

Inflamación y sepsis

Mario Adán Moreno-Eutimio*

RESUMEN

La sepsis es un síndrome que presenta anomalías fisiológicas, patológicas y bioquímicas, en el cual se ve alterado el sistema inmunológico, responsable de neutralizar la invasión de los agentes infecciosos. A pesar de los avances en el tratamiento de pacientes sépticos, la sepsis sigue siendo la segunda causa de muerte en las Unidades de Cuidados Intensivos en el mundo. La fisiopatología de la sepsis depende principalmente de la activación de la respuesta inmune innata. La inmunidad innata desempeña un papel directo en el desarrollo de la sepsis y también es crucial para la activación y modulación de la respuesta inmune adaptativa de antígenos específicos. La mayoría de las manifestaciones clínicas de la sepsis se puede atribuir a los componentes de la respuesta inmunitaria innata, por lo que la comprensión de la complejidad de la respuesta inicial a la infección y el proceso inflamatorio inherente con respecto a la respuesta inmune es necesaria para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que controlen eficazmente a los pacientes sépticos. En esta revisión, nos centraremos en el creciente campo de la activación de la inmunidad innata a través de los receptores de reconocimiento de patógenos y los aspectos moleculares de la inflamación relacionados con los pacientes con sepsis.

Palabras clave. Sistema inmunológico, respuesta innata, inflamación, sepsis, antígenos.

ABSTRACT

Sepsis is a syndrome of physiologic, pathologic and biochemical abnormalities induced by infection, in which the immune system is altered in the fight back to contain and neutralize the infection. Despite advances in the management of septic patients, sepsis is still the second leading cause of death among patients in non-coronary ICUs. The pathogenesis of the sepsis syndrome is critically dependent on activation of the innate immune response. Innate immunity plays a direct role in the development of sepsis and is also crucial for the activation and modulation of later antigen-specific adaptive immune responses. Nearly all of the clinical manifestations of sepsis can be attributed to components of the innate immune responses. Understanding the complexity of early response to infection and inflammatory network with respect to innate immune response is required for the future development of therapeutic strategies that will effectively control infectious diseases. In this review, we focus on the new and expanding field of innate immune activation by pathogen-responsive receptors and molecular aspect of inflammation in patients with sepsis.

Key words. Immune system, innate immune response, inflammation, sepsis, antigen.

INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario del ser humano es un conjunto de moléculas, células y tejidos especializados en la defensa del cuerpo frente a agentes que alteran la identidad bioquímica del individuo, incluidos los microorganismos. En este sentido, un agente infeccioso que invade un hospedero despierta en él una gran variedad de mecanismos inmu-

nológicos, que buscan neutralizar la invasión y mantener así la homeostasis del cuerpo. El proceso básico que se lleva a cabo en esta respuesta es la inflamación, que se inicia por las estrategias de reconocimiento de la inmunidad innata y es, a su vez, el evento iniciador de la inmunidad adaptativa.

La inflamación es la respuesta del organismo ante una agresión que implica, entre otras cosas, la activación y reclutamiento de células inflamatorias al sitio afectado con la finalidad de eliminar al agente agresor, reparar el tejido y retornar a la homeostasis. La activación celular se puede

* División de Investigación, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud.



dar a través del reconocimiento de patrones moleculares asociados a daño celular (DAMP), también conocidos como alarminas, o bien, a través del reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) o microorganismos (MAMP).¹ El hospedero reconoce estas características moleculares por medio de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), presentes de manera soluble y en la superficie de células de la inmunidad innata e incluso en otras células que no pertenecen al sistema inmunitario.²

RECONOCIMIENTO DEL SISTEMA INMUNITARIO INNATO

Los receptores tipo Toll (TLR) son hasta ahora los PRR mejor caracterizados. Se trata de glicoproteínas transmembranales con un dominio extracelular que contiene motivos ricos en leucina, responsable del reconocimiento de patrones. Hasta ahora se han descrito 10 TLR en humanos, presentes en la superficie celular (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR11) y en algunos compartimientos intracelulares, como los endosomas y los lisosomas (TLR3, TLR7 y TLR9). Los macrófagos, las células dendríticas (DC), los neutrófilos, los linfocitos B, las células endoteliales y algunas células epiteliales y también las plaquetas expresan TLR.³

Existen otros PRR, como los receptores tipo NOD (NLR), llamados así debido a que contienen dominios NOD (*nucleotide-binding oligomerization domain*), los receptores tipo RIG (RLR) (*Ras-related inhibitor of cell growth*) y los receptores tipo lectina C (CLR), todos encargados del reconocimiento de PAMP, MAMP y DAMP.^{4,5} Otros mecanismos de reconocimiento de la inmunidad innata incluyen el sistema del complemento, las defensinas y las catelicidinas.

Los PRR activan diferentes cascadas de señalización intracelular que inducen la transcripción genética y la liberación de múltiples mediadores inflamatorios de la inmunidad innata, que lleva a la activación de la parte adaptativa de la inmunidad, a través de células efectoras como los linfocitos T cooperadores (células CD4+) y linfocitos T citotóxicos (células CD8+).

La mayoría de las veces el reconocimiento de DAMP, MAMP y/o PAMP es un proceso local, clínicamente imperceptible; pero en algunas ocasiones la respuesta inflamatoria se hace evidente y se reconoce por la aparición de los signos y síntomas cardinales de la inflamación: dolor, rubor, calor y tumor. Éstos son consecuencia de complejas interacciones moleculares tempranas, que en términos simplistas involucran la producción de múltiples mediadores inflamatorios como: aminas (ej., histamina, bradícina,

adrenalina, noradrenalina), mediadores lipídicos derivados del ácido araquidónico (eicosanoides del tipo de las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos), proteínas del complemento, nucleótidos cíclicos (GMPc y AMPc), moléculas de adhesión (E-selectinas, P-selectinas, ICAM1, VCAM1), citocinas (TNF, IL-1 β , IL-6, TGF- β , IL-10), quimiocinas (IL-8, MIP1 α , MCP1), hormonas esteroideas (glucocorticoides), neuropéptidos, neurotransmisores, entre otras moléculas.⁶⁻⁸

En ciertas situaciones, estos mediadores inflamatorios al liberarse actúan sobre órganos remotos del lugar donde se originan, lo que favorece el desarrollo de manifestaciones clínicas que constituyen el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) (Figura 1).

SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA VS. SEPSIS

Este término se acuñó hace 23 años en un consenso hecho por el American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine, para describir un conjunto de manifestaciones clínicas y de laboratorio, como resultado de una respuesta inflamatoria exacerbada que se define por la presencia de dos o más de los siguientes criterios: temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$; frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto; frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto o una presión parcial de bióxido de carbono (PaCO_2) < 32 torr; leucocitos por arriba de 12,000 células/mm³ o menor de 4,000 células/mm³ o más de 10% de formas inmaduras.⁹

El SIRS puede desarrollarse como consecuencia de enfermedades agudas (ej. pancreatitis aguda), o por agresiones al organismo, sean terapéuticas (ej. cirugías mayores, procedimientos invasivos, etc.) o traumáticas (ej. quemaduras, contusiones, etc.), que implican una alteración de la homeostasis. Sin embargo, estos criterios en forma aislada se pueden encontrar en situaciones que no representan un estado necesariamente patológico.

Frecuentemente las infecciones por microorganismos patógenos también se manifiestan con la presencia de fiebre, taquicardia, alteraciones de la ventilación y en la cuenta leucocitaria. Al desarrollo del SIRS secundario a infecciones se le conoce como sepsis. Esto se debe al hecho de que las manifestaciones que se presentan son muy parecidas, y muchos pacientes portadores de SIRS se catalogan indebidamente como sépticos, aún sin la comprobación del proceso infeccioso; éste es el motivo por el que se acuñó el término de SIRS para dar un nombre a aquellas condiciones patológicas que no tenían evidencia de infección (sepsis), pero tenían un comportamiento clínico similar. Diferentes estudios demostraron que en pacientes que parecían

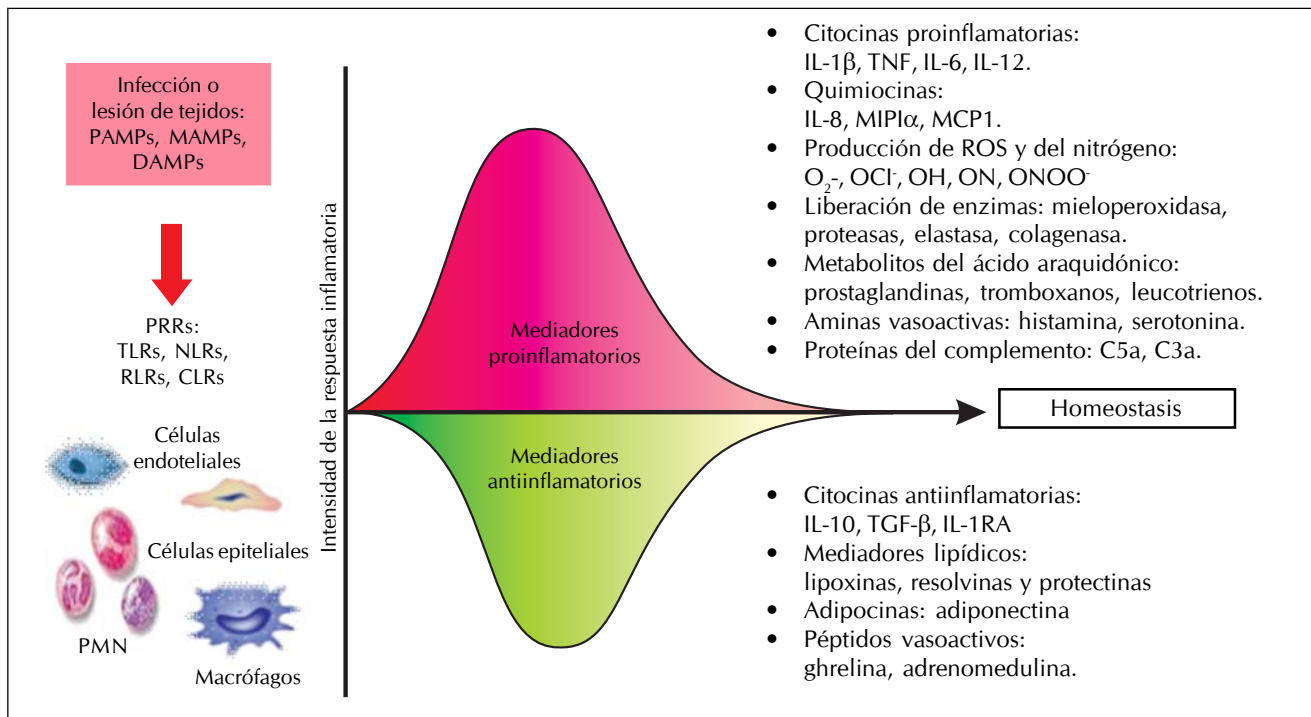


Figura 1. Curso dinámico de la respuesta inflamatoria durante la sepsis.

cursar con sepsis, sepsis grave o choque séptico, no se pudo demostrar el patógeno a través de cultivos; sin embargo, la morbimortalidad fue similar a aquellos pacientes con sepsis con cultivos positivos. El SIRS es un estado que puede complicarse con otras entidades nosológicas.¹⁰⁻¹²

La presencia de eventos estresantes para el organismo, como cirugías o padecimientos agudos, se acompañan de la liberación de mediadores inflamatorios que condicionan una respuesta local que la mayoría de las veces lleva a la completa recuperación. En otras ocasiones, los mediadores inflamatorios contribuyen al desarrollo del SIRS. El SIRS puede favorecer la generación de falla orgánica, condición clínica que se asocia con elevada mortalidad. Existen mecanismos moleculares dirigidos a compensar el SIRS, conocidos en su conjunto como el síndrome de respuesta antiinflamatoria compensadora (CARS), que entre sus consecuencias, predispone al desarrollo de infecciones. Los pacientes portadores de sepsis pueden tener un curso benigno y recuperarse completamente. En ocasiones, la sepsis se complica con falla orgánica, resultando en lo que se conoce como sepsis grave, que puede tener un curso favorable o complicarse con choque séptico, que implica una mortalidad más elevada que el anterior. La activación del endotelio siempre se presenta y contribuye en la mayoría de las ocasiones a la mala evolución del paciente.^{10,11}

MECANISMOS MOLECULARES DE LA SEPSIS

El desarrollo de la sepsis está determinado por las características del hospedero y por los factores intrínsecos del patógeno. Hasta ahora, la teoría más aceptada sobre la fisiopatología de la sepsis sostiene que ésta representa una respuesta inflamatoria amplificada que sobrepasa los mecanismos de regulación negativa. No obstante, se ha propuesto que en la sepsis realmente subyace un estado de inmunosupresión. El evento iniciador de la respuesta inflamatoria es el reconocimiento de los componentes estructurales o de las toxinas del agente infeccioso (PAMP o MAMP) por el sistema inmune del hospedero, que conduce a la secreción de un gran número de mediadores que funcionan de forma autocrina, paracrina y endocrina, para activar las vías de la inflamación y la coagulación. Algunos de los más conocidos son: el lipopolisacárido (LPS) de las bacterias Gram-negativas, el peptidoglicano (PGN) y el ácido lipoteicoico (LTA) de las Gram-positivas, la flagelina de las bacterias móviles, el lipoarabinomanana de las micobacterias, el zimosán de la pared de las levaduras, el ARN viral de cadena simple o doble y el ADN bacteriano hipometilado rico en secuencias específicas que contiene los dinucleótidos de citosina y guanina en forma no metilada (motivos CpG).^{7,13}



La sepsis puede iniciar no sólo a través de la diseminación directa de patógenos en el torrente sanguíneo en donde las células inmunitarias a través de los PPRs reconocen los PAMP y MAMP de los patógenos o microorganismos, sino también indirectamente como resultado de complicaciones posquirúrgicas, traumas, quemadura, hemorragias donde se liberan DAMP. Una vez invadido, la respuesta del hospedero a patógenos está mediada por el sistema inmunitario innato y adaptativo. El sistema inmune innato constituye la primera línea de defensa, mientras que el sistema inmune adaptativo comprende células altamente especializadas para reconocer patógenos específicos y montan ataques más fuertes cada vez que se encuentran al patógeno.⁷

Después de ser provocada el estímulo inicial, las células del sistema inmunitario innato secretan grandes cantidades de citocinas, quimiocinas, productos del complemento y alarminas durante la fase temprana, así como la fase tardía de la sepsis. Del mismo modo, la respuesta inmune adaptativa se induce tras la interacción con las células presentadoras de antígeno (APC) como las células dendríticas y macrófagos que han ingerido un patógeno y migran a los órganos linfoides secundarios para presentar el antígeno a los linfocitos T, y en algunos casos transportan el antígeno a los linfocitos B. Posterior al reconocimiento por las células T y/o B, a través de sus receptor de célula T (TCR) o receptor de célula B (BCR), respectivamente, y las señales de coestimulación; los linfocitos proliferan para generar células efectoras, que a su vez liberan los diferentes perfiles de citocinas.^{2,10}

La consecuencia del reconocimiento de los diferentes patrones moleculares por las células inmunitarias y no inmunes genera una tormenta de citocinas, que se cree que es responsable de desencadenar la inflamación en la sepsis; sin embargo, se han empleado diversas estrategias que buscan bloquear algunas citocinas con el uso de anticuerpos monoclonales anticitocinas. El mejor resultado identificado de las terapias anticitocinas es en un corto periodo de ventana terapéutica para revertir los eventos de sepsis letal en modelos animales. La ineficacia de terapias anticitocina surge como resultado de un estado de inmunosupresión prolongada después del desarrollo de la sepsis. Recientemente, el concepto de combinar más de un agente anticitocinas ha mostrado resultados prometedores en modelos animales. Por lo tanto, es necesario identificar nuevos mediadores involucrados, lo que permitiría incrementar las posibilidades de la comprensión de los complejos acontecimientos fisiopatológicos de la sepsis y el posterior desarrollo de terapias eficaces.^{14,15}

Dentro de las moléculas que favorecen el desarrollo de la sepsis involucran la liberación de mediadores proinflamato-

rios del tipo de citocinas como TNF, IL-1 β y MIF-1, que actúan de forma sinérgica activando otros mediadores como las prostaglandinas (ej. PGE₂), leucotrienos y el óxido nítrico (NO), entre otros. La IL-1 β y el TNF son capaces también de iniciar la transcripción y la traducción de la forma inducible de la óxido nítrico sintasa (iNOS), enzima que cataliza la formación del óxido nítrico a través de la conversión de arginina a citrulina. Muchos de los efectos biológicos de la IL-1 β y el TNF son similares a los observados durante la sepsis inducida por bacterias Gram-negativas en modelos murinos, y gran parte del conocimiento actual sobre la fisiopatología molecular de la respuesta inflamatoria, obedece a los estudios realizados con el componente activo de la endotoxina, el lipopolisacárido (LPS).⁷⁻¹⁵

Los macrófagos, después de ser activados, aumentan la liberación de un número de mediadores proinflamatorios tempranos, tales como TNF, IL-1 β , IL-6, IFN- γ , IL-8 y MCP-1, así como mediadores secundarios que ocasionan lesión de tejidos, por ejemplo, NO y especies reactivas del oxígeno (ROS).¹⁶ Los neutrófilos, aunque inicialmente promueven la eliminación de bacterias, posteriormente participan en la lesión tisular a través del estallido respiratorio, la citotoxicidad, la degranulación, el aumento de la permeabilidad vascular, y al daño de órganos por la liberación de varios mediadores proinflamatorios, mieloperoxidasa (MPO) y proteasas.

El TNF y la IL-1 β incrementan la permeabilidad vascular y activan a células endoteliales y neutrófilos, de modo que se favorece el anclaje de los neutrófilos al endotelio y su migración hacia el tejido afectado, donde fagocitan a los microorganismos y los destruyen a través de enzimas líticas, péptidos antimicrobianos y radicales libres de oxígeno y nitrógeno. También, el TNF y la IL-1 β son responsables del incremento de la temperatura corporal (fiebre) que frecuentemente acompaña a los procesos inflamatorios, ya que actúan sobre sus receptores en el endotelio vascular del encéfalo y producen la liberación de AMP cíclico sobre las neuronas de la región responsable de la termorregulación en el hipotálamo.¹⁷

La IL-6 actúa sobre los hepatocitos e induce la síntesis de las proteínas de fase aguda (como proteína C activada), que fijan complemento y opsonizan a las bacterias para favorecer su fagocitosis. Además la IL-6 bloquea la liberación de IL-8, induce la liberación del receptor antagonista de IL-1 (IL-1RA) y promueve la apoptosis de neutrófilos, con lo que favorece la transición de un infiltrado de neutrófilos a un infiltrado de mononucleares (monocitos, macrófagos, linfocitos). La IL-8 es una quimiocina que atrae neutrófilos al sitio de la lesión.^{15,18}

La IL-12 induce la liberación de interferón- γ por las células NK y NKT, el interferón- γ actúa sobre los monocitos

y macrófagos, donde activa a la NADPH oxidasa e induce la producción de NO, un antimicrobiano que además causa vasodilatación y permite un mayor flujo sanguíneo al sitio de la lesión. El interferón- γ regula positivamente la expresión en monocitos de las moléculas HLA-DR del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II, que se requieren para la presentación de antígenos a células de la respuesta inmune adaptativa. Durante la inflamación, el tejido afectado disminuye su concentración de oxígeno y aumenta su concentración de ácido láctico; estos cambios estimulan a las fibras nociceptoras, que transmiten la sensación que se interpreta como dolor.^{15,18}

Posteriormente las células presentadoras de antígeno (APC) procesan y presenta el antígeno en moléculas del MHC de clase I y clase II a los linfocitos T naïve o vírgenes (linfocitos que no han sido activados); induciendo en los linfocitos T la activación, proliferación y diferenciación en células productoras de grandes cantidades de TNF, IL-2, IL-12, IFN- γ y leucotrienos. Este tipo de respuestas se conoce como una respuesta de linfocitos T cooperadores de tipo 1 (Th1). Por otro lado, la presencia de IL-4 en la interacción de APCs con los linfocitos, permiten la diferenciación a linfocitos productores de citocinas inmunomoduladoras, como IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13, este tipo de respuesta se conoce como una respuesta de linfocitos T cooperadores de tipo 2 (Th2).¹⁰

La mayoría de las citocinas Th1 se produce en la fase temprana de la sepsis, seguido por la producción excesiva de citocinas Th2. Un cambio en el equilibrio de citocinas Th1 a Th2 puede causar inmunosupresión, que es evidente en la última etapa de la sepsis, aumentando la susceptibilidad del paciente a infecciones nosocomiales. Del mismo modo, la IL-17A es una citocina proinflamatoria que se produce principalmente en la respuesta de linfocitos T cooperadores tipo 17 (Th17). La IL-17A está involucrada en las respuestas proinflamatorias mediante la activación de la producción de otras citocinas como IL-1 β , IL-6 y TNF, y provoca la perturbación entre los linfocitos y fagocitos. En modelos animales se ha demostrado recientemente que el aumento de los niveles de IL-17A tiene efectos negativos en la sepsis, por lo tanto, la neutralización de la IL-17A mejora notablemente la supervivencia; sin embargo, al igual que otras citocinas, la IL-17A es esencial, por lo que el bloqueo de la IL-17A puede no ser beneficioso en todos los casos. Por lo que es necesario continuar con los estudios acerca del tratamiento con anti-IL-17A en la sepsis.¹⁹

La respuesta inflamatoria se regula a través de varios mecanismos, uno de ellos depende de la producción de lipoxinas, protectinas y resolvinas a partir de PG-E2, que constituyen la fase de resolución de la respuesta inflamatoria. Otro mecanismo compete al sistema inmune que in-

volucra a las APC y los linfocitos T CD4, principalmente, y la liberación de citocinas como IL-10, TGF- β e IL-13, entre otras, que caracterizan la respuesta molecular antiinflamatoria.^{20,21} Estas citocinas, especialmente la IL-10, regulan negativamente la producción de las citocinas proinflamatorias. Sin embargo, la producción excesiva de estos mediadores antiinflamatorios puede causar más tarde disfunción inmune contra patógenos.

Recientemente se ha descrito una vía de inmunorregulación dependiente del nervio vago, conocida como vía colinérgica antiinflamatoria, también llamada reflejo inflamatorio, donde participan la estimulación del nervio vago, para inducir la norepinefrina ocasionando que los linfocitos T secreten acetilcolina que tiene un efecto directo en los macrófagos de bazo inhibiendo la generación de citocinas proinflamatorias.^{22,23} Además, la estimulación del nervio vago induce la liberación de dopamina en las glándulas suprarrenales, que a través de los receptores de dopamina de tipo I (DDR1) generan un estado antiinflamatorio.²⁴

A diferencia de la fase proinflamatoria que cuando se generaliza favorece el desarrollo del SIRS, la respuesta compensadora no tiene manifestaciones clínicas, pero se tiene identificado un comportamiento molecular al que se le conoce como síndrome de respuesta antiinflamatoria compensadora. Además de las citocinas antiinflamatorias antes mencionadas, el CARS se caracteriza por la disminución de la expresión de moléculas HLA-DR en la superficie de las APCs, lo que reduce la capacidad de presentar antígenos y en consecuencia se establece un estado de inmunoparálisis (estado de inmunosupresión) que favorece el desarrollo de complicaciones infecciosas, mismas que conllevan una elevada morbimortalidad y elevados costos hospitalarios. Un equilibrio afinado entre los eventos pro y antiinflamatorios es un requisito para un mejor pronóstico de la sepsis. Los pacientes no sólo mueren durante la fase inflamatoria inicial, sino también en tiempo posteriores que están asociados con un estado de inmunosupresión prolongada.^{21,25}

CONCLUSIÓN

Se ha producido un progreso sustancial en las últimas décadas por comprender las funciones de los mediadores de la inflamación en la patogénesis de la sepsis. Sin embargo, es evidente que culpar a un solo mediador en ocasionar la sepsis, y por otro lado neutralizar un mediador para curar la sepsis, no es cierto; esto ha resultado en que ninguno de los enfoques terapéuticos dirigidos contra una molécula ha tenido éxito en el entorno clínico, y las tasas de mortalidad de sepsis no han disminuido. Por lo que se tiene que ver a la sepsis como un



síndrome complejo, dinámico y con gran heterogeneidad de mediadores pro y antiinflamatorios, en el que se tendrán que restablecer los mediadores que inducen protección y eliminar o neutralizar los mediadores nocivos, esta ardua tarea seguramente conducirá al descubrimiento de nuevas terapias para mejorar la morbimortalidad en pacientes sépticos, un objetivo que ha sido difícil de alcanzar durante décadas.

REFERENCIAS

1. Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol Immunol* 2004; 40(12): 845-59.
2. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343(15): 37-49.
3. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2004; 4(7): 499-511.
4. Medzhitov R, Janeway C, Jr. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000; 343(5): 338-44.
5. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002; 296(5566): 301-5.
6. Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, Brohi K, Kavacs EJ, et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet* 2014; 384(9252): 1455-65.
7. Hargreaves DC, Medzhitov R. Innate sensors of microbial infection. *J Clin Immunol* 2005; 25(6): 503-10.
8. Cavaillon JM, Eisen D, Annane D. Is boosting the immune system in sepsis appropriate? *Crit Care* 2014; 18(2): 216.
9. 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. *Crit Care Med* 1992; 20(6): 864-74.
10. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420(6917): 885-791.
11. Sharawy N, Lehmann C. New directions for sepsis and septic shock research. *J Surg Res* 2015; 194(2): 520-7.
12. Vincent JL, Abraham E. The last 100 years of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(3): 256-63.
13. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2001; 1(2): 135-45.
14. Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen D. Cytokine cascade in sepsis. *Scand J Infect Dis* 2003; 35(9): 535-44.
15. Tamayo E, Fernandez A, Almansa R, Carrasco E, Heredia M, Laco C, et al. Pro- and anti-inflammatory responses are regulated simultaneously from the first moments of septic shock. *Eur Cytokine Netw* 2011; 22(2): 82-7.
16. Cohen HB, Mosser DM. Extrinsic and intrinsic control of macrophage inflammatory responses. *J Leukoc Biol* 2013; 94(5): 913-9.
17. Cavaillon JM. Pro- versus anti-inflammatory cytokines: myth or reality. *Cell Mol Biol (Noisy -le-grand)* 2001; 47(4): 695-702.
18. Tang BM, Huang SJ, McLean AS. Genome-wide transcription profiling of human sepsis: a systematic review. *Crit Care* 2010; 14(6): R237.
19. Rendon JL, Choudhry MA. Th17 cells: critical mediators of host responses to burn injury and sepsis. *J Leukoc Biol* 2012; 92(3): 529-38.
20. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis* 2013; 13(3): 260-8.
21. Wells CA, Ravasi T, Hume DA. Inflammation suppressor genes: please switch out all the lights. *J Leukoc Biol* 2005; 78(1): 9-13.
22. Ulloa L. The vagus nerve and the nicotinic anti-inflammatory pathway. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4(8): 673-84.
23. Ulloa L, Deitch EA. Neuroimmune perspectives in sepsis. *Crit Care* 2009; 13(2): 133.
24. Torres-Rosas R, Yehia G, Peña G, Mishra P, del Rocio Thompson-Bonilla M, Moreno Eutimo MA, et al. Dopamine mediates vagal modulation of the immune system by electroacupuncture. *Nat Med* 2014; 20(3): 291-5.
25. Grutz G. New insights into the molecular mechanism of interleukin-10-mediated immunosuppression. *J Leukoc Biol* 2005; 77(1): 3-15.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Mario Adán Moreno-Eutimio
 División de Investigación
 Hospital Juárez de México
 Av. Instituto Politécnico Nacional, Núm. 5160
 Col. Magdalena de las Salinas
 C.P. 07760, Ciudad de México
 Tel.: 5747-7634