy* 2001;21:1389-1402.

