

AVANCES EN EL ESTUDIO DE  
**MARCADORES  
MOLECULARES**  
EN EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE  
**SEPSIS BACTERIANA**  
EN LA CIUDAD DE CALI

### **Cita este libro**

Chávez-Vivas, M. (ed. científica). Avances en el estudio de marcadores moleculares en el diagnóstico y pronóstico de sepsis bacteriana en la ciudad de Cali. Cali, Colombia: Editorial Universidad Santiago de Cali; 2020.

### **Palabras Clave / Keywords**

Marcadores moleculares, diagnóstico y pronóstico, sepsis bacteriana, choque séptico, poliformismo, sepsis abdominal, hospital, paciente, Cali, Colombia.

Molecular markers, diagnosis and prognosis, bacterial sepsis, septic shock, polyformism, abdominal sepsis, hospital, patient, Cali, Colombia.

### **Contenido relacionado:**

<https://investigaciones.usc.edu.co/>

AVANCES EN EL ESTUDIO DE  
**MARCADORES  
MOLECULARES**  
EN EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE  
**SEPSIS BACTERIANA**  
EN LA CIUDAD DE CALI

**Editora científica**  
Mónica Chávez Vivas

**Autores**  
Mónica Cabrera Tello  
Mónica Chávez Vivas  
Juan David Diago Yusti  
Romel Fabián Gómez  
Roberto José Guerrero  
Maryury Jaramillo Zapata  
Alfonsina del Cristo Martínez  
Vanessa Quintana Ordoñez  
Harold Rivas Mosquera  
Ingrith Zamora Salazar  
Álvaro Uribe Díaz



Avances en el estudio de marcadores moleculares en el diagnóstico y pronóstico de sepsis bacteriana en la ciudad de Cali / Mónica Chávez Vivas, (ed. científica), [y otros]. -- Santiago de Cali: Universidad Santiago de Cali, Sello Editorial, 2020. 146 páginas: ilustraciones; 24 cm. Incluye referencias bibliográficas.

**ISBN: 978-958-5147-56-0    ISBN (Libro digital): 978-958-5147-57-7**

1. Marcadores moleculares 2. Sepsis bacteriana 3. Polimorfismo 4. Sepsis abdominal

I. Mónica Chávez Vivas. Facultad de Salud Universidad Santiago de Cali.

LC WB105

CO- CaUSC  
JRGB/2021



## Avances en el estudio de marcadores moleculares en el diagnóstico y pronóstico de sepsis bacteriana en la ciudad de Cali

© Universidad Santiago de Cali

© **Editora científica:** Mónica Chávez Vivas

© **Autores:** Mónica Chávez Vivas, Mónica Cabrera Tello, Juan David Diago Yusti, Romel Fabián Gómez, Roberto José Guerrero, Maryury Jaramillo Zapata, Alfonsina del Cristo Martínez, Vanessa Quintana Ordoñez, Harold Rivas Mosquera, Ingrith Zamora Salazar  
Álvaro Uribe Díaz.

**Edición 100 ejemplares**

**Cali, Colombia - 2020**

**Comité Editorial /  
Editorial Committee**

Claudia Liliana Zúñiga Cañón  
Doris Lilia Andrade Agudelo  
Edward Javier Ordóñez  
Alba Rocío Corrales Ducuara  
Santiago Vega Guerrero  
Milton Orlando Sarria Paja  
Mónica Carrillo Salazar  
Sandro Javier Buitrago Parias  
Claudia Fernanda Giraldo Jiménez

**Proceso de arbitraje doble ciego:**  
"Double blind" peer-review

**Recepción/Submission:**  
Noviembre (November) de 2020

**Evaluación de contenidos/  
Peer-review outcome:**  
Diciembre (December) de 2020

**Aprobación/Acceptance:**  
Febrero (February) de 2021



La editorial de la Universidad Santiago de Cali se adhiere a la filosofía de acceso abierto. Este libro está licenciado bajo los términos de la Atribución 4.0 de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso, el intercambio, adaptación, distribución y reproducción en cualquier medio o formato, siempre y cuando se dé crédito al autor o autores originales y a la fuente <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

## ..... **AGRADECIMIENTOS** .....

Los autores, integrantes del Grupo de Investigación en Genética, Fisiología y Metabolismo (GEFIME), agradecemos a la Dirección General de Investigaciones (DGI) de la Universidad Santiago de Cali, por el apoyo económico para la realización de los trabajos de investigación que se recogen en este libro. Agradecemos también a los estudiantes y colegas por sus valiosos aportes a este proyecto.



# TABLA DE CONTENIDO

<b>Prólogo .....</b>	<b>13</b>
----------------------	-----------

<b>Introducción .....</b>	<b>17</b>
---------------------------	-----------

## **CAPÍTULO 1**

<b>Evaluación del polimorfismo -592 C/A en el gen que codifica por interleucina 10 (IL-10) en pacientes con diagnóstico de sepsis bacteriana.....</b>	<b>19</b>
---	-----------

*Romel Fabián Gómez / Alfonsina del Cristo Martínez /  
Mónica Chávez Vivas*

Resumen.....	21
Introducción.....	24
Materiales y métodos.....	26
Resultados.....	28
Discusión.....	31
Conclusión.....	32
Referencias bibliográficas.....	33

## **CAPÍTULO 2**

<b>Marcadores moleculares más estudiados en sepsis abdominal.....</b>	<b>35</b>
---	-----------

*Mónica Cabrera Tello / Mónica Chávez Vivas*

Resumen.....	37
Introducción.....	39
Materiales y métodos.....	40
Resultados y Discusión.....	41
Conclusión.....	60
Referencias bibliográficas.....	61

### **CAPÍTULO 3**

<b>Evaluación de los niveles plasmáticos del factor de necrosis tumoral-alfa (FNT-<math>\alpha</math>) en pacientes con diagnóstico de sepsis bacteriana y choque séptico en un hospital de la ciudad de Cali.....</b>	<b>67</b>
--	-----------

*Harold Rivas Mosquera /Vanessa Quintana Ordoñez/  
Juan David Diago Yusti/ Mónica Chávez Vivas*

Resumen.....	69
Introducción.....	73
Materiales y métodos.....	74
Resultados.....	76
Discusión.....	83
Conclusión.....	88
Referencias bibliográficas.....	89

### **CAPÍTULO 4**

<b>Evaluación de los niveles plasmáticos de la interlucina 6 (IL-6) en pacientes con sepsis bacteriana y choque séptico en un hospital de la ciudad de Cali.....</b>	<b>93</b>
--	-----------

*Ingrith Zamora Salazar / Álvaro Uribe Díaz /  
Mónica Chávez Vivas*

Resumen .....	95
Introducción .....	98
Materiales y métodos .....	99
Resultados .....	101
Discusión .....	108
Conclusiones .....	111
Referencias bibliográficas .....	112

## **CAPÍTULO 5**

### **Evaluación de los niveles plasmáticos de la interleucina 1 $\beta$ (IL-10) como biomarcador inflamatorio de sepsis bacteriana y choque séptico.....115**

*Maryury Jaramillo Zapata / Roberto José Guerrero Ángulo /  
Mónica Chávez Vivas*

Resumen .....	117
Introducción .....	120
Materiales y métodos .....	122
Resultados .....	124
Discusión .....	130
Conclusión .....	133
Referencias bibliográficas .....	133

**Sobre los autores .....**139

**Pares evaluadores .....**143

# TABLE OF CONTENTS

<b>Foreword</b> .....	13
-----------------------	----

<b>Introduction</b> .....	17
---------------------------	----

## **CHAPTER 1.**

<b>Evaluation of polymorphism - 592 C/A in the gene encoding interleucin 10 (IL-10) in patients diagnosed with bacterial sepsis</b> .....	19
---	----

*Romel Fabián Gómez / Alfonsina del Cristo Martínez  
Mónica Chávez Vivas*

Abstract.....	21
---------------	----

Introduction.....	24
-------------------	----

Materials and methods.....	26
----------------------------	----

Results.....	28
--------------	----

Discussion.....	31
-----------------	----

Conclusions.....	32
------------------	----

Bibliographic references.....	33
-------------------------------	----

## **CHAPTER 2.**

<b>Molecular markers in the diagnosis and prognosis of abdominal sepsis</b> .....	35
---	----

*Mónica Cabrera Tello / Mónica Chávez Vivas*

Abstract.....	37
---------------	----

7Introduction.....	39
--------------------	----

Materials and methods.....	40
----------------------------	----

Results and Discussion.....	41
-----------------------------	----

Conclusions.....	60
------------------	----

Bibliographic references.....	61
-------------------------------	----

### **CHAPTER 3.**

#### **Evaluation of plasma levels of tumor necrosis factor-Alpha (TNF- $\alpha$ ) in patients diagnosed with bacterial sepsis and septic shock in a hospital in the city of Cali.....67**

*Harold Rivas Mosquera / Vanessa Quintana Ordoñez  
Juan David Diago Yusti/ Mónica Chávez Vivas*

Abstract.....	69
Introduction.....	73
Materials and methods.....	74
Results.....	76
Discussion.....	83
Conclusions.....	88
Bibliographic references.....	89

### **CHAPTER 4.**

#### **Evaluation of plasma levels of interleukin 6 (IL-6) in patients with bacterial sepsis and septic shock in a hospital in the city of Cali....93**

*Ingrith Zamora Salazar / Álvaro Uribe Díaz /  
Mónica Chávez Vivas*

Abstract.....	95
Introduction.....	98
Materials and methods.....	99
Results.....	101
Discussion.....	108
Conclusions.....	111
Bibliographic references.....	112

**CHAPTER 5.**

**Evaluation of plasma levels of Interlukines 1 $\beta$  and 10 in patients with bacterial sepsis and septic shock.....115**

*Maryury Jaramillo Zapata / Roberto José Guerrero Ángulo /  
Mónica Chávez Vivas*

Abstract.....	117
Introduction.....	120
Materials and methods.....	122
Results.....	124
Discussion.....	130
Conclusions.....	133
Bibliographic references.....	133
<b>About the authors.....</b>	<b>139</b>
<b>Peer evaluators .....</b>	<b>143</b>

## PRÓLOGO

Indudablemente desde la descripción de Linus Pauling de la presencia de una mutación como origen de la anemia falciforme, la comprensión de la enfermedad “molecular” avanzó notablemente con la secuenciación del genoma humano. Además con la aplicación de las herramientas moleculares que se ha intensificado en los últimos años ha sido el soporte de la Medicina Molecular que ha llevado a entender que las patologías tienen un origen polifuncional, en el entendimiento del fenómeno biológico, donde el componente genético tiene gran relevancia en lo que se conoce como genética molecular humana. En este sentido, la investigación que se lleva a cabo en el campo de los marcadores moleculares constituye ser herramienta fundamental de la Medicina Molecular para el diagnóstico y la prevención de las enfermedades.

En el caso de las enfermedades infecciosas que tienen una alta prevalencia en nuestra región, representan una importante causa de mortalidad debido a complicaciones que desencadenan en sepsis, en especial en pacientes ingresados a las unidades de cuidados intensivos o con deficiencias inmunológicas.

El presente libro *Marcadores moleculares avances en el estudio de sepsis bacteriana en la ciudad de Cali* nace como una iniciativa de socializar los resultados obtenidos en los trabajos de investigación más recientes de los miembros del grupo de investigación en genética, fisiología y metabolismo- GEFIME de la Universidad Santiago de Cali en asociación con otras universidades de la Región. Estos trabajos de investigación se han desarrollado con la finalidad de dar a conocer los resultados que se han obtenido en el estudio de las características epidemiológicas de la sepsis

en la ciudad de Cali y cómo la investigación en torno a la búsqueda de marcadores comunes en la población caleña que la hacen susceptible a desarrollar sepsis como complicación de una enfermedad infecciosa de origen bacteriano. Algunos de estos trabajos se realizaron en colaboración con otras instituciones nacionales fortaleciendo las alianzas inter-institucionales en las investigaciones biomédicas. Este libro de investigación comprende trabajos de gran interés en el área de las Ciencias de la Salud con especial interés en la prevención de las complicaciones generadas por enfermedades causadas por agentes infecciosos bacterianos.

De acuerdo al perfil y experiencia de los diferentes investigadores miembros del grupo GEFIME, se lograron realizar trabajos de investigación en torno de avanzar en el disminuir el impacto negativo que genera la sepsis bacteriana mediante la exploración de marcadores moleculares que ya han sido establecidos en otras parte del mundo. Como se describe en los capítulos, el enfoque de este libro abarca aspectos relacionados con la influencia de las citocinas como componente importante en la inflamación desarrollada durante la sepsis. En un enfoque con gran relevancia clínica, se estudió cómo el cambio de ciertos nucleótidos en genes que codifican por citocinas pro-inflamatorias en la susceptibilidad a la sepsis y con aplicación diagnóstica. Pero no sólo se busca marcadores en el ADN de los individuos, sino en las proteínas, mediante la investigación de los niveles plasmáticos de las citocinas como biomarcadores de sepsis bacteriana.

Los lectores podrán encontrar en este libro resultados inéditos e innovadores de trabajos locales de gran relevancia en la salud pública local y de impacto mundial. Los autores esperamos con este trabajo poder apoyar al avance en la determinación

de los marcadores que prevalencia en nuestras poblaciones. De esta manera, estos trabajos de investigación permitieron la caracterización de factores que se deben a interacciones ambientales con la condición genética del individuos que lo lleva a responder en forma específica ante un agente infeccioso que ha sido gestado desde la academia con un indudable apoyo institucional y trabajando en conjunto con las instituciones implicadas en la salud y bienestar de nuestra región.



# INTRODUCCIÓN

La sepsis es la causa más común de muerte entre los pacientes críticos en unidades de cuidados intensivos (UCI) en Colombia. A pesar del creciente nivel de atención y terapia de apoyo, el problema desafiante de la sepsis está creciendo.

En la actualidad, los criterios y parámetros clínicos indicadores de la enfermedad incluyen: fiebre, conteos de glóbulos blancos, proteína C-reactiva (CRP), y la procalcitonina (PCT), y desde la parte hemodinámica parámetros como la presión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura y parámetros ventilatorios. Sin embargo, en la práctica clínica, la medida y seguimiento del paciente con estos parámetros puede afectar la capacidad del médico para evaluar eficazmente el cambio en el estado general, que indica el deterioro e incluso la muerte; por lo que la búsqueda de nuevos biomarcadores con alta sensibilidad y especificidad es uno de los principales campos de investigación en la sepsis.

En Colombia la investigación de marcadores moleculares en sepsis es incipiente. Sin embargo, en los últimos años en la ciudad de Cali se han intensificado las investigaciones en esta enfermedad que involucran a investigadores de la Universidad Santiago de Cali y se recopilan en este libro.

Se aborda los aspectos epidemiológicos de la enfermedad, los marcadores moleculares que se emplean en el diagnóstico y pronóstico de la sepsis y choque séptico.



## Capítulo 1.



# Evaluación del polimorfismo -592 A/G en el gen que codifica por interlucina 10 (IL-10) en pacientes con diagnóstico de sepsis bacteriana

*Romel Fabián Gómez  
Alfonsina del Cristo Martínez  
Mónica Chávez Vivas*

### **Cita este capítulo:**

Gómez RF, Martínez A del C. y Chávez-Vivas M. Evaluación del polimorfismo - 592 A/G en el gen que codifica por interlucina 10 (IL-10) en pacientes con diagnóstico de sepsis bacteriana. En: Chávez-Vivas, M. (ed. científica). Avances en el estudio de marcadores moleculares en el diagnóstico y pronóstico de sepsis bacteriana en la ciudad de Cali. Cali, Colombia: Editorial Universidad Santiago de Cali; 2020. pp 19-34.



## Capítulo 1.

### Evaluación del polimorfismo -592 C/A en el gen que codifica por interleucina 10 (IL-10) en pacientes con diagnóstico de sepsis bacteriana

*Romel Fabián Gómez. MsC<sup>1</sup>*

<https://orcid.org/0000-0002-9529-9599>

*Alfonsina del Cristo Martínez. MsC<sup>2</sup>*

<https://orcid.org/0000-0002-8205-5747>

*Mónica Chávez Vivas. Ph.D<sup>3</sup>*

<https://orcid.org/0000-0001-9996-3744>

## RESUMEN

### Introducción

Las altas tasas de mortalidad que se presentan alrededor de la sepsis ha hecho necesario buscar nuevos marcadores para abordar al paciente más oportunamente. El objetivo de este trabajo de grado fue establecer la asociación del polimorfismo -592C/A del gen IL-10 y el desarrollo de sepsis bacteriana y choque séptico en pacientes que se encuentran en la Unidad de cuidados Intensivos (UCI) de la Clínica Versalles de la ciudad de Cali durante el año 2018.

### Materiales y métodos

Un total de 62 pacientes con diagnóstico de sepsis o choque séptico fueron incluidos en el estudio. Se obtuvo la sangre periférica

1. Universidad Libre - Seccional Cali  
Cali, Colombia

✉ rofagom@gmail.com

3. Universidad Santiago de Cali  
Cali, Colombia

✉ monica.chavez02@usc.edu.co

2. Universidad Santiago de Cali  
Cali, Colombia

✉ alfonsina.matinez00@usc.edu.co

y se extrajo el ADN y se realizó la amplificación del gen que codifica para la IL-10 para detectar la variante polimórfica -592C/A mediante la aplicación de la técnica de ensayo de amplificación del cebador específico de secuencia por PCR (PCR-SSP).

### **Resultados**

Los pacientes estudiados tenían un promedio de 53 años de edad, con una estancia hospitalaria de 7 días, el 59,7% eran varones. El 69,4% de los pacientes presentó sepsis y el 30,6% choque séptico. El 16,1% de pacientes falleció. El pulmón (40,3%) y la hipertensión arterial (43,5%) y los procesos hematológicos (17,7%) fueron el foco séptico, la comorbilidad y la disfunción orgánica más reportadas. Las bacterias Gram negativas se detectaron en forma significativa (59,7%;  $p < 0,05$ ). El análisis de la posición IL-10-592C/A del gen IL-10 evidenció que los pacientes que desarrollaron sepsis presentaron con más frecuencia el genotipo homocigoto AA, el cual se relacionó en forma significativa con altos niveles de IL-10 al momento del ingreso a la UCI ( $p = 0,001$ ) y en el 70,6% de los pacientes continuaron los niveles de la IL-10 altos durante las primeras 48 horas del ingreso a la UCI

### **Conclusión**

El análisis de la posición IL-10-592C/A del gen IL-10 evidenció relación significativa con altos niveles plasmáticos de la IL-10.

### **Palabras Clave**

Interleucina 10, polimorfismo, -592C/A IL-10, sepsis, choque séptico.

### **Abstract**

Introduction. High mortality rates that occur around sepsis have made it necessary to search for new markers to approach the pa-

tient more promptly. The objective of this degree work was to establish the association of the -592C / A polymorphism of the IL-10 gene and the development of bacterial sepsis and septic shock in patients who are in the Intensive Care Unit (ICU) of the Versalles Clinic in the city of Cali during the year 2018.

### **Materials and methods**

A total of 62 patients with a diagnosis of sepsis or septic shock were included in the study. Peripheral blood was obtained and DNA was extracted and the gene encoding IL-10 was amplified to detect the -592C / A polymorphic variant by applying the sequence-specific primer amplification assay by PCR (PCR-SSP).

### **Results**

The patients had an average of 53 years and 7 days of hospital stay, 59.7% were men. 69.4% of the patients presented sepsis and 30.6% septic shock. 16.1% of patients died. The lung (40.3%) and arterial hypertension (43.5%) and hematological processes (17.7%) were the most reported septic focus, comorbidity and organ dysfunction. Gram negative bacteria were detected significantly (59.7%;  $p < 0.05$ ). The analysis of the IL-10-592C / A position of the IL-10 gene showed that patients who developed sepsis more frequently presented the homozygous AA genotype, which was significantly related to high levels of IL-10 at the time of admission to the ICU ( $p = 0.001$ ) and in 70.6% of the patients the levels of IL-10 continued to be high during the first 48 hours after admission to the ICU.

### **Conclusion**

Analysis of the IL-10-592C / A position of the IL-10 gene showed a significant relationship with high plasma levels of IL-10.

## Keywords

Interleukin 10, polymorphism, -592C/A IL-10, sepsis, septic shock.

## INTRODUCCIÓN

La interlucina-10 (IL-10) es una citocina secretada principalmente por los macrófagos, eosinófilos, linfocitos T y B. La principal función de esta citocina es limitar la respuesta inflamatoria. Uno de los factores que influyen en su producción son las infecciones (Hjuler et al, 2008), y se ha visto que juega un papel relevante en la patogénesis de la sepsis (1). En este sentido, se ha relacionado la producción excesiva de la Il-10 como inductor de inmunosupresión en sepsis bacteriana e incremento de la mortalidad (2).

La producción de esta citocina varía entre individuos y estaría influenciada por las características genéticas, entre ellas, el cambio de un solo nucleótido en el gen que codifica la IL-10, lo que genera un polimorfismo conocido comúnmente como SNP. En la región promotora del gen *Il-10* se han detectado tres SNP (-1082, -819, y -592) (3) que se han relacionado con los cambios en los niveles de la IL-10 y en la susceptibilidad de la sepsis (4).

El polimorfismo generado por el cambio de adenina por guanina en la posición -1082 se relaciona con la evolución de la sepsis (3, 8). El alelo -1082A se relaciona con susceptibilidad al desarrollo de sepsis; siendo el genotipo AA relacionado con aumento en la producción de la IL-10 y por lo tanto con inmunosupresión inducida a las infecciones. El genotipo -1082G/G se ha asociado con menor mortalidad en pacientes que desarrollan sepsis (3). Sin embargo, resultados contradictorios se han encontrado en

otras investigaciones, el alelo -1082A se asocia significativamente con menor producción de IL-10 inducida debido al efecto del lipopolisacárido (LPS) de las bacterias Gram negativas y el alelo -1082G se relaciona con una mayor producción de IL-10 y mayor mortalidad en la sepsis grave (5).

En un metaanálisis se encontró que los polimorfismos de IL-10 están asociados con la susceptibilidad a la sepsis en poblaciones caucásicas y asiáticas (6). Además, del riesgo de shock séptico en este estudio posiblemente debido al aumento de las concentraciones plasmáticas de IL-10 (7).

Es necesario realizar estudios en este polimorfismo para evaluar la precisión de estos datos en diferentes poblaciones, debido a que como lo han establecido algunos investigadores, el diagnóstico temprano de sepsis y el correcto cumplimiento del soporte clínico juegan un papel crítico en la mortalidad (8).

El estudio de los polimorfismos genéticos y el desarrollo de la sepsis ayudan a proporcionar a los clínicos nuevas herramientas para evaluar el pronóstico, para intervenir temprana y agresivamente con el tratamiento a las personas de alto riesgo, y para evitar el uso de terapias con efectos adversos; sin embargo, estos estudios deben ser realizados para cada población en particular. El objetivo de este estudio fue evaluar el polimorfismo -1038 A/G de la región promotora del gen de la IL-10 en pacientes diagnosticados con sepsis en un hospital de la ciudad de Cali.

## **MATERIALES Y MÉTODO**

Este estudio de casos y controles incluyó un total de 62 muestras de pacientes con diagnóstico de sepsis de acuerdo a los parámetros establecidos en el tercer consenso de sepsis (9) y 50 sujetos sanos. Los criterios de inclusión fueron: pacientes que se encuentren en la Unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica Versalles con diagnóstico de sepsis bacteriana, mayores de 18 años y que firmaron el consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), con historias clínicas incompletas, que estén recibiendo previamente terapia antimicrobiana, que tengan como antecedentes enfermedades autoinmunes (lupus, espondiloartropatia, psoriasis) o pacientes que estén recibiendo previamente medicamentos inmunomoduladores (anti-TNF, metrotexate, sulfasalazina) ó con shock refractario post inicio a reanimación con esteroides.

### **Obtención de las muestras**

Para obtener las muestra clínicas de los pacientes con sepsis hospitalizados en la unidad de cuidado intensivo, se tomó una muestra de 5 mL de sangre periférica en un tubo vacutainer (BD, Franklin Lakes, USA) con EDTA como anticoagulante, se centrifugó a 3000 g x 10 minutos y se almacenó a -20 °C, que es la conservación más correcta para los estudios genéticos.

## **Técnicas genético-moleculares**

### **Extracción del ADN**

A partir de 1,5 mL de suero/plasma se realizó la extracción del ADN con el DNeasy Blood & Tissue Kit (Cat No. 69506 QIAGEN) siguiendo el protocolo establecido por la casa comercial. Una vez purificado el ADN se cuantificó su concentración espectrofotométricamente en Nanodrop 2000.

### **Amplificación del cebador específico de secuencia PCR-SSP**

La genotipificación del gen que codifica pro la IL-10 (-1082G / A) se llevó a cabo mediante el empleo del ensayo de amplificación del cebador específico de secuencia por PCR (PCR-SSP), que consiste en emplear los cebadores con el polimorfismo -1038G para el alelo G y -1038A para el alelo A con las condiciones siguientes de amplificación: un ciclo a 95° C durante 5 min seguido de 30 ciclos a 95° C durante 90 s, 60° C por 90 s, 72° C por 1 min y finalmente por 10 min de extensión a 72° C. En los cebadores IL-10 genéricos 5-tct cgg ttt ctt ctc cat cg-3, cebador del alelo G 5-ata ggt ttt gag ggg cat gg-3 y cebador del alelo A 5-ata ggt ttt gagggg cat ga-3- la amplificación se llevó a cabo utilizando el termociclador Bio-Rad.

La electroforesis de los productos de PCR se llevó a cabo en gel de agarosa al 2% y visualizado por Syber Green, la presencia o ausencia de fragmentos se visualizó mediante un transiluminador UV. Un tamaño de producto de 161 pb se consideró una amplificación positiva. Cada una de las mezclas de cebadores contenía un par de cebadores de control que amplificaba una parte del gen de la  $\beta$ -globina humana (fig 1). Se determinaron las frecuencias de alelos y genotipos del gen de la IL-10 (G/A-1082).

## Análisis estadístico

Las variables fueron categorizadas y se analizaron mediante la prueba de chi cuadrado empleando el paquete estadístico SPSS vs.23 (Chicago, Inc). Los valores de Odds Ratio (OR) que se muestran en las tablas se obtuvieron utilizando el genotipo ancestral o el alelo como referencia (se muestra como OR = 1). Todas las pruebas fueron de dos colas y el nivel p de significancia se estableció en 0.05.

## RESULTADOS

Los pacientes presentaron como promedio de 53 años (DE+19,47), índice SOFA de 89 (DE+0,945) y 7 días (DE+4,87) de estancia hospitalaria. El 59,7% de ellos fueron varones (tabla 1).

**Tabla 1.** Características sociodemográficas y nivel promedio de la IL-10 determinada en los pacientes con sepsis y choque séptico

	Total (n=62)	Sepsis (n= 43)	Choque séptico (n=19)	P-value
<b>Género M/F</b>	37/25	26/17	11/8	0,849
<b>Edad, promedio ± DS</b>	53.00±19.47	51.93 ±20.258	52.21 ±18.109	0,921
<b>Días de estancia en la UCI, promedio ±DE</b>	7.00±4.874 (2-3)	7.85±3.804 (2-16)	9.53±6.703 (3-33)	0,544
<b>qSOFA ≥ 2 (%)</b>	23 (37.1)	15 (34.9)	8 (42.1)	0,587

<b>IL-10 pg/ mL en el momento de la admisión pg/mL [25th-75<sup>th</sup> percentiles]</b>	43.00 [26.5- 72.5]	43.00[27-74]	16 [16-48]	0,583
<b>IL-10 48h pg/ mL [25th-75<sup>th</sup> percentiles]</b>	52 [37.5-83.75]	45 [30-69]	66 [46-90]	0,270

\* **p-value estadísticamente significativo  $\leq 0,05$**

Fuente: Elaboración propia.

El 69,4% de los pacientes presentó sepsis y el 30,6% choque séptico. El 16,1% de pacientes falleció. El agente etiológico aislado más frecuentemente fue las bacterias Gram negativas (59,7%;  $p < 0,05$ ).

El análisis de la posición -1038 del gen *il-10* evidenció un ligero predominio del alelo A con una frecuencia del 80,6%, frente al alelo G (72,6%).

El genotipo AG fue el más frecuente con un 53,2% de prevalencia, seguido por el genotipo AA con un 27,4% y el genotipo GG con un 17,7%.

Los datos de los SNP IL10 en los pacientes con sepsis se presentan en la Tabla 2. Los pacientes que desarrollaron sepsis presentaron con mas frecuencia el genotipo AA sin representar un valor estadísticamente significativo (76,5%;  $p > 0,05$ ).

En este estudio se determinaron también los niveles plasmáticos de la IL-10 al momento del ingreso a la UCI y en las 48 horas siguientes y se encontró que los pacientes con diagnóstico de sepsis

presentaron un nivel promedio de 43 pg/mL, y en los pacientes que desarrollaron choque séptico, estos niveles se incrementaron a 66pg/mL durante las primeras 48 horas de su ingreso a la UCI.

El grupo control presentó un nivel promedio de 3 pg/ml, valores por encima de estos fueron considerados altos. Los pacientes con altos niveles de IL-10 al momento del ingreso a la UCI representaron el 41,9%, estos niveles se mantuvieron altos en el 48,4% de ellos durante las primeras 48 horas de su ingreso a la UCI.

El genotipo AA se relacionó en forma significativa con altos niveles de IL-10. El 76,5% de los pacientes que tenía el genotipo AA presentó altos niveles de la IL-10 al momento del ingreso a la UCI ( $p=0,001$ ) y en el 70,6% de los casos con este genotipo, los niveles continuaron altos durante las primeras 48 horas de su ingreso a al UCI ( $p=0,032$ ) (Tabla 2).

**Table 2.** Características de los pacientes con sepsis en relación al genotipo IL-10 -1082.

Característica	Total (n=62)	AG/GG n=45 n(%)	AA n=17 n(%)	OR 95%CI	P-value
GÉNERO					
Mujer	25 (40,3)	20 (44,4)	5 (29,4)	0,521(0,157-1,725)	0,282
Hombre	37 (59,7)	25 (55,6)	12 (70,6)		
SEPSIS	43 (69,4)	30 (66,7)	13 (76,5)	1,625(0,452-5,848)	0,455
CHOQUE SÉPTICO	19 (30,6)	15 (33,3)	4 (23,5)	1,625(0,452-5,848)	0,455
AGENTE ETIOLÓGICO (GRAM NEGATIVOS)	37 (59,7)	24 (53,3)	13 (76,5)	2,844 (0,803-10,070)	0,098

IL-10 ALTA	26 (41,9)	13 (29)	13 (76,5)	8,000 (2,196-29,145)	0,001
IL-10-48HrS ALTA	30 (48,4)	18 (40)	12 (70,6)	3,600 (1,082-11,973)	0,032
Estancia UCI>7 días	37 (59,7)	25 (55,6)	12 (70,6)	1,920 80,580-6,359)	0,282
Fallecidos	10 (16,1)	7 (15,6)	3 (17,6)	1,163 (0,264-5,135)	0,842

Fuente: Elaboración propia.

## DISCUSIÓN

En este estudio se investigó una variante polimórfica del gen *il-10* con el desarrollo de sepsis.

Los polimorfismos del gen de *il-10* y la producción de IL-10 influyen en el equilibrio de la respuesta inmune como ya ha sido previamente establecido por otras investigaciones (3, 10). Debido a la importante función en la respuesta inflamatoria durante la sepsis, la naturaleza polimórfica del gen que la codifica puede conferir flexibilidad a la respuesta inmune en el paciente séptico.

Los reportes señalan que una alta producción de IL-10 podría estar asociada con la susceptibilidad y el resultado de la sepsis (1, 2, 4, 11). Mostrando el alelo -1082A una alta asociación con la susceptibilidad a sepsis. Sin embargo en este estudio, a pesar que el alelo A fue el más frecuente (80,6%) entre los pacientes que desarrollaron sepsis no se encontró asociación con el desarrollo de la enfermedad. Por otra parte se ha establecido que el alelo G se relaciona con el incremento en la producción

de la IL-10 y de la mortalidad, el resultado de este estudio no encontró esta asociación.

La discrepancia en los resultados se debe quizás a las características genéticas entre poblaciones. Un metaanálisis que incluyó 11 estudios realizados con poblaciones asiáticas y caucásicas mostró que había una asociación entre el polimorfismo IL-10 1082A/G y la susceptibilidad a la sepsis según el modelo de comparación de genotipos, en el caso de la poblaciones asiáticas (GG vs AA: OR = 0,39; IC 95% 0,21-0,73; P = 0,003; para GG vs AA / AG: OR = 0,36; IC 95% 0,14-0,92, P = 0,032), pero no hubo asociación similar en las poblaciones caucásicas (6). La discrepancia en estos resultados puede explicar los hallazgos de este estudio (AA vs GG/AG: 1,625. IC 95% 0,452-5,848; P=0,455), en el que no encontramos asociación entre los genotipos del gen *il-10-1038*.

Cuando se estableció la asociación de los genotipos con los niveles plasmáticos de la IL-10 se encontró que el genotipo AA se relacionó en forma significativa con altos niveles de IL-10 durante las primeras 48 horas del ingreso de los pacientes a la UCI en concordancia con previos resultados (7, 10, 1).

## CONCLUSIÓN

En este estudio se evidencia la asociación entre los altos niveles de le IL-10 en pacientes con el genotipo AA: sin embargo, es necesario incluir un mayor número de pacientes con la enfermedad con el fin de establecer si existe el SNP *il10-1038* y se puede relacionar con la susceptibilidad al desarrollo de la sepsis en nuestra población.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*. 2014; 5(1):36-44
2. Bozza F, Salluh J, Japiassu A, Soares M, Assis E, Gomes R, Bozza M, Castro-Faria-Neto H, Bozza P: Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Crit Care* 2007, 11:R49.
3. Stanilova SA, Lyuba D. Miteva, Zhivko T. Karakolev, Chavdar S. Stefanov. Interleukin-10 -1082 promoter polymorphism in association with cytokine production and sepsis susceptibility. *Intensive Care Med* 2006; 25: 260-266
4. Zeng L, Gu W, Chen K, Jiang D, Zhang L, Du D, Hu P, Liu Q, Huang S, Jiang J: Clinical relevance of the interleukin 10 promoter polymorphisms in Chinese Han patients with major trauma: genetic association studies. *Crit Care* 2009, 13:R188.
5. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2013; 50: 23-36
6. Pan W, Zhang AQ, Yue CL, Gao JW, Zeng L, Gu W, Jiang JX 2015. Association between interleukin-10 polymorphisms and sepsis: a meta-analysis. *Epidemiol Infect* 143: 366-375.
7. Stanilova SA, Functional relevance of IL-10 promoter polymorphisms for sepsis development. *Stanilova Critical Care* 2010; 14:119. <http://ccforum.com/content/14/1/119>.
8. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev*. 2012; 25: 609-634.
9. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer Michael, et al. The Third International Con-

- sensus Definitions for Sepsis and Septic Choque (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
10. Lowe PR, Galley HF, Abdel-Fattah A, Webster NR. Influence of interleukin-10 polymorphisms on interleukin-10 expression and survival in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2003 Jan;31(1):34-8. doi: 10.1097/00003246-200301000-00005.
  11. Ouyang L, Lv YD, Hou C, Wu GB, He ZH. Quantitative analysis of the association between interleukin-10 1082A/G polymorphism and susceptibility to sepsis. *Molecular Biology Reports* 2013; 40: 4327–4332.

## Capítulo 2.



# Marcadores moleculares **en el diagnóstico** y pronóstico de la **sepsis abdominal**

*Mónica Cabrera Tello*  
*Mónica Chávez Vivas*

### **Cita este capítulo:**

Cabrera-Tello M. y Chávez-Vivas, M. Marcadores moleculares en el diagnóstico y pronóstico de la sepsis abdominal. En: Chávez-Vivas, M. (ed. científica). Avances en el estudio de marcadores moleculares en el diagnóstico y pronóstico de sepsis bacteriana en la ciudad de Cali. Cali, Colombia: Editorial Universidad Santiago de Cali; 2020. pp 35-66.



## Capítulo 2.

### Marcadores moleculares en el diagnóstico y pronóstico de la sepsis abdominal

*Mónica Cabrera Tello*<sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-8986-8572>

*Mónica Chávez Vivas Ph. D.*<sup>2</sup>

<https://orcid.org/0000-0001-9996-3744>

#### RESUMEN

A pesar de los importantes avances en la comprensión de la fisiopatología de la sepsis abdominal, las tasas de mortalidad causadas por esta afección siguen siendo altas.

El objetivo de este capítulo es describir el estado del arte en biomarcadores moleculares propuestos como marcadores potenciales para el diagnóstico y pronóstico de sepsis abdominal.

En general, los polimorfismos genéticos se han probado clínicamente como marcadores diagnósticos y pronósticos de sepsis con resultados prometedores debido a la alta especificidad y sensibilidad de la práctica clínica.

En la sepsis abdominal se han identificado los polimorfismos -1082A/G, -819C/T y -592C/A en la región promotora que codifica por la IL-10, los polimorfismos en las posiciones -308 G/A, -238G/A, -863 C/A y +250 G/A de la región promotora y dentro del gen que codifica por el FNT, los polimorfismos -174 G/C de

1. Universidad Santiago de Cali  
Cali, Colombia  
✉ [motorrino2000@yahoo.com](mailto:motorrino2000@yahoo.com)

2. Universidad Santiago de Cali  
Cali, Colombia  
✉ [monica.chavez02@usc.edu.co](mailto:monica.chavez02@usc.edu.co)

la región promotora, y +1753C/G y +2954 G/C en la región codificante del gen de la IL-6 y dos polimorfismos en la posición -31C y -511 de la región promotora y un polimorfismo en la posición +3954 del exón 5 del gen de la IL-1 $\beta$ .

### **Palabras claves**

Sepsis abdominal, biomarcadores, polimorfismo genético, citocinas, marcadores moleculares

### **Abstract**

Despite important advances in understanding the pathophysiology of abdominal sepsis, mortality rates caused by this condition remain high.

The objective of this chapter is to describe the state of the art in molecular biomarkers proposed as potential markers for the diagnosis and prognosis of abdominal sepsis.

In general, genetic polymorphisms have been clinically proven as diagnostic and prognostic markers of sepsis with promising results due to the high specificity and sensitivity of clinical practice.

In abdominal sepsis, polymorphisms -1082A / G, -819C / T and -592C / A have been identified in the promoter region that codes for IL-10, polymorphisms at positions -308 G / A, -238G / A, -863 C / A and +250 G / A of the promoter region and within the gene that codes for TNF, the polymorphisms -174 G / C of the promoter region, and + 1753C / G and +2954 G / C in the coding region of the IL-6 gene and two polymorphisms at position -31C and -511 of the promoter region and a polymorphism at position +3954 of exon 5 of the IL-1 $\beta$  gene.

## **Keywords**

Abdominal sepsis, biomarkers, genetic polymorphism, cytokines, molecular markers

## **INTRODUCCIÓN**

Las infecciones intra-abdominales constituyen una fuente importante de complicaciones y de morbi-mortalidad en las unidades de cuidados intensivos (UCI). La mortalidad debida a infecciones intra-abdominales alcanza el 30% (1) y se incrementa a más del 50% cuando desarrollan sepsis abdominal (2).

La sepsis abdominal es una de la principales causas de morbi-mortalidad en el mundo y su incidencia viene en aumentando con un impacto negativo en la salud publica con el aumento en los costos (3). En los Estados Unidos esta patología tiene una mortalidad del 25 al 75%, y se ha visto que los costos de hospitalización alcanzan 16.700 millones de dólares anuales (4).

Son pocos los estudios epidemiológicos que se enfoquen en establecer la real incidencia de la sepsis abdominal específicamente; la mayoría de los estudios se basan en diagnósticos etiológicos, que muestran la apendicitis aguda complicada como la principal entidad generadora de sepsis abdominal en todo el mundo. La incidencia de sepsis está determinada en gran medida por las características del paciente, las comorbilidades asociadas y la flora patógena autóctona (5), lo que genera una incertidumbre en el diagnóstico en la patología, ocasionando la falta de tratamiento oportuno y como consecuencia una mayor mortalidad.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó una revisión sistemática de literatura con artículos en español e inglés empleando las palabras claves: “sepsis”, “choque séptico”, “intraabdominal infections”, “polymorphisms”, “sepsis risk”, “immunology”, “immunopathogenesis”, “biomarkers”, “pathophysiology”.

Se emplearon los operadores Booléanos: (AND, &) (OR, |) (NOT, -) (XOR) y los motores de búsqueda: Scirus (Elsevier), Google Scholar y Live Search Academic y las Base de datos: Pubmed, Science Direct, Scopus, Scielo, PLOS, Hinari, Redalyc, Dialnet, Taylor, ProQuest, Lilacs. El administrador de referencias fue Mendeley.

Los criterios de inclusión fueron: Idioma: inglés y español, artículos de investigación original, abstract o resúmenes, estudios en todo el mundo. Los criterios de exclusión fueron: artículos de revisión, capítulos de libro, libros o estudios con estimaciones provenientes de modelos estadísticos, matemáticos o modelaciones, sin medición directa en la comunidad bacteriana.

### **Identificación de artículos**

La selección de los artículos, primero se basó en la delimitación de las palabras clave, basadas en los descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS). En la base de datos PubMed se utilizó el thesaurus desarrollado por la National Library of Medicine (NLM), llamado Medical Subject Headings (MeSH), que hacía referencia a la sepsis abdominal.

Con los artículos inicialmente identificados se tabuló para cada uno la información bibliográfica sobre el autor principal, fecha

de publicación, revista, título y resumen. De estos se revisaron el título y el resumen, y, según el criterio de los autores, se seleccionaron los que eran pertinentes y aportarían información útil para la revisión, con el fin de, posteriormente, revisarlos en su totalidad.

Los artículos identificados en esta primera lectura se llevaron a lectura de texto completo y verificación de criterios de inclusión y exclusión.

Adicionalmente se realizó la búsqueda secundaria en resúmenes de congresos locales, consensos colombianos existentes sobre la materia y en las referencias de los artículos seleccionados para lectura de texto completo (estrategia de “bola de nieve”). En cada uno de los capítulos se presentarán más detalles de las revisiones de literatura realizadas para cada una de las investigaciones seleccionadas.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Se incluyó un total de 62 artículos en los que se analiza cómo las infecciones abdominales presentan un diagnóstico complejo, especialmente en las fases tempranas de la enfermedad, donde el tratamiento tiene una mayor efectividad; sin embargo, el inicio tardío de la terapia con antibióticos presenta una mayor posibilidad de que el paciente desarrolle complicaciones, incluida la sepsis abdominal. Por esta razón, en los últimos años se han intensificado los estudios en la búsqueda de biomarcadores con alta sensibilidad y especificidad que faciliten un diagnóstico rápido y temprano de pacientes con infecciones intra-abdominales en unidades de cuidados intensivos (UCI), lo que puede contribuir a un mejor manejo del paciente y a la reducción de mortalidad (6).

Actualmente el diagnóstico de la sepsis se basa en el empleo de la escala SOFA, que requiere del procesamiento de muestras en el laboratorio con un claro retraso en el diagnóstico en detrimento del paciente, por lo que el “SOFA rápido” (qSOFA) se usa con más frecuencia (6).

### **Características de la sepsis abdominal**

La sepsis abdominal se desencadena por la respuesta sistémica a un proceso infeccioso en la cavidad abdominal, incluido el epiploon y el peritoneo, siendo la característica principal, la peritonitis, que puede ser primaria, secundaria o terciaria (7). La peritonitis primaria, se desencadena cuando la infección bacteriana de la cavidad peritoneal ocurre sin que se haya presentado una lesión del tracto gastrointestinal, por lo que la bacteria llegó a la cavidad abdominal por diseminación hematogena o linfática. El germen más frecuente en este caso es *Escherichia coli* (8).

En la peritonitis secundaria, la infección de la cavidad peritoneal es consecuencia de una lesión en el tracto gastrointestinal como consecuencia de: perforación del tracto gastrointestinal, trauma abdominal, neoplasias, infección de órganos abdominales (apendicitis, diverticulitis), isquemia intestinal relacionada con obstrucción mecánica o insuficiencia vascular, enfermedad con necrosis o la dehiscencia de la anastomosis quirúrgica (8, 1). En este caso la infección es de origen polimicrobiana, siendo *E. coli* y *Bacteroides sp* las bacterias más frecuentemente implicadas. Tiene una presentación bifásica típica: la aguda de hemocultivos positivos y la formación tardía de abscesos. La peritonitis terciaria es consecuencia de la infección persistente o por la recurrencia de una infección intraabdominal hasta 48 horas después del establecimiento de un tratamiento adecuado; este tipo de patología se asocia con disfunción multiorgánica (8, 1).

## **Respuesta inflamatoria en la sepsis abdominal**

La sepsis abdominal es consecuencia de la respuesta inflamatoria sistémica a la peritonitis de origen bacteriano o micótica. La peritonitis bacteriana espontánea generalmente ocurre en pacientes con enfermedad hepática crónica y ascitis. Otras entidades clínicas asociadas con la ascitis son: el síndrome nefrótico, el lupus eritematoso sistémico o los pacientes con cáncer (8, 3, 1).

La ruta de infección hematógena es el origen más probable y en la mayoría de los casos se desencadena por la respuesta inflamatoria al lipopolisacárido (LPS) de las bacterias gramnegativas o por el ácido lipoteicoico y peptidoglucano, componentes más externos de las bacterias grampositivas. También se reportan como fuente importante las toxinas de bacterias anaerobias del tracto gastrointestinal o la genital femenina (9).

La consecuencia del daño del tejido gastrointestinal es la liberación extracelular de las moléculas llamadas patrones moleculares asociados al daño (DAMS), desencadenando la activación de varios mediadores inflamatorios, incluida la red de citocinas y los sistemas de coagulación y fibrinolíticos (62), que constituye la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) e hipoxia de los tejidos, lo que reduce la resistencia a la infección e incrementa el riesgo de sufrir la sepsis (10). Con la llegada de microorganismos al sitio lesionado, las células del sistema inmune reconocen los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) que impulsan la inflamación séptica.

Los DAMPs y PAMPs comparten varias familias conservadas de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), incluida la familia PRR prototípica, entre los más comunes se encuentran los receptores basurero, los receptores de lectinas tipo c y los más

comunes llamados los receptores tipo Toll (TLR) (11). Los LTRs se encuentran principalmente en los leucocitos y células endoteliales y se han identificado al menos 10 receptores LTR; el TLR2 es un receptor que reconoce principalmente lipoproteínas bacterianas y ácidos lipoteicoicos de las bacterias Gram positivas. Mientras que el TLR4 interactúa especialmente con el LPS de organismos Gram negativos (12, 13).

El comportamiento diferente a la infección en pacientes críticos ha permitido sugerir que la genética del hospedero puede influir en gran medida en la modulación de la expresión y la función de los receptores TLR, la magnitud de la respuesta inmune innata y como consecuencia en la gravedad de la sepsis (14).

Con la activación de los TLRs se inicia una cascada de señalización que da como resultado la activación del factor nuclear kappa ( $\text{NF-}\kappa\text{B}$ ), que activa la expresión de genes que condifican para citocinas y quimiocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  ( $\text{TNF-}\alpha$ ), y las interleuquinas 1 y 6 (IL-1, IL-6) que aumentan hasta 1000 veces durante la fase aguda en respuesta a cualquier tipo de microorganismo.

Las citocinas,  $\text{TNF}\alpha$ , IL-1 e IL-6 coordinan el inicio de la respuesta de fase aguda.  $\text{TNF}\alpha$  e IL-1 ejercen profundos efectos sobre la vasculatura y el endotelio, además de participar en la activación de la cascada de coagulación.  $\text{TNF}\alpha$  señala a través del receptor TNFR tipo I y II, lo que da como resultado una señalización y transcripción proinflamatoria mediada por  $\text{NF-}\kappa\text{B}$ . El TNFRI tiene un dominio de muerte, como otros miembros de la misma familia de receptores, y puede transducir señales que resultan en la activación de la muerte celular programada (15). Las vías inflamatorias impulsadas por  $\text{NF}\kappa\text{B}$  pueden anular los efectos proapoptóticos del  $\text{TNF-}\alpha$ , de modo que la exposición al  $\text{TNF-}\alpha$

no produce una muerte celular generalizada. Sin embargo, en situaciones en las que la transcripción hepática está bloqueada, el TNF $\alpha$  puede provocar una apoptosis hepática profunda y rápida (16). El TNF- $\alpha$  y las interleucinas también estimulan la producción de mediadores tóxicos, que incluyen prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de plaquetas y fosfolipasa A2, que dañan el revestimiento endotelial, lo que provoca un aumento de la fuga capilar, lo que desencadena una inflamación excesiva, sepsis y falla orgánica múltiple (MOF) (17).

En el caso de la activación del TLR4 por el LPS se genera además la liberación de interferones tipo 1 (INF- $\alpha$  e INF- $\beta$ ). Los interferones y la IL-1 estimulan la síntesis y la producción endotelial de la enzima sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS) tanto en las células inmunes como en el tejido vascular, lo que conduce a la producción de óxido nítrico (NO) (18). Este NO produce la relajación del músculo liso facilitando la permabilidad del endotelio permitiendo la llegada de leucocitos a la cavidad peritoneal.

Todos estos mediadores mencionados, junto con el complemento activado, inducen quimiotaxis de neutrófilos en los órganos diana (pulmón, hígado y riñón), lo que lleva a su activación. La activación de los neutrófilos tiene dos consecuencias: su desgranulación, con la liberación de sus enzimas proteolíticas y la producción de radicales libres de oxígeno. Estos últimos causan la peroxidación de los fosfolípidos de la membrana celular, cuya consecuencia es la producción de leucotrienos y prostanoïdes, la última estación de la cascada inflamatoria (19).

El NO inhibe la respiración mitocondrial, causando una alteración de la utilización de oxígeno en los tejidos, que junto con las acciones de TxA2, PGE2 y prostaciclina, son responsables de la acidosis láctica. A su vez, el TNF- $\alpha$  desencadena la liberación de

hormonas del estrés (GH, ACTH y cortisol), lo que lleva a la hiperglucemia en la fase inicial del shock séptico, la IL-1 estimula la síntesis de ACTH, cortisol e insulina.

El NO también produce alteraciones en la vía intrínseca y extrínseca de la coagulación y la fibrinólisis (antitrombina III [AT-III], factor tisular, trombomodulina y proteína C reactiva) que conducen al atrapamiento de plaquetas y al bloqueo de los capilares, junto con la liberación de sustratos lipídicos, como la sobreproducción de prostaglandinas, especialmente de la serie 2 y leucotrienos de la serie 4, además de la producción de PAF: factor activador de plaquetas (20).

Este mecanismo inflamatorio desencadena los efectos clínicos conocidos de fiebre, escalofríos, trastornos de la conciencia, entre otros, y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que es modulado por el propio cuerpo a través de diferentes líneas de regulación, entre las cuales se encuentra el bloqueo de LPS por la permeabilidad, mejora de la proteína (BPI), inhibición de la tirosina quinasa y la proteína quinasa C, producción de receptores solubles para TNF, producción de antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra), producción de citocinas antiinflamatorias como IL-4, IL-10 y factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) (21).

Aunque la sepsis es un proceso sistémico, la cascada fisiopatológica puede variar de un órgano a otro (22). En el caso de la sepsis intraabdominal, puede producirse una respuesta inflamatoria mediada por citoquinas que inicialmente está compartimentada en la cavidad peritoneal (23). En pacientes con peritonitis secundaria generalizada, IL-1, TNF $\alpha$ , IL-6, IL-10 e IFN $\gamma$  están presentes en altas concentraciones en el líquido peritoneal de pacientes con peritonitis (24).

Por otro lado, las citocinas antiinflamatorias bloquean este proceso o al menos suprimen la intensidad de la cascada. Las citocinas como IL-4, IL-10, IL-13 y TGF- $\beta$  suprimen la producción de IL-1, TNF, quimiocinas como IL-8 y moléculas de adhesión vascular. Por lo tanto, se cree que un “equilibrio” entre los efectos de las citocinas pro y antiinflamatorias determina el resultado de la enfermedad, ya sea a corto o largo plazo. Las citocinas proinflamatorias son necesarias para iniciar un proceso inflamatorio efectivo contra la infección, mientras que su producción en exceso se ha asociado con disfunción y mortalidad de múltiples órganos y sistemas.

Por el contrario, las citocinas antiinflamatorias parecen ser un requisito previo para controlar y disminuir la respuesta inflamatoria que conduce a una depresión del sistema inmune de los pacientes. Sin embargo, no hay datos que respalden la relación de la sepsis con una respuesta antiinflamatoria deficiente. Por el contrario, las citocinas antiinflamatorias o el factor de crecimiento transformante (TGF)  $\beta$  e inhibidores de citocinas como el receptor del factor de necrosis tumoral soluble (sTNFR) –I y II, IL-1ra o los receptores de IL-1 solubles (sIL-1r) aumentan significativamente en la circulación de pacientes con sepsis (19).

### **Mecanismos de falla orgánica múltiple (MOF) asociados con sepsis**

Los MOF se consideran el proceso resultante de una respuesta inflamatoria secundaria a trauma, isquemia o inflamación sistémica (25).

Los MOF son la principal causa de muerte en unidades de cuidados intensivos (UCI), que afecta especialmente a pacientes sépticos (26).

Aunque la atención de apoyo para pacientes críticos ha mejorado mucho, las tasas de mortalidad se han mantenido igual en las últimas dos décadas. Estas tasas están directamente relacionadas con factores como la cantidad de órganos afectados y las diferentes fuentes de los sistemas involucrados. Desafortunadamente, se observan resultados contradictorios en los estudios que intentan correlacionar diferentes sistemas, algunos autores atribuyen esta falla al conocimiento fisiopatológico limitado de los MOF (25).

El endotelio desempeña un papel central en la disfunción microvascular y fisiopatológica de la sepsis, la regulación del tono vasomotor, el tráfico celular, la coagulación y el equilibrio local entre mediadores anti y pro inflamatorios (27).

Niveles de biomarcadores solubles implicados en la activación endotelial de la circulación, tales como tirosina quinasa-1 (sFlt-1), inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1), E-selectina soluble, molécula de adhesión intercelular-1 (sICAM-1) y la molécula de adhesión celular vascular 1 (sVCAM-1) se correlacionaron fuertemente con la gravedad de la sepsis (28).

### **Función de las citocinas en la sepsis abdominal**

Las citocinas son componentes importantes del sistema inmune que actúan como mensajeros entre las células, pero están involucradas en muchos aspectos patológicos de la cascada que conducen a la respuesta inflamatoria sistémica SIRS y MOF (29).

Las citocinas son una familia de proteínas de bajo peso molecular (16-25 kDa) que son secretadas por muchas células, incluidos los macrófagos y monocitos; la secreción de citocinas es un proceso estrictamente regulado, y la expresión de la mayoría de las ci-

tocinas está modulada por factores de transcripción tales como factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) (28).

Todas las citocinas causan sus efectos a través de receptores altamente específicos en la superficie celular, la mayoría de ellas tienen una actividad pleiotrópica y muestran diferentes efectos funcionales en varias células objetivo, lo que desencadena una respuesta inflamatoria beneficiosa, que promueve la coagulación local para limitar el daño tisular; la producción excesiva de estas citocinas promueve el daño tisular y el edema en condiciones patológicas como la sepsis (28).

El factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), es una citocina con acción pleiotrópica que se produce en respuesta a estímulos infecciosos, invasivos o inflamatorios, es producida principalmente por células del sistema inmune como monocitos y macrófagos activados, y en menor proporción por células como LT estimuladas por antígenos, células NK (Natural Killer) y mastocitos, además de otras células como los fibroblastos. Es la principal citocina involucrada en la respuesta inflamatoria aguda a los microorganismos Gram, y es responsable de muchas de las complicaciones sistémicas de las infecciones graves (30).

La interleucina 1 (IL-1) es un mediador de citocinas de la respuesta inflamatoria aguda producida principalmente por macrófagos y también por neutrófilos, queratinocitos y células endoteliales (10).

El TNF- $\alpha$  y la IL-1 actúan sinérgicamente para producir un estado similar al choque séptico con un predominio de una alta permeabilidad vascular, edema pulmonar severo y hemorragia, además son mediadores en el desarrollo de fiebre, por lo que se consideran pirógenos endógenos (31).

El exceso de producción de IL-1 está directamente relacionado con el desarrollo de shock, falla del sistema de múltiples órganos y muerte en pacientes y animales con sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y shock séptico (32).

La interleucina 6 (IL-6), otra citocina de la respuesta inflamatoria aguda con efectos locales y sistémicos, es sintetizada por células como macrófagos, células dendríticas, linfocitos, células endoteliales vasculares, fibroblastos y células musculares lisas, en respuesta a la estimulación por LPS, IL-1 e y TNF- $\alpha$  (33).

El gen IL-6 humano se encuentra en el cromosoma 7p21. Generalmente, las células normales no producen IL-6 constitutivamente, pero su expresión es fácilmente inducida por una variedad de citocinas, infecciones virales o lipopolisacáridos. El producto génico de IL-6 es una proteína de cadena única con una masa molecular que oscila entre 21 y 28 kDa, dependiendo de la fuente celular. Amplias modificaciones postraduccionales, como la N- y O-glicosilación, así como la fosforilación, parecen explicar esta heterogeneidad. El ADN complementario para IL-6 predice una proteína precursora de 212 aminoácidos.

La IL-6 es una citocina con una amplia gama de actividades biológicas, como son la inducción de la producción de proteínas de la fase aguda por el hígado, es un pirógeno endógeno, estimula la producción de neutrófilos en la médula ósea, induce la síntesis de inmunoglobulinas por el LB y promueve la diferenciación de la LTH17 (34).

Los fluidos corporales de pacientes con infecciones bacterianas agudas locales o virales y el suero de pacientes con bacteriemia gramnegativa o grampositiva contienen altos niveles de IL-6 biológicamente activa.

El IL-6 ha surgido como un indicador de citocina para la infección intraamniótica. Algunos estudios informan que los altos niveles plasmáticos de IL-6 pueden usarse como un marcador de diagnóstico de enfermedad grave que puede conducir a insuficiencia multiorgánica y shock séptico con una alta tasa de mortalidad (35).

La interleucina-8 (CXCL8) es una quimiocina del tipo CXC, secretada por monocitos, macrófagos y células endoteliales, cuya función es actuar como quimioatrayente de las células de la respuesta inmune en procesos inflamatorios (36).

La interleucina 10 (IL-10) es una citocina antiinflamatoria pleiotrópica que es secretada por las células de respuesta inmune como los linfocitos Treg y los macrófagos activados por la ruta alternativa y que tiene un papel importante en la infección porque limita la respuesta inmune a los microorganismos y evita así el daño a las células del huésped (37).

La interleucina-12 (IL-12) es secretada por fagocitos (monocitos / macrófagos y neutrófilos) y células dendríticas. Esta citocina induce la producción de IFN- $\gamma$  por los linfocitos T y las células NK, para la activación de los macrófagos por la ruta clásica aumentando su actividad bactericida, promueve la diferenciación de los linfocitos T vírgenes a la subpoblación TH1, aumenta la citotoxicidad de los linfocitos TCD8 + y las células asesinas (38, 39).

### **Los biomarcadores**

Los biomarcadores son moléculas, genes u otras características naturales que permiten identificar procesos fisiológicos o patológicos particulares de manera objetiva, sistemática y precisa, y también sirven para controlar la respuesta al tratamiento. Un

biomarcador ideal debe tener las siguientes características: fácil de medir, técnicamente no complejo, de bajo costo, y que detecte la enfermedad y procesos estudiados con una alta sensibilidad y especificidad, permitiendo también cuantificar la severidad del proceso en ausencia de clínica signos (40, 41; 42, 43).

Por lo tanto, es importante que un biomarcador molecular de sepsis refleje su biología, evidenciada por cambios bioquímicos a nivel plasmático (sistema de complemento, sistema de coagulación y sistema de calicreína-quinina) e indicadores de activación o regulación. Los elementos celulares descendentes (neutrófilos, monocitos / macrófagos y células endoteliales), que pueden conducir a la liberación de una serie de mediadores y moléculas (citocinas, quimiocinas y proteínas de fase aguda) que son características de la respuesta del huésped a nivel celular y subcelular (40, 41).

El uso potencial de biomarcadores moleculares en el campo de la sepsis se analizó de manera importante en el Foro Internacional de Sepsis (44).

Los investigadores concluyeron que: a) la sepsis es una enfermedad que surge de la respuesta del huésped a la infección, en lugar de un proceso patológico medible; b) que este concepto es complejo y se basaría en documentar con precisión tanto la infección como la respuesta; c) que la respuesta no es específica a la sepsis, ya que los cambios fisiológicos que la definen son comunes a otros procesos no infecciosos, y d) que los biomarcadores pueden transformar la sepsis de un síndrome fisiológico a un grupo de trastornos bioquímicos.

Hasta el momento se han propuesto alrededor de 178 moléculas como probables marcadores de sepsis (43) que podrían ser empleados en la rutina clínica y en el manejo del paciente séptico en función de las características del paciente y de la evolución clínica.

### **Biomarcadores inflamatorios de diagnóstico y pronóstico de sepsis abdominal**

En la respuesta inflamatoria, las citocinas pro y anti-inflamatorias juegan un papel crucial en el desarrollo de la sepsis cuando los niveles plasmáticos no son adecuados para alcanzar un balance fisiológico (42), por lo que han sido establecidos con biomarcadores potenciales de la evolución del paciente en relación a una infección. Entre los mediadores, se destacan las citocinas cuya secreción se detecta desde los primeros momentos de la infección (28).

### **Proteínas de fase aguda como biomarcadores de sepsis abdominal**

**La proteína C reactiva (PCR)** es una proteína producida en respuesta a una infección o inflamación, y se usa ampliamente en ensayos clínicos para diagnosticar y tratar a pacientes con sepsis, este biomarcador es un reactivo de fase aguda cuya síntesis en el hígado está regulada por la secreción de citocinas proinflamatorias. La PCR durante la inflamación aguda puede unirse a los componentes fosfolípidos de los microorganismos, facilitando su eliminación por los macrófagos (45). Este biomarcador se ha utilizado durante mucho tiempo para indicar procesos inflamatorios o enfermedades infecciosas (28).

La PCR tiene una sensibilidad del 78% y una especificidad del 60% para diferenciar las infecciones bacterianas de otras causas de SIRS, mientras que los valores respectivos para la procalcitonina (PCT) son del 85% y 83%. Una PCR mayor de 20 mg / L y una PCT mayor de 2 ng / ml sugieren una infección severa y / o bacteriana en lugar de una causa viral o enfermedad inflamatoria. Si la PCR es inferior a 8 mg / L y la PCT es inferior a 0,5 ng / ml, la probabilidad de bacteriemia-sepsis es inferior al 2%. De ambos, PCT se considera un marcador más específico y temprano (45).

**La procalcitonina** es una prohormona que actúa como un biomarcador inflamatorio sintetizado en condiciones sépticas y es liberada por el hígado, las células renales, los adipocitos y las células musculares en respuesta a las toxinas bacterianas, lo que conduce a niveles séricos elevados (hasta 5000 veces) dentro de 2 a 4 horas. En contraste, la procalcitonina tiene una baja regulación en pacientes con infecciones virales (46).

Las concentraciones de PCT en individuos sanos permanecen por debajo de 0,05 ng / ml. En infecciones localizadas, puede alcanzar 0,5 ng / ml. En un estado de sepsis con una repercusión sistémica de origen bacteriano, la PCT comienza a aumentar 4-6 horas después de que se produce el estímulo, alcanza su concentración máxima entre 12 y 36 horas, con valores incluso superiores a 10 ng / ml y luego, cuando el estímulo desaparece, comienza a decaer. Cuando la sepsis no es de origen bacteriano, los niveles permanecen en el rango inferior (<1 ng / ml), lo cual es muy útil en un diagnóstico diferencial de infecciones virales, estados alérgicos, enfermedades autoinmunes y rechazos de órganos trasplantados. Cuando los niveles están entre 0.5 y 2 ng / ml, no se puede excluir la sepsis y se recomienda otra determinación dentro de las 6-24 horas, observando signos y síntomas clínicos (47).

**Las pentraxinas** son una superfamilia de proteínas involucradas en respuestas inmunes agudas. Actúan como PRRS. Las pentraxinas clásicas “cortas” incluyen el componente amiloide sérico P (SAP) y la PCR, que se producen en el hígado después de las señales inflamatorias (48).

En pacientes con sepsis severa y shock séptico, los altos niveles circulantes de PTX3 persisten durante los primeros días después del inicio de la sepsis y se asocian con una alta mortalidad. Además, PTX3 se correlaciona con la gravedad de la sepsis y con la coagulación asociada con la disfunción de sepsis / fibrinólisis (49).

### **Citoquinas como biomarcadores de sepsis abdominal**

La proteína del grupo de alta movilidad 1 (HMGB1) se describió originalmente como un factor de transcripción, después de su redefinición, como una citocina proinflamatoria; HMGB1 se convirtió en el foco de una gran cantidad de estudios, se expresa en casi todos los tipos de células, excepto aquellas que carecen de núcleo (como los eritrocitos), y las principales fuentes de HMGB1 en la inflamación son los macrófagos, monocitos y neutrófilos. A diferencia de otras citocinas asociadas con sepsis, el pico de HMGB1 ocurre en etapas posteriores de la enfermedad, y los niveles de HMGB1 no siempre disminuyen en pacientes que se han recuperado de sepsis (50).

Se han identificado otras citocinas solubles como mediadores críticos del shock en la sepsis. El factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) es producido por la glándula pituitaria anterior durante la endotoxemia; niveles elevados están asociados con la expresión de TLR4 y pueden anular los efectos inmunosupresores de los glucocorticoides, posiblemente explicando su amplia actividad inmunoestimuladora (51, 52).

El factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) es producido por la glándula pituitaria anterior durante la endotoxemia; niveles elevados están asociados con la expresión de TLR4 y pueden anular los efectos inmunosupresores de los glucocorticoides, posiblemente explicando su amplia actividad inmunostimuladora (51; 52).

### **Polimorfismos relacionados con sepsis abdominal**

Los nuevos hallazgos en la biología molecular con relación al empleo de los biomarcadores moleculares tienen su fundamento en el hecho que cada paciente tiene su propio acervo genético con distinto grado de respuesta a las enfermedades, por lo que constituye un papel importante en la determinación de la susceptibilidad para el resultado de enfermedades tan complejas como la sepsis (53).

Con la ayuda de nuevos descubrimientos acerca del genoma humano se ha presentado un gran interés en la susceptibilidad genética a las infecciones, encontrándose una alta variabilidad conocida como polimorfismo genético; un polimorfismo genético es una variante alélica que existe de forma estable en una población; para ser considerado un polimorfismo genético debe presentar una frecuencia de al menos 1%. Algunos de estos cambios se traducen en una modificación de la secuencia de aminoácidos de la proteína que codifica y en cambios en la producción de dicha proteína (54). Los SNP en las regiones 5'UTR y 3'UTR (regiones 5' y 3' del ARNm, no traducidas) pueden alterar la estabilidad del ARN mensajero (ARNm), afectando su traducción a proteína. Parece menos probable que los SNP presentes en intrones (región no codificadora de un gen) también tengan un significado funcional. Es interesante señalar que los SNP situados en intrones son

los más frecuentes, seguidos de los que se producen en regiones promotoras, siendo los menos frecuentes los SNP que afectan a la secuencia de aminoácidos, lo que refleja una gran presión selectiva que limita los cambios en las proteínas (55).

Diversos estudios relacionan el polimorfismo genético de más de 30 genes con el desarrollo de sepsis, sepsis grave y choque séptico.

### **Polimorfismo en el gen que codifica para la IL-1 $\beta$**

Las IL-1 son una familia de citosinas pro-inflamatorias compuesta por la IL-1 $\alpha$  y la IL1 $\beta$  y el receptor antagonista IL-1: ILra. En estos genes se han reportado cuatro SNP relacionados con el riesgo de desarrollar sepsis, uno en la posición -889 de la región promotora del gen L-1A, dos SNP en la posición -31C y -511 de la región promotora y un SNP en la posición +3954 del exón 5 del gen IL-1B (56). Además, el gen que codifica para el receptor IL-1RN presenta en la región intrónica 2 un VNTR de 86 pb que origina cinco alelos (A1, A2, A3, A4 y A5) que los relaciona con el desarrollo de la sepsis grave (56, 57).

Un estudio multicéntrico realizado por Zhang et al, encontraron asociación significativa en el SNP -889 IL-1A con el desarrollo de sepsis. En el caso del SNP +3594 IL-1B, el genotipo TT representó menor riesgo de sufrir la enfermedad.

Para el VNTR en el gen IL-1RN se encontró una asociación significativa con el desarrollo de sepsis (OR=1.40; IC95%: 1.01- 1.95; p=0.04); además, el incremento del VNTR estuvo relacionado con un mayor riesgo en la severidad de la enfermedad (10).

## **Polimorfismo en el gen que codifica para la IL-6**

La IL-6 juega un importante papel en la sepsis ya que se considera un indicador temprano del estado inflamatorio y su nivel en suero tiene relación con la gravedad y mortalidad en los pacientes que cursen con sepsis (40; 41).

Se han realizado diversos estudios acerca del comportamiento de la IL-6 en sepsis relacionado con sus distintos polimorfismos. En estos se ha encontrado que según su configuración genética de guanina, citocina, tiamina y adenina en la cadena de ADN, existen factores de riesgo y factores protectores para desarrollar sepsis, choque séptico e incluso la muerte.

El cambio -174 G/C de la región promotora se relaciona con aumento del riesgo de desarrollar sepsis y cursar con complicación (32). Sin embargo, la configuración del genotipo homocigoto GG se relaciona con menor mortalidad en sepsis. En un estudio de pacientes postquirúrgicos mencionado en el artículo de revisión de marcadores moleculares en sepsis los pacientes que fallecieron presentaron niveles de IL-6 elevados en comparación con aquellos que sobrevivieron y que tenían la configuración homocigótica GG (41) y se relaciona con una menor mortalidad por sepsis cuando los pacientes presentan el genotipo GG.

El SNPs +1753C/G y +2954 G/C también se relacionan con el desarrollo de sepsis y la mortalidad debida a la sepsis ocurre significativamente más en los pacientes homocigóticos GG (OR=0.11; IC95%: 0.02-0.57). El SNP en la posición +5174 del gen se asocia con sepsis neonatal (58).

### **Polimorfismo en el gen que codifica para el TNF**

El papel de los polimorfismos de los genes que codifican para las proteínas TNF- $\alpha$  y TNF- $\beta$  se ha relacionado con la susceptibilidad a la sepsis en poblaciones de todo el mundo. El SNP TNF- $\alpha$  -308 G/A, los alelos se denominan TNF1 y TNF2; las copias que contienen G corresponden al alelo TNF1 y las que poseen A corresponden al alelo TNF2. El alelo A se relaciona con pacientes que tienen altos niveles plasmáticos de la citocina y con mayor susceptibilidad para desarrollar sepsis grave y choque séptico. El genotipo homocigoto AA se relaciona con mayor mortalidad en la sepsis grave que los portadores del alelo G (54).

En el SNP TNF- $\alpha$  -238G/A, el alelo A sustituye al alelo más común G y se asocia con bajos niveles de expresión del gen y el SNP TNF- $\alpha$  252 G/A se asocia con un alto nivel de mortalidad en choque séptico en adultos y bacteriemia en niños (Read, et al, 2009).

En el caso del gen que codifica para el TNF- $\beta$ , el SNP +252 G/A ubicada en un intrón, el alelo G se relaciona con mayor producción de TNF- $\beta$ , y el alelo A se denomina con mayor producción de TNF- $\alpha$  (59,54).

### **Polimorfismo en el gen que codifica para la IL-10**

En el gen que codifica la IL-10 se han identificado tres SNP: -1082A/G, -819C/T y -592C/A en la región promotora y se relacionan con susceptibilidad a la sepsis. El alelo A del SNP -1082A/G se asocia con susceptibilidad al desarrollo de sepsis y el genotipo -G/G se ha asociado con menor mortalidad. Los pacientes con sepsis que sobreviven presentan significativamente más frecuencia del alelo G y tienen mayor susceptibilidad a la infección de neumococo por la inmunosupresión inducida (60).

En el SNP-819T/G, los pacientes con el alelo G presentan mayores niveles de IL-10, con un notable incremento en la mortalidad causada por la sepsis grave (61) y el alelo A se asocia con menor estímulo de liberación de IL-10 y aumento de la mortalidad en forma crítica de pacientes enfermos.

Un estudio multicéntrico demostró que los polimorfismos de IL-10 están asociados con la susceptibilidad a la sepsis en poblaciones caucásicas y asiáticas. Sin embargo, otros estudios son necesarios para evaluar la precisión de estos datos en diferentes poblaciones (54).

## CONCLUSIÓN

En la sepsis abdominal, claramente se han identificado los siguientes polimorfismos: -1082A/G, -819C/T y -592C/A en la región promotora que codifica por la IL-10, los polimorfismos en las posiciones -308 G/A, -238G/A, -863 C/A y +250 G/A de la región promotora y dentro del gen que codifica por el FNT, los polimorfismos -174 G/C de la región promotora, y +1753C/G y +2954 G/C en la región codificante del gen de la IL-6 y dos polimorfismos en la posición -31C y -511 de la región promotora y un polimorfismo en la posición +3954 del exón 5 del gen de la IL-1 $\beta$ .

La asociación de los polimorfismos genéticos que muestran los genes que codifican por estas citocinas con el desarrollo de sepsis abdominal ayuda a proporcionar a los clínicos nuevas herramientas para evaluar el pronóstico, para intervenir temprana y agresivamente con el tratamiento a personas de alto riesgo, y para evitar el uso de terapias con efectos adversos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dusan J, Zlatibor L, Krstina D, Aleksandar K. Intra-abdominal infection and acute abdomen-epidemiology, diagnosis and general principles of surgical management. *Anamed*. 2015;10(1):69-78
2. Quenot JP, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC, et al. The epidemiology of septic choque in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care*. 2013;17(2):R65. <http://doi.org/bwk2>
3. Friedrich AK, Cahan M. Intraabdominal Infections in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med*. 2013;29(5):247-254
4. Gaieski, D.F., Edwards, J.M., Kallan, M.J. & Carr, B.G. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med* 2013; 41, 1167–1174.
5. Reinhart K, Bauer M, Riedermann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: Molecular diagnostic and biomarkers. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25:609–33
6. Evans HL, Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Pruett TL, Sawyer RG. Diagnosis of intra-abdominal infection in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7:117–21.
7. Riese J, Schoolmann S, Denzel C, Herrmann O, Hohenberger W, Haupt W. Effect of abdominal infections on peritoneal and systemic production of interleukin 6 and monocyte chemoattractant protein-1. *Shock* 2002; 17:361–4.
8. Garcia-Sanchez JE, García-García MI, García-Garroteb F, Sánchez-Romeroc I. Microbiological diagnosis of intraabdominal infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;31(4):230-239.
9. Kumar, H., Kawai, T. & Akira, S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol* 2011; 30, 16–34.
10. Zhang A, Pan W, Gao J, Yue C, Zeng L, Gu W, et al. Associations between interleukin-1 gene polymorphisms and sepsis risk: a meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2014;15:8-22. <http://doi.org/bwm2>

11. Lorenz E, Mira JP, Frees KL, et al. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. *Arch Intern Med* 2002; 162:1028–1032
12. Kagan JC and Medzhitov R. Phosphoinositide-mediated adaptor recruitment controls Toll-like receptor signaling. *Cell* 2006; 125: 943–955.
13. Inohara C, McDonald C, Nunez G. NOD-LRR proteins: role in host–microbial interactions and inflammatory disease. *Annu Rev Biochem* 2005;74:355–383.
14. Angus DC, Burgner D, Wunderink R, et al. The PIRO concept: P is for predisposition. *Crit Care* 2003; 7: 248–251
15. Hehlhans T, Pfeffer K. The intriguing biology of the tumour necrosis factor/ tumour necrosis factor receptor superfamily: players rules and the games. *Immunology* 2005;115:1–20
16. Faulkner L, Altmann DM, Ellmerich S, Huhtaniemi I, Stamp G, Sriskandan S. Sexual dimorphism in superantigen shock involves elevated TNF $\alpha$  and TNF $\alpha$ -induced hepatic apoptosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2007;176:473–482.
17. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*. 2002;296:301–5.
18. Jimenez R, Belcher E, Sriskandan S, Lucas R, McMaster S, Vojnovic I, et al. Role of Toll-like receptors 2 and 4 in the induction of cyclooxygenase-2 in vascular smooth muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:4637–4642
19. Sriskandan S, Altmann DM. The immunology of sepsis. *J Pathol* 2008; 214: 211–223
20. Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol* 2007;170:1435–1444.
21. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002; 420:885-91
22. Cavillon JM, Annane D: Compartmentalization of the inflammatory response in sepsis and SIRS. *J Endotoxin Res* 2006; 12: 151–170

23. Holzheimer RG, Schein M, Wittmann DH: Inflammatory response in peritoneal exudate and plasma of patients undergoing planned relaparotomy for severe secondary peritonitis. *Arch Surg* 1995, 130:1314–1319
24. Riché F, Gayat E, Collet C, Matéo J, Laisné MJ, Launay JM, Valleur P, Payen D, Cholley BP: Local and systemic innate immune response to secondary human peritonitis. *Crit Care* 2013, 17(5):R201
25. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35:1-9
26. Surbatovic M, Popovic N, Vojvodic D, Milosevic I, Acimovic G, Stojicic M, Veljovic M, Jevdjic J, Djordjevic D, Radakovic S. Cytokine profile in severe Gram-positive and Gram-negative abdominal sepsis. *Sci Rep.* 2015 16;5:11355. doi: 10.1038/srep11355.
27. Vincent JL, De Backer D.. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013;369:1726–34
28. Pierrakos C, Vincent JL.Sepsis biomarkers. *Critical Care* 2010, 14:R15
29. Bozza FA, Salluh JI, Japiassu AM, Soares M, Assis EF, Gomes RN, Bozza MT, Castro-Faria-Neto HC, Bozza PT: Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Crit Care* 2007, 11:R49
30. De Freitas I, Fernandez-Somoza M, Essenfeld-Sekler E, Cardier JE. Serum levels of the apoptosis-associated molecules, tumor necrosis factor-alpha/tumor necrosis factor type-I receptor and Fas/FasL, in sepsis. *Chest* 2004;125:2238–2246.
31. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest.* 1993;103:565-75
32. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013;50(1):23-36.
33. Scotte M, Daveau M, Hiron M, Delers F, Lemeland JF, Teniere P, Lebreton JP: Interleukin-6 (IL-6) and acute-phase proteins in rats with biliary sepsis. *Eur Cytokine Netw* 1991, 2:177-182.
34. Chokas AL, Trivedi CM, Lu MM, Tucker PW, Li S, Epstein JA et

- al. Foxp1/2/4-NuRD interactions regulate gene expression and epithelial injury response in the lung via regulation of interleukin-6. *J Biol Chem* 2010; 285 (17): 13304-13.
35. Patel RT, Deen KI, Youngs D, Warwick J, Keighley MR: Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 1994, 81:1306-1308
  36. Nupponen I, Andersson S, Jarvenpaa AL, Kautiainen H, Repo H: Neutrophil CD11b expression and circulating interleukin-8 as diagnostic markers for early-onset neonatal sepsis. *Pediatrics* 2001, 108:E12
  37. Latifi SQ, O'Riordan MA, Levine AD 2002. Interleukin-10 controls the onset of irreversible septic shock. *Infect Immun* 70: 4441-4446
  38. Emmanuilidis K, Weighardt H, Matevossian E, Heidecke CD, Ulm K, Bartels H, Siewert JR, Holzmann B: Differential regulation of systemic IL-18 and IL- 12 release during postoperative sepsis: high serum IL-18 as an early predictive indicator of lethal outcome. *Shock* 2002, 18:301-305
  39. Sherwin C, Broadbent R, Young S, Worth J, McCaffrey F, Medlicott NJ, Reith D: Utility of interleukin-12 and interleukin-10 in comparison with other cytokines and acute-phase reactants in the diagnosis of neonatal sepsis. *Am J Perinatol* 2008, 25:629-636
  40. Walley KR. Biomarkers in sepsis. *Curr Infect Dis Rep.* 2013;15:413–20
  41. Riedel S, Carroll KC. Laboratory detection of sepsis: Biomarkers and molecular approaches. *Clin Lab Med.* 2013;33:413–37
  42. Samraj RS, Zingarelli B, Wong HR. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock.* 2013;40:358–65
  43. Sankar V, Webster NR. Clinical application of sepsis biomarkers. *J Anesth.*2013;27:269–83
  44. Marshall JC, Reinhart K. International Sepsis Forum. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37:2290–8

45. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Melot C, Vincent JL: C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003, 123:2043-2049
46. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(10):1102–10.
47. Chu DC, Mehta AB, Walkey AJ. Practice patterns and outcomes associated with procalcitonin use in critically ill patients with sepsis. *Clin Infect Dis* 2017;64(11): 1509–15.
48. Cuello F, Shankar-Hari M, Mayr U, Yin X, Marshall M, Suna G, et al. Redox State of Pentraxin 3 as a Novel Biomarker for Resolution of Inflammation and Survival in Sepsis. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2014; 13: 2545–2557 10.1074/ mcp.M114.039446
49. Daigo K, Nakakido M, Ohashi R, Fukuda R, Matsubara K, Minami T, et al. Protective effect of the long pentraxin PTX3 against histone-mediated endothelial cell cytotoxicity in sepsis. *Science Signaling*. 2014;7(343):ra88. DOI: 10.1126/ scisignal.2005522
50. Karlsson S, Pettilä V, Tenhunen J, Laru-Sompa R, Hynninen M, Ruokonen E. HMGB1 as a predictor of organ dysfunction and outcome in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2008;34(6):1046-53. <http://doi.org/cqsxkx>
51. Flaster H, Bernhagen J, Calandra T, Bucala R. The macrophage migration inhibitory factor-glucocorticoid dyad: regulation of inflammation and immunity. *Mol Endocrinol* 2007;21:1267–1280
52. Sprong T, Pickkers P, Geurts-Moespot A, van der Ven-Jongekrijg J, Neeleman C, Knaup M, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) in meningococcal septic shock and experimental human endotoxaemia. *Shock* 2007;27:482–487.
53. Chávez M, Vallejo S. Susceptibilidad genética para el desarrollo de la sepsis bacteriana grave y choque séptico. *Rev. Cienc Salud*. 2013; 11 (1): 93-103

54. Tumangger H, Jamil KF. Contribution of genes polymorphism to susceptibility and outcome of sepsis. *Egypt J Med Hum Gen.* 2010;11(2):97-103. <http://doi.org/d5xqg9>
55. Arcaroli J, Fessler MB, Abraham E. Genetic polymorphisms and sepsis. *Shock.* 2005; 24(4):300–12.
56. Wen A-Q, Gu W, Wang J, Feng K, Qin L, Ying C, et al. Clinical relevance of IL-1beta promoter polymorphisms (-1470, -511, and -31) in patients with major trauma. *Shock.* 2010 Jun;33(6):576–82
57. Fang F, Pan J, Li Y, Xu L, Su G, Li G, et al. Association between interleukin- 1 receptor antagonist gene 86-bp VNTR polymorphism and sepsis: a meta-analysis. *Hum Immunol.* 2015;76(1):1-5. doi: <http://doi.org/bwm3>
58. Flores C, Ma S-F, Maresso K, Wade MS, Villar J, Garcia JGN. IL6 gene-wide haplotype is associated with susceptibility to acute lung injury. *Transl Res.* 2008 Jul;152(1):11–7
59. Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in Sepsis: Potent Immunoregulators and Potential Therapeutic Targets—An Updated View. *Mediators of Inflammation.* 2013, Article ID 165974, 16 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/165974>
60. Spaska A, Stanilova, Lyuba D, Miteva, Zhivko T, Karakolev, Chavdar S, Stefanov. Interleukin-10 -1082 promoter polymorphism in association with cytokine production and sepsis susceptibility. *Intensive Care Med* 2006;25: 260-266
61. Hsueh K-C, Lin Y-J, Chang J-S, Wan L, Tsai Y-H, Tsai C-H, et al. Association of interleukin-10 A-592C polymorphism in Taiwanese children with Kawasaki disease. *J Korean Med Sci.* 2009 Jun;24(3):438–42
62. Tsukamoto T, Chanthaphavong RS, Pape HC. Current theories on the pathophysiology of multiple organ failure after trauma. *Injury.* 2010;41:21–6

## Capítulo 3.



# Evaluación de los niveles plasmáticos del **factor de necrosis tumoral Alfa (FNT- $\alpha$ ) en pacientes con diagnóstico de sepsis bacteriana y choque **séptico en un hospital de la ciudad de Cali****

*Harold Rivas Mosquera  
Vanessa Quintana Ordoñez  
Juan David Diago Yusti  
Mónica Chávez Vivas*

### **Cita este capítulo:**

Rivas-Mosquera H., Quintana-Ordoñez V., Diago-Yusti JD., Chávez-Vivas M. Evaluación de los niveles plasmáticos del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) en pacientes con diagnóstico de sepsis bacteriana y choque séptico en un hospital de la ciudad de Cali. En: Chávez-Vivas, M. (ed. científica). Avances en el estudio de marcadores moleculares en el diagnóstico y pronóstico de sepsis bacteriana en la ciudad de Cali. Cali, Colombia: Editorial Universidad Santiago de Cali; 2020. pp 67-91.



### Capítulo 3.

## Evaluación de los niveles plasmáticos del factor de necrosis tumoral-Alfa (FNT- $\alpha$ ) en pacientes con diagnóstico de sepsis bacteriana y choque séptico en un hospital de la ciudad de Cali

*Harold Rivas Mosquera. MD<sup>1</sup>*  
<https://orcid.org/0000-0002-07762-2508>

*Juan David Diago Yusti. MD<sup>3</sup>*  
<https://orcid.org/0000-0002-6019-8990>

*Vanessa Quintana Ordoñez. MD<sup>2</sup>*  
<https://orcid.org/0000-0002-9775-2289>

*Mónica Chávez Vivas Ph. D.<sup>4</sup>*  
<https://orcid.org/0000-0001-9996-3744>

### RESUMEN

#### Introducción

Existen criterios para su diagnóstico que son pocos específicos para diagnóstico de sepsis o choque séptico, por lo cual en este trabajo de investigación se estudió los niveles del FNT- $\alpha$  para evaluar su posible papel como biomarcador en pacientes que se encuentran en la Unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica Versalles, Cali.

**Materiales y métodos.** Se realizó un estudio prospectivo que incluyó a 62 pacientes con diagnóstico de sepsis bacteriana y el grupo de control estuvo compuesto por 20 pacientes que no cumplían con los criterios de sepsis y que firmaron el consentimiento

1. Universidad Santiago de Cali  
Cali, Colombia  
✉ [haryalb8@hotmail.com](mailto:haryalb8@hotmail.com)

3. Universidad Santiago de Cali  
Cali, Colombia  
✉ [juandiago2012@hotmail.com](mailto:juandiago2012@hotmail.com)

2. Universidad Santiago de Cali  
Cali, Colombia  
✉ [vanqui-123@hotmail.com](mailto:vanqui-123@hotmail.com)

4. Universidad Santiago de Cali  
Cali, Colombia  
✉ [monica.chavez02@usc.edu.co](mailto:monica.chavez02@usc.edu.co)

informado. Las variables cualitativas del estudio fueron el sexo, el agente etiológico informado, el tratamiento con antibióticos, la fecha de ingreso, la fecha de alta, las comorbilidades, los parámetros físico-químicos en la escala qSOFA se analizaron con distribución de frecuencia y porcentajes. La edad del paciente y los días de estancia hospitalaria y el qSOFA se analizaron como variables cuantitativas, junto con los niveles plasmáticos de FNT- $\alpha$  en el momento de la admisión (primeras 24 h) y después de 48 horas. Los datos descriptivos se expresaron como frecuencia (%) o como media  $\pm$  SD. Se realizó un análisis estadístico con la prueba de Chi<sup>2</sup> p-value < 0,05. El análisis de regresión logística se utilizó para estimar el odds ratio (OR), expresado con su 95%. Intervalos de confianza empleando el paquete estadístico SPSS vs 23,00 (Inc, Chicago).

## Resultados

El promedio de edad de la población estudiada fue de 53 años con un predominio de hombres (59,7%). El principal foco séptico fue el pulmonar (43,5%) y la falla respiratoria (16,1%, P=0,022) fue la disfunción orgánica más prevalente. El agente etiológico fue *Escherichia coli* (15,9%). El nivel promedio del FNT- $\alpha$  de los pacientes que desarrollaron choque séptico se incrementó de 200 pg/mL a 230 pg/mL durante las primeras 48 horas. Los altos niveles del FNT- $\alpha$  al ingreso del paciente a la UCI se relacionó con un riesgo mayor de tres veces de desarrollar choque séptico (OR: 3,314; IC95 min=1,055- max=10,406; P=0.036) y se incrementó a 23 veces cuando estos niveles permanecieron por encima de 200 pg/ml durante las primeras 48 horas del ingreso del paciente a la UCI (OR:23,33 IC95%, min5,458-max 99,748; P=0,000), y los pacientes con ECV presentaron un mayor riesgo de tener altos niveles de FNT- $\alpha$  (OR 5,455; IC95% min= 1,054- max=28,239 ; P=0,029).

## **Conclusión**

En este estudio se logró establecer una asociación significativa entre el incremento de los niveles plasmáticos del FNT- $\alpha$  con el desarrollo de choque séptico en la población estudiada, lo que indica que es un buen candidato para ser empleado como biomarcador de choque séptico en nuestra población.

## **Palabras claves**

Sepsis, choque séptico, biomarcador, factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ).

## **Abstract**

### **Introduction**

There are criteria for its diagnosis that are few specific for the diagnosis of sepsis or septic shock, for which reason in this research work the levels of TNF- $\alpha$  were studied to evaluate its possible role as a biomarker in patients who are in the Intensive care unit of the Versalles clinic, Cali.

### **Materials and methods**

A prospective study was conducted that included 62 patients with a diagnosis of bacterial sepsis and the control group consisted of 20 patients who did not meet the criteria for sepsis and who signed the informed consent. The qualitative variables of the study were sex, reported etiological agent, antibiotic treatment, date of admission, date of discharge, comorbidities, and physical-chemical parameters on the qSOFA scale were analyzed with frequency distribution and percentages. Patient age and days of hospital stay and qSOFA were analyzed as quantitative variables, together with plasma levels of TNF- $\alpha$  at the time of admission (first 24 h) and after 48 hours. Descriptive data were

expressed as frequency (%) or as mean  $\pm$  SD. Statistical analysis was performed with the chi square test, p-value  $<0.05$ . The logistic regression analysis was used to estimate the odds ratio (OR), expressed with its 95% confidence intervals used by the SPSS statistical package vs 23.00 (Inc, Chicago).

## Results

The average age of the population studied was 53 years with a predominance of men (59.7%). The main septic focus was pulmonary (43.5%) and respiratory failure (16.1%,  $P = 0.022$ ) was the most prevalent organ dysfunction. The etiological agent was *Escherichia coli* (15.9%). The mean TNF- $\alpha$  level of patients who developed septic shock increased from 200 pg / mL to 230 pg / mL during the first 48 hours. The high levels of TNF- $\alpha$  upon admission of the patient to the ICU was related to a three-fold greater risk of developing septic shock (OR: 3.314; 95 min IC = 1.055- max = 10.406;  $P = 0.036$ ) and increased to 23 times when these levels remained above 200 pg / ml during the first 48 hours after the patient's admission to the ICU (OR: 23.33 95% CI, min5.458- max 99.748;  $P = 0.000$ ), and patients with CVD presented a greater risk of having high levels of TNF- $\alpha$  (OR 5.455; 95% CI min = 1.054- max = 28.239;  $P = 0.029$ ).

## Conclusion

In this study, it was possible to establish a significant association between the increase in plasma levels of TNF- $\alpha$  with the development of septic shock in the studied population, which indicates that it is a good candidate to be used as a biomarker of septic shock in our population.

## Keywords

Sepsis, septic shock, biomarker, tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ).

## INTRODUCCIÓN

En sus formas de sepsis, choque séptico y síndrome de disfunción multiorgánica, la sepsis constituye en la actualidad la primera causa de mortalidad en los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI). La tasa de mortalidad de pacientes que padecen sepsis alcanzan el 20% llegando hasta un 70%. En Colombia, el 12% de las hospitalizaciones se deben a la sepsis con una mortalidad del 33,6% (1).

El factor de necrosis tumoral (FNT) es el principal mediador de la respuesta inflamatoria aguda y es responsable de muchas de las complicaciones sistémicas debido a infecciones graves (2).

Varios estudios señalan al TNF- $\alpha$  como un biomarcador de sepsis (3; 4,5,6).

Dajana et al, encontraron relación en los niveles altos de esta citocina con la severidad de la sepsis (7).

Prado et al, en una revisión presentaron los potenciales marcadores para el diagnóstico y pronóstico de sepsis, sepsis grave y choque séptico, donde reporta que la búsqueda arrojó 3 370 referencias que cubren más de 30 genes con polimorfismos genéticos que pueden ser empleados como potenciales marcadores de polimorfismos (8).

Ying et al, demostraron significancia estadística mayor de varios marcadores, que la medición de un solo biomarcador, como predictor de mortalidad en sepsis (9).

En el presente artículo, el objetivo es establecer el biomarcador FNT- $\alpha$  para diagnóstico y pronóstico de sepsis bacteriana y choque séptico en pacientes que se encuentran en la Unidad de Cuidados Intensivos en una clínica de la ciudad de Cali.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo que incluyó a 62 pacientes con diagnóstico de sepsis bacteriana, mayores de 18 años, se excluyeron los pacientes a los que se les estuviera suministrando algún tipo de citocina, heparina o trombolíticos como terapia, pacientes con neoplasias terminales u otras enfermedades, trasplantados o que requieren hemodiálisis y diálisis peritoneal, tratamiento de enfermedades malignas o hematológicas y pacientes que no sobrevivieron más de 24 horas.

El diagnóstico de sepsis se definió con al menos dos criterios considerados como fallas orgánicas con la escala SOFA (Evaluación secuencial de falla orgánica), en el momento del ingreso y diariamente durante su estancia en la UCI, según los criterios actuales definidos en el Tercer Consenso de Sepsis. Los pacientes se estratificaron según el grado de sepsis y también se determinó el foco séptico (pulmonar, abdominal, urinario, catéter, piel y partes blandas, otros desconocidos [incluyendo neurología, así como endocarditis de origen infeccioso]).

La disfunción de los sistemas orgánicos se definió como sigue. Disfunción renal: creatinina sérica  $\geq 2.0$  mg / dl o producción de orina  $<0,5$  ml / kg por hora a pesar de la reanimación adecuada con líquidos. Disfunción hepática: bilirrubina sérica  $> 2,0$  gr / dl, o un aumento triple en las aminotransferasas séricas. Coa-

gulación intravascular diseminada (DIC): cociente normalizado internacional (INR) > 1.2, dímero d elevado, plaqueta <100.000 / mm<sup>3</sup>). Insuficiencia respiratoria: una relación PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> < 200; hipotensión: presión arterial sistólica < 90 mmHg o la presión arterial media < 70 mmHg a pesar de la reanimación adecuada de líquidos y vasopresores. Disfunción del sistema nervioso central (SNC): alteración aguda del estado mental (10).

El grupo de control estuvo compuesto por 20 pacientes que no presentaron sepsis y que firmaron el consentimiento informado.

Las variables cualitativas del estudio fueron el sexo, el agente etiológico informado, el tratamiento con antibióticos, la fecha de ingreso, la fecha de alta, las comorbilidades, los parámetros físico-químicos (presión arterial, temperatura, frecuencia cardíaca, etc.) y el recuento celular (hematocrito, recuento de leucocitos); todos los parámetros incluidos en la escala qSOFA se analizaron con distribución de frecuencia y porcentajes.

La edad del paciente y los días de estancia hospitalaria y el qSOFA se analizaron como variables cuantitativas, junto con los niveles plasmáticos de FNT- $\alpha$  en el momento de la admisión (primeras 24 h) y después de 48 horas en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI); con el fin de evaluar su evolución durante la estancia del paciente en la UCI, se analizaron las medidas de tendencia central y dispersión como la desviación media y estándar (DE), respectivamente.

## **Determinación del FNT- $\alpha$ por técnica de ELISA**

Las muestras de sangre venosa para la determinación de los niveles plasmáticos de FNT- $\alpha$  se obtuvieron al comienzo del estudio.

Las muestras de sangre (5 ml) se recolectaron en tubos que contenían polibenceno (0,05%) y EDTA (10 mmol/L) para evitar la activación del complemento y del sistema de contacto de coagulación. Los tubos se centrifugaron inmediatamente durante diez minutos a 3000 rpm, y el plasma se almacenó en partes alícuotas a -70°C.

La medición de FNT- $\alpha$  se realizó utilizando un inmunoensayo enzimático con un kit ELISA para humanos (ENZO life sciences inc). El rango de detección fue de 7,81-500 pg/ml y la lectura se realizó a 450 nm. Los resultados se relacionaron con una curva de dosis-respuesta obtenida con FNT- $\alpha$  humana recombinante y expresada como FNT- $\alpha$ , valores normales de FNT- $\alpha$  correspondientes a <9.7 pg/ml.

## **RESULTADOS**

Cuarenta y tres pacientes fueron diagnosticados con sepsis y 19 con choque séptico. El promedio de edad fue  $53 \pm 19,47$  años y el de estancia en la UCI de  $7 \pm 4,87$  días. Hubo un ligero predominio de hombres. La prevalencia de pacientes con puntuación de qSOFA > 2 fue de 34,9% y 42,1% con sepsis y choque séptico, respectivamente (tabla 1).

**Tabla 1.** Datos demográficos y niveles del TNF- $\alpha$ , en los pacientes en el momento de la admisión y a las 48 horas.

	<b>Total (n=62)</b>	<b>Sepsis (n= 43)</b>	<b>Choque séptico (n=19)</b>	<b>P-value</b>
<b>Genero H/M (%)</b>	37/25 (59,7/40,3)	26/17	11/8	0,849
<b>Edad, media <math>\pm</math> SD</b>	53.00 $\pm$ 19.47 (16-91)	51.93 $\pm$ 20.258	52.21 $\pm$ 18.109	0,957
<b>Días de estancia en UCI, Promedio <math>\pm</math>DS</b>	7.00 $\pm$ 4.87 (2-3)	7.00 $\pm$ 3.804 (2-16)	10.0 $\pm$ 6.706 (3-33)	0,234
<b>qSOFA <math>\geq</math> 2 (%)</b>	23 (37.1)	15 (34.9)	8 (42.1)	0,587
<b>TNF ALFA pg/mL en el momento de la admisión [25th-75<sup>th</sup> percentiles]</b>	117,50 (60-202)	86 (38,50- 2000)	200 (110- 210)	0,289
<b>TNF ALFA 48h pg/mL [25th- 75<sup>th</sup> percentiles]</b>	64 (60-210)	61,50 (60- 110)	230 (210- 250)	0,002

Fuente: Elaboración propia.

La infección en el pulmón se determinó en 27 (43,5%) pacientes, seguida de infección intra-abdominal postoperatoria en 18 (29%) pacientes.

Los microorganismos fueron identificados en 45 de los 62 pacientes sépticos (72,6%), siendo las bacterias Gram negativas (59,7%) las más prevalentes con *E. coli* (15,9%) y *Ps. aeruginosa* (11,3%) las más representativas.

Las enfermedades coexistentes más frecuentes fueron la hipertensión (61,9%), la obstrucción pulmonar crónica (29%), la DM tipo 2 (DM tipo 2) (25,8%) y la enfermedad cardiovascular (16,1%). Las disfunciones orgánicas reportadas son, la insuficiencia respiratoria (16,1%), la insuficiencia renal aguda (14,5%) y los procesos hematológicos (4,8%). La insuficiencia respiratoria representó una cifra significativa ( $p= 0,022$ ). Un total de 52 (83,9% del total) pacientes sobrevivieron y 10 (16,1%) murieron (tabla No.2).

**Tabla 2.** Características de los pacientes con sepsis y choque séptico.

VARIABLES	TOTAL (n=62) n (%)	SEPSIS (n=43) n (%)	CHOQUE SEPTICO (n=19) n (%)	P-value
<b>GÉNERO (%)</b>				
Mujer	27 (40,5)	17 (39,5)	8 (42,1)	0,849
Hombre	35 (59,6)	26 (60,4)	11 (57,8)	
<b>FOCO SÉPTICO (%)</b>				
Pulmón	27 (43,5)	18 (41,8)	9 (47,3)	0,687
Tracto urinario	12 (19,3)	6 (13,9)	6 (31,5)	0,105
Cavidad Abdominal	18 (29,0)	13 (30,2)	5 (26,3)	0,754
Tejidos blandos	4 (6,4)	3 (6,9)	1 (5,2)	0,800
Foco desconocido	4 (6,4)	3 (6,9)	1 (5,2)	0,800
<b>COMORBILIDADES (%)</b>				
Hipertensión	26 (41,9)	17 (39,5)	9 (47,3)	0,564
Diabetes mellitus	16 (25,8)	12 (27,99)	4 (21,0)	0,570
Enfermedad cardiovascular	10 (16,1)	6 (13,9)	4 (21)	0,484
Cancer	4 (6,4)	2 (4,6)	2 (10,5)	0,385

*Evaluación de los niveles plasmáticos del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (FNT- $\alpha$ ) en pacientes con diagnóstico de sepsis bacteriana y choque séptico en un hospital de la ciudad de Cali*

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	18 (29,0)	13 (30,2)	5 (26,3)	0,754
Enfermedad del hígado	9 (14, 5)	7 (16,2)	2 (10,5)	0,553
Enfermedad neurológica	5 (8,06)	2 (4,6)	3 (15,7)	0,138
Enfermedad renal crónica	5 (8,06)	4 (9,3)	1 (5,2)	0,590
DISFUNCIÓN ORGÁNICA (%)				
Falla renal	9 (14,5)	6 (13,9)	3 (15,7)	0,850
Falla respiratoria	10 (16,1)	10 (23,7)	0	0,022*
Procesos hematológicos	3 (4,8)	3 (6,9)	0	0,238
MICROBIOS (%)				
Bacterias Gram-positivas	8 (12,9)	6(13,9)	2 (10,5)	0,711
Bacterias Gram-negativas	37 (59,6)	26 (60,4)	11 (57,8)	0,849
Cultivo Negativo	17 (27,4)	11 (25,5)	6 (31, 5)	0,626
ESTANCIA %				
> 1 semana	38 (61,2)	25 (58,1)	13 (68,4)	0,444
< 1 semana	24 (38,7)	18 (41,9)	6 831,6)	
RESULTADO				
Sobrevivientes (%)	52 (82,5)	39 (90,6)	13 (68,4)	0,128
Fallecidos (%)	10 (16,1)	4 (9,4)	6 (31,5)	

\* P < 0.05 estadísticamente significativo

Fuente: Elaboración propia.

Los niveles séricos de FNT- $\alpha$  para individuos sin diagnóstico de sepsis considerados como controles fue <120 pg/ml. El nivel

promedio del FNT- $\alpha$  en plasma fue de 117,5 [60-202] pg/ml, mientras que 48 horas después del ingreso del paciente a la UCI, el promedio disminuyó significativamente a 64 [60-210] pg/ml ( $p=0,000$ ) (tabla 1). Al ingreso, los pacientes con sepsis y choque séptico tienen niveles plasmáticos más bajos de FNT- $\alpha$  que los controles, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $P > 0,05$ ).

El comportamiento de los niveles plasmáticos del FNT- $\alpha$  con respecto a las variables del estudio se muestra en la tabla 3. Comparamos las concentraciones de FNT- $\alpha$  entre los pacientes con sepsis y choque séptico, y observamos que los niveles plasmáticos de FNT- $\alpha$  en los pacientes que desarrollaron choque séptico se mantuvieron significativamente altos desde su ingreso a la UCI hasta las 48 horas después del ingreso ( $p=0,036$ ;  $P=0,000$ ).

El nivel promedio del FNT- $\alpha$  de los pacientes que desarrollaron choque séptico se incrementó de 200 pg/ml a 230 pg/ml durante las primeras 48 horas; mientras que en los pacientes con sepsis, los niveles promedio de esta citocina fueron más bajos y disminuyeron de 86 pg/ml a 61,50 pg/ml. Los altos niveles de esta citocina se relacionan con un riesgo tres veces mayor de desarrollar choque séptico (OR: 3,314; IC95 min=1,055- max=10,406;  $p=0,036$ ) y se incrementó a 23 veces cuando estos niveles permanecieron por encima de 200 pg/ml durante las primeras 48 horas del ingreso del paciente a la UCI (OR:23,33 IC95%, min5,458-max 99,748;  $p \leq 0,001$ ).

En relación a otras variables de importancia se encontró que el 26,7% de los pacientes con ECV presentaron altos niveles plasmáticos del FNT- $\alpha$  en forma significativa, estos pacientes presentaron un mayor riesgo de tener altos niveles de la citocina

(OR 5,455; IC95% min= 1,054- max=28,239; p=0,029). Además, se encontró que en los pacientes donde la concentración de citocina se mantuvo elevada durante las primeras 48 horas y presentaban una alteración neurológica como comorbilidad (16,6%) se presentó una relación estadísticamente significativa entre el nivel de la citoquina y la comorbilidad (OR: 7,401; IC95% min=0,744 – 70,780 p=0,048).

En cuanto al género de los pacientes el que más presentó elevación del FNT- $\alpha$  a en las primeras 48 horas, fue el masculino con 17(24%) de los pacientes (OR: 0,458; IC95% min=0,154 – 1,356 p=0,155). La otra comorbilidad que más se relacionó con el nivel elevado de FNT- $\alpha$  a las 48 horas fue la DM tipo 2 con 3(12.5%), aunque la variable no fue estadísticamente significativa (OR: 0,275; IC95% min=0,069-1,095 p=0,057).

**Tabla 3.** Características de los pacientes con altos y bajos niveles plasmáticos del FNT- $\alpha$

Características	Total n=62	FNT- $\alpha$ alta n=30 (%)	FNT- $\alpha$ Baja n=32 (%)	OR (IC95% min- max)	P-value
Género					
Femenino	25 (40,3)	14 (46,7)	11 (34,4)	1,679 (0,601-4,67)	0,324
Masculino	37 (59,7)	16 (53,3)	21 (65,6)		
Foco séptico					
Pulmón	27 (43,5)	14 (46,7)	13 (40,6)	1,297 (0,468-3,497)	0,632
Tracto urinario	12 (19,4)	7 (23,3)	5 (15,6)	1,643 (0,459-5,883)	0,043
Abdomen	18 (29)	7 (23,3)	11 (34,4)	0,581 (0,190-1,776)	0,338
Infecciones de tejidos blandos	4 (6,5)	1 (3,3)	3 (9,4)	0,333 (0,033-3,395)	0,333
Focos desconocidos	4 (6,5)	3 (10)	1 (3,1)	3,444 (0,338-35,093)	0,271
Comorbilidades					

Hipertensión	26 (41,9)	14 (46,7)	12 (37,5)	1,458 (0,520-4,017)	0,465
Diabetes mellitus	16 (25,8)	8 (26,7)	8 (25)	1,091 (0,350-3,404)	0,881
ECV	10 (16,1)	8 (26,7)	2 (6,3)	5,455 (1,054-28,239)	0,029*
Malignidad					
EPOC	18 (29)	9 (30)	9 (28,1)	1,095 (0,366-3,281)	0,871
Enfermedad hepática	9 (14,5)	3 (10)	6 (18,8)	0,481 (0,109-2,130)	0,328
EN	5 (8,1)	4 (13,3)	1 (3,1)	4,769 (0,501-45,360)	0,140
Enfermedad renal	5 (8,1)	3 (10)	2 (6,3)	1,667 (0,259-10,741)	0,588
	Disfunción orgánica				
Falla renal aguda	9 (14,5)	5 (16,7)	4 (12,5)	1,400 (0,338-5,798)	0,642
Insuficiencia respiratoria	10 (16,1)	6 (20)	4 (12,5)	1,750 (0,441-6,940)	0,422
Procesos hematológicos	3 (4,8)	1 (3,3)	2 (6,3)	0,517 (0,044-6,019)	0,593
	Agente etiológico				
Bacterias Gram-positivas	8 (12,9)	5 (16,7)	3 (9,4)	1,933 (0,419-8,911)	0,392
Bacterias Gram-negativas	37 (59,7)	15 (50)	22 (68,8)	0,455 (0,161-1,279)	0,133
	Evolución				
Sepsis	43 (69,4)	17 (56,7)	26 (81,3)	3,314 (1,055-10,406)	0,036**
Choque séptico	19 (30,6)	13 (43,3)	6 (18,7)		
Sobrevivientes	52 (83,9)	23 (76,6)	29 (90,6)	0,340 (0,079-1,462)	0,135
Fallecidos	10 (16,1)	7 (23,3)	3 (9,4)		
	Estancia hospitalaria				
≥ 7 días	38 (61,3)	21 (70)	17 (53,1)	2,059 (0,724-5,853)	0,173
< 7 días	24 (38,7)	9 (30)	15 (46,9)		

\* P < 0.05 estadísticamente significativo; \*\*FNT- $\alpha$  48hrs-OR:23,33  
IC95% (5,458-99,748; P= 0,000)

EPOC: Enfermedad Obstructiva Crónica; ECV: Enfermedad cardiovascular; EN: Enfermedad Neurológica.

Aunque no se encontró asociación estadísticamente significativa entre los niveles plasmáticos de la citocina con la sobrevivida del paciente y el tiempo de estancia hospitalaria, se observó que los pacientes que fallecieron presentaron un promedio más alto en los niveles plasmáticos del FNT- $\alpha$  (175 pg/mL) al momento de su ingreso a la UCI que los que sobrevivieron (115 pg/ml) a la enfermedad como se observa en la figura No.1. Los niveles se mantuvieron altos durante las primeras 48 horas de su ingreso a la UCI en los pacientes que fallecieron (165 pg/ml), mientras que disminuyó notablemente en los que sobrevivieron (63 pg/ml).

El nivel promedio del FNT- $\alpha$  al momento del ingreso fue ligeramente más alto en los pacientes que permanecieron más de una semana (120 pg/ml) comparado con los que estuvieron menos de una semana (110 pg/ml) en la UCI, como se observa en la figura No.3. Los niveles plasmáticos continuaron altos en los pacientes que permanecieron más de una semana en la UCI (116 pg/ml) y disminuyó a 60 pg/mL en aquellos pacientes cuya permanencia fue menor una semana.

## **DISCUSIÓN**

Los estudios epidemiológicos demuestran que la incidencia de la sepsis se ha incrementado de forma dramática en las últimas décadas, atribuida a la combinación de múltiples factores, como la edad avanzada de los pacientes, el aumento en número y complejidad de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, el mayor uso de drogas inmunosupresoras y el creciente número de

infecciones por bacterias multirresistentes, especialmente relacionados al ambiente hospitalario (11). Sin embargo, se evidenció una edad promedio inferior a los datos epidemiológicos con 53 años, que corresponde a población adulta, por lo que este factor no sería una de las principales causas de sepsis.

Algunos grupos han encontrado un mayor riesgo de padecer sepsis en los hombres, como Cheng et al (64,8% de los pacientes eran varones,  $p \leq 0,001$ ) (12) y Peelen et al, (57,5% varones) (13).

En concordancia a los datos de esta investigación, la prevalencia de hombres fue de 59,7%.

Las comorbilidades se encuentran entre el factor principal de la evolución y comportamiento de la sepsis en cada individuo. Las enfermedades crónicas o inmunosupresoras se encuentran entre las comorbilidades de mayor prevalencia; Hantrakun et al, realizaron un estudio de cohortes donde se relacionan las comorbilidades más prevalentes en sepsis evidenciando que en primer lugar se encuentra la hipertensión arterial (24%) ( $p \leq 0,001$ ), seguida con DM tipo 2 (20%) ( $p = 0,002$ ), enfermedad renal crónica (11%) ( $p \leq 0,001$ ); falla cardiaca (3%), EPOC (3%) ( $p = 0,09$ ), malignidad (2%) ( $p = 0,030$ ); datos que son acordes con los resultados arrojados en esta investigación, donde se ve, que la población (41.9%) de los pacientes tenía hipertensión arterial, seguido por DM tipo 2 (25.8%), EPOC (29%), y algún tipo de cáncer (6,4%) (14).

Condiciones que básicamente debilitan al sistema inmune dejándolo más susceptible a la infección y a complicaciones. Aunque la prevalencia en la actual investigación no fue significativa, lo que evidencia es que los pacientes con enfermedades crónicas tienen mayor riesgo de adquirir sepsis comparado con los pacientes sin comorbilidades (10,15).

Un aspecto en la fisiopatología de la sepsis es la respuesta inflamatoria sistémica que desencadena en una disfunción orgánica cuando no se logra un equilibrio entre los mecanismos proinflamatorios y antiinflamatorios (16).

En este estudio el 23,2% de los pacientes con sepsis desarrolló falla ventilatoria en forma significativa ( $p=0,022$ ). La causa de esta condición patológica se debe a que, durante la sepsis, las alteraciones del transporte de oxígeno por anomalías de la autorregulación están relacionadas con la respuesta orgánica a la sepsis. El empeoramiento séptico, que disminuye la extracción de oxígeno e impide al organismo utilizarlo, aumenta la saturación venosa de ese elemento y reduce su diferencia arteriovenosa, con el consiguiente incremento del gasto cardíaco y la progresiva evolución hacia la insuficiencia respiratoria aguda, la producción de una grave acidosis con fallos orgánicos y finalmente la muerte. El organismo tiene una respuesta temprana y otra tardía a la sepsis, la primera de las cuales es una consecuencia vital de adaptación, constituida por un estado hiperdinámico donde se incrementa el consumo de oxígeno y existe una capacidad normal para extraerlo de las células, así como también para utilizarlo (10, 16, 22).

En este estudio, el foco séptico más prevalente fue el pulmonar (43,5%), seguido de la cavidad abdominal (29%) y el tracto urinario (19,3%). Los reportes epidemiológicos sitúan al principal sitio de infección como el pulmonar, que tiene una incidencia de 15,6 a 69% (11, 17, 18). Sin embargo, una excepción la conforman los pacientes geriátricos, en quienes el riesgo de infección de vías urinarias por bacterias Gram negativas es mayor (OR 2.5;  $p\leq 0.001$ ) (19).

La determinación del agente causal de la infección que da lugar a la sepsis es de suma importancia debido a que el tratamiento dirigido con antibióticos comienza por lo común antes de que se efectúe el diagnóstico apropiado. Diversos autores han informado de tasas de aislamiento del agente infeccioso entre poblaciones con sepsis que van desde 40% a 71,7% (20). En los resultados del actual estudio, se encontró que la tasa de aislamiento fue ligeramente más alta a este rango (72,6%), indicando una mayor efectividad en detectar al microorganismo causante.

La prevalencia de los agentes infecciosos causales varía según los diversos países y regiones, las instituciones y a lo largo del tiempo, dificultando así la comparación entre los distintos estudios. En el presente estudio, se detectó un predominio de bacterias Gram negativas con un 72,6% de prevalencia, siendo *E. coli* (15,9%) y *Ps. aeruginosa* (11,3%) los patógenos más comunes. Aunque la literatura señala que este comportamiento se observaba en el pasado, donde las bacterias Gram negativas eran el agente de mayor prevalencia que se aislaba en pacientes con sepsis. Pero, debido al desarrollo de nuevos antibióticos con acción en contra de éstas y la creciente población de cepas Gram positivas altamente resistentes, el número de infecciones causadas por estas últimas se ha incrementado, año con año, a partir del decenio de 1970, y hoy día la incidencia de ambos tipos de bacterias es similar. Surgen cerca de 200 000 casos de sepsis causada por Gram positivos al año, comparado con alrededor de 150 000 casos de sepsis por Gram negativos (19, 20).

Durante la progresión, la sepsis está demarcada por una serie de mecanismos modulados por citocinas proinflamatorias, entre las que se destaca el TNF- $\alpha$ . Esta molécula es necesaria para que la defensa contra la infección se inicie de manera eficaz (15; 21).

Sin embargo, el exceso de producción de esta citocina en una primera fase de la sepsis se ha correlacionado con el desarrollo de fracaso multiorgánico y con un incremento de la mortalidad (5, 6).

El nivel promedio del FNT- $\alpha$  de los pacientes que desarrollaron choque séptico se incrementó de 200 pg/ml a 230 pg/ml durante las primeras 48 horas y los altos niveles de esta citocina al momento del ingreso del paciente a UCI se relacionan con un riesgo tres veces mayor de desarrollar choque séptico (OR: 3,314; IC95 min=1,055- max=10,406; p=0.036), el cual se incrementa a 23 veces cuando estos niveles permanecieron por encima de 200 pg/ml durante las primeras 48 horas del ingreso del paciente a la UCI (OR:23,33 IC95%, min5,458-max 99,748; P $\leq$ 0,001); en concordancia con previos estudios donde establecen el papel del TNF- $\alpha$  en la patogénesis de la sepsis grave (7).

Fue evidente la relación de comorbilidades como la ECV y la enfermedad neurológica con los altos niveles plasmáticos del FNT- $\alpha$ , la presencia de estas dos comorbilidades, incrementa en más de cinco (OR 5,455; IC95% min= 1,054- max=28,239; P=0,029) y siete veces (OR: 7,401; IC95% min=0,744 – 70,780 P=0,048), respectivamente la posibilidad de que la concentración de esta citocina se mantenga elevada durante las primeras 48 horas del ingreso del paciente a la UCI y con ello las alteraciones patológicas observadas en la sepsis (3, 4,).

Se ha demostrado la asociación del FNT- $\alpha$  con la disfunción del miocito cardiaco; lo que explicaría la depresión miocárdica temprana observada en algunos pacientes con sepsis. Es un potente inductor de la sintasa del óxido nítrico inducible (iNOS), la cual representa quizás uno de los mecanismos directos de la depresión miocárdica (5,6).

En el presente estudio se observa una tendencia a incrementar los niveles plasmáticos de FNT- $\alpha$  en los pacientes que fallecieron; estos presentaron un promedio más alto en los niveles plasmáticos del FNT- $\alpha$  (175 pg/ml) al momento de su ingreso a la UCI que los que sobrevivieron (115 pg/ml) a la enfermedad (39). Aunque no fue una variable estadísticamente significativa, se relaciona con lo que plantea Dajana et al, en su estudio del rol de la familia de FNT- $\alpha$  en sepsis; que concluye que los niveles de FNT- $\alpha$  tienen relación con la severidad y peor pronóstico en pacientes con sepsis. (7).

## CONCLUSIÓN

Los resultados obtenidos en relación del nivel promedio del FNT- $\alpha$  en el plasma al momento del ingreso del paciente a la UCI, fue ligeramente más alto en los pacientes que permanecieron más de una semana (120 pg/ml) comparado con los que estuvieron menos de una semana (110 pg/ml) en la UCI; sin embargo esta diferencia se hace más notoria después de 48 horas del ingreso del paciente a la UCI, los niveles plasmáticos continuaron altos en los pacientes que permanecieron más de una semana en la UCI (116 pg/ml) y disminuyó a 60 pg/ml en aquellos pacientes cuya permanencia fue menor a una semana, lo que evidencia que la permanencia de más tiempo en la UCI estaría relacionada con la estabilización de las respuesta inflamatoria del paciente; la disminución de citocinas proinflamatorias como el FNT- $\alpha$  durante las primeras 48 horas permite una recuperación más rápida del paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jaramillo-Bustamante JC, Marín-Agudelo A, Fernández-Laverde M, Baren˜o-Silva J. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: first Colombian multicenter study. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(5):501–8
2. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care* 2010, 14:R15 <http://ccforum.com/content/14/1/R15>
3. Lixin Lie, “New Biomarkers For Sepsis”, *Revista Medica Intech, China*, 2012.
4. Limongi D, D’Agostini C, Ciotti M. “New Sepsis Biomarkers”. *Revista Asian Pacific de biomedicina tropical Hainan china*. 2016; 6.
5. Kumar Rakesh, Chaudhari Dinesh, Kumar Ritesh. “Biomarkers of sepsis: recent advancements”. *Revista Medicina Apollo India*, 2015;12.
6. Garcia Obregon S, Azkargota M, Seijas Iratxe, Pilar Orive J, Borrego F, Elortza Felix, DM, Astigarraga I. “Identification of a panel of serum protein markers in early stage of sepsis and its validation in a cohort of patients” *Revista de microbiología, Inmunología e infección Taiwan*, 2017. vol. 51.
7. Dajana F. Lendak, Dunja M, Aleksandra S. Novakov. Igor M. Mitic. The role of TNF-alpha superfamily members in immunopathogenesis of sepsis. *Citokines*. 2018; 111.
8. Prado Diaz A, Castillo A, Rojas DM, Chavez Vivas M. “Marcadores moleculares en el diagnóstico y pronóstico de sepsis, sepsis grave y choque séptico”. *Revista de Facultad de Medicina, Bogotá DC. Colombia*, 2017. Vol. 65.
9. Ying Gou, Hongxia Yang, Wei Gao, Tao Li. “Combination of biomarkers in predicting 28-day mortality for septic patients”. *Revista del colegio de médicos y cirujanos de pakistan*, 2018.

10. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: Hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med.* 2006;34:1297-310. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000215112.84523.F0>
11. Quenot JP, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navelou JC, et al. The epidemiology of septic choque in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care.* 2013;17(2):R65. <http://doi.org/bwk2>
12. Cheng AC, Limmathurotsakul D, Chierakul W, Getchararat N, Wuthiekanun V, Stephens DP, et al. A randomized controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of severe sepsis due to melioidosis in Thailand. *Clin Infect Dis.* 2007; 45:308-14. <http://dx.doi.org/10.1086/519261>
13. Peelen L, Keizer NF, Peek N, Sheffer GJ, Van der Voort PHJ. The influence of volume and intensive care unit admitted with sever sepsis a restrospective multicentre cohort study. *Crit Care.*2007;11:R40.
14. Hantrakun V. Clinical epidemiology and outcomes of community acquired infection and sepsis among hospitalized patients in a resource limited setting in Northeast Thailand: A prospective observational study (Ubon-sepsis); *Plos One*; 2018; 13(9).
15. Horvath Z, Kustan P, Mühl D, Ludany A. "Antagonistic Sepsis Markers: Serum gelsolin and actin/gelsolin ratio-*Revista de Bioquímica Clínica* Canada, 2017. Vol. 50.
16. Gotts JE, Matthay MA Fuente: *BMJ* 2016; 353: i1585 Sepsis: pathophysiology and clinical management.
17. Pertuz-Meza Y, Pérez-Quintero C, Pabón-Varela Y. Aspectos epidemiológicos de la sepsis, en unidades de cuidados

- intensivos Santa Marta, Colombia. Duazary. 2016 julio; 13 (2): 126 – 132.
18. Johnson A, Aboab J, Raffa J, Pollard, T. “A Comparative Analysis of Sepsis Identification Methods in an Electronic Database”, Revista Medica Critical Care vol. 46, Boston, USA, 2018
  19. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012;10(6): 701-706.
  20. Cartwright M. A broad-spectrum infection diagnostic that detects pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) in whole blood. EBioMedicine. 2016 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396416302584>
  21. Sánchez R, J. Monserrat Sanz, A. Prieto Martín, E. Reyes Martín, M. Álvarez de Monsoto Y M. Sánchez García, Balance entre citocinas pro y antiinflamatorias en estados sépticos, Med Intensiva, 29(3):151-8, Madrid, España 2010
  22. Alberto J. Alteraciones de la ventilacion en la sepsis severa; medisan;2011; 5(1):58-61.



## Capítulo 4.



# Evaluación de los niveles plasmáticos del **de la interlucina 6 (IL-6)** en pacientes con sepsis bacteriana y **choque séptico en un hospital de la ciudad de Cali**

*Ingrith Zamora Salazar  
Álvaro Uribe Díaz  
Mónica Chávez Vivas*

### **Cita este capítulo:**

Zamora -Salazar I., Uribe-Díaz Á. y Chávez-Vivas M. Evaluación de los niveles plasmáticos de la interlucina 6 (IL-6) en pacientes con sepsis bacteriana y choque séptico en un hospital de la ciudad de Cali. En: Chávez -Vivas, M. (ed. científica). Avances en el estudio de marcadores moleculares en el diagnóstico y pronóstico de sepsis bacteriana en la ciudad de Cali. Cali, Colombia: Editorial Universidad Santiago de Cali; 2020. pp. 93-114.



## Capítulo 4.

### Evaluación de los niveles plasmáticos de la interleucina 6 (IL-6) en pacientes con sepsis bacteriana y choque séptico en un hospital de la ciudad de Cali

*Ingrith Zamora Salazar. MD<sup>1</sup>*

<https://orcid.org/0000-0002-7012-9884>

*Álvaro Uribe Díaz. MD<sup>2</sup>*

<https://orcid.org/0000-0001-8242-8091>

*Mónica Chávez Vivas. Ph.D<sup>3</sup>*

<https://orcid.org/0000-0001-9996-3744>

## RESUMEN

### Introducción

La prevalencia de sepsis en Colombia es del 12% y la mortalidad del 33,6%. Como predictores de respuesta inflamatoria se ha empleado la PCR, y como marcador de hipoxia tisular, el ácido láctico con resultados variables. En este estudio se evaluó los niveles de IL-6 como biomarcador inflamatorio de sepsis bacteriana y choque séptico en pacientes que se encuentran en la Unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica Versalles de la ciudad de Cali.

### Materiales y métodos

Un total de 62 pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico fueron analizados teniendo en cuenta características so-

1. Universidad Santiago de Cali  
Cali, Colombia  
✉ [ingrithzamora151@hotmail.com](mailto:ingrithzamora151@hotmail.com)

3. Universidad Santiago de Cali  
Cali, Colombia  
✉ [monica.chavez02@usc.edu.co](mailto:monica.chavez02@usc.edu.co)

2. Universidad Santiago de Cali  
Cali, Colombia  
✉ [varouribe-@hotmail.com](mailto:varouribe-@hotmail.com)

cio-demográficas, clínicas y los marcadores bioquímicos (PCR, IL-6 y ácido láctico). Se realizó análisis bivariado en séptico con las variables cualitativas (género, tipo de sepsis, foco séptico, comorbilidades, agente etiológico, evolución clínica, y tratamiento antibiótico) y variables cuantitativas (edad, días de estancia hospitalaria, niveles del biomarcador) con la prueba del  $\chi^2$  con un error de  $P < 0,05$  y se estableció el riesgo (Odds Ratio) con intervalo de confianza del 95%, con el programa estadístico SPSS Vs 22,00 (Inc, Chicago).

### **Resultados**

El 63,6% fueron hombres con una edad promedio de 52 años. El foco pulmonar fue el más predominante y las comorbilidades como el desorden metabólico (22,7%) y la falla renal (9,3%). El agente etiológico predominante fue *Escherichia coli* con un 15,9% en los pacientes con sepsis y 13,6% con choque séptico. Los pacientes supervivientes fueron 88,3% con un promedio de 7 días de estancia hospitalaria. Los altos niveles de PCR fueron significativo en los pacientes con sepsis y también se relacionan como factor de riesgo en estos pacientes sépticos. La IL-6 se relacionó como un mal predictor de sepsis, sus altos niveles se relacionó con un mayor pronóstico de muerte.

### **Conclusión**

En este estudio, se evidenció que, los niveles altos de la PCR se relacionaron como factor de desarrollo de la sepsis y los de la IL-6 con mortalidad.

### **Palabras claves**

Sepsis, choque séptico, biomarcador, Il-6, proteína C reactiva, ácido láctico.

## **Abstract**

### **Introduction**

The prevalence of sepsis in Colombia is 12% and mortality 33.6%. CRP has been used as predictors of inflammatory response, and lactic acid has been used as a marker of tissue hypoxia with variable results. In this study, IL-6 levels as an inflammatory biomarker of bacterial sepsis and septic shock were evaluated in patients in the Intensive Care Unit of the Versalles clinic in the city of Cali.

### **Materials and methods**

A total of 62 patients diagnosed with sepsis and septic shock were analyzed taking into account sociodemographic and clinical characteristics and biochemical markers (CRP, IL-6 and lactic acid). Bivariate septic analysis was performed with qualitative variables (gender, type of sepsis, septic focus, comorbidities, etiologic agent, clinical evolution, and antibiotic treatment) and quantitative variables (age, days of hospital stay, biomarker levels) with the test of  $\chi^2$  with an error of  $P < 0.05$  and the risk (Odds Ratio) with a 95% confidence interval was established with the statistical program SPSS Vs 22.00 (Inc, Chicago).

### **Results**

63.6% were men with an average age of 52 years. The pulmonary focus was the most predominant and comorbidities such as metabolic disorder (22.7%) and kidney failure (9.3%). The predominant etiological agent was *Escherichia coli* with 15.9% in patients with sepsis and 13.6% with septic shock. The surviving patients were 88.3% with an average of 7 days of hospital stay. High levels of CRP were significant in patients with sepsis and are also related as a risk factor in these septic patients. IL-6 was related as

a poor predictor of sepsis, its high levels were related to a greater prognosis of death.

### **Conclusion**

In this study, it was evidenced that high levels of CRP were related as a factor in the development of sepsis and those of IL-6 with mortality.

### **Keywords**

Sepsis, septic shock, Biomarker, Il-6, C-reactive protein, Lactic acid.

## **INTRODUCCIÓN**

En todas sus formas, la sepsis constituye en la actualidad la primera causa de mortalidad en los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI) en hospitales de Colombia, llegando a prevalencias que alcanzan el 12% (1,2,3).

A pesar de los avances en la terapia con antibióticos y el tratamiento oportuno, la enfermedad sigue presentado un alto índice de desenlace fatal; este hecho se debe probablemente a que las características particulares de cada paciente ante la enfermedad estarían influenciadas por ciertas variaciones en el comportamiento de algunas proteínas, como el caso planteado de la citocina, interleucina 6 (IL-6) en diversas investigaciones (4,5,6,7,8,9).

Los cambios nucleotídicos en el gen que codifica para la IL-6 generan polimorfismos que estarían relacionados con factores de riesgo o protectores para desarrollar sepsis, choque séptico e incluso la muerte por sepsis (4,5,6).

En este estudio se determinó los niveles de la IL-6 en pacientes con diagnóstico de sepsis bacteriana y choque séptico y su asociación como biomarcador de la enfermedad; estos pacientes se encontraban en la UCI de una clínica de la ciudad de Cali.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio prospectivo que incluyó 62 pacientes con diagnóstico de sepsis bacteriana internados en el servicio de cuidado intensivo de la Clínica Versalles de la ciudad de Cali, durante los meses de marzo a diciembre del año 2017. El estudio contó con el aval de Comité de Ética de la institución e incluyó a los pacientes que firmaron el consentimiento informado (en algunos casos sus familiares firmaron el consentimiento).

El diagnóstico de sepsis fue definido con al menos dos criterios considerados como fallas orgánicas con la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), en el momento de admisión y diariamente durante su estancia en UCI de acuerdo a los actuales criterios definidos en el Tercer Consenso de Sepsis (10).

Los criterios de exclusión fueron: edad menor de 18 años, embarazadas, empleo de citocinas, heparina o trombolíticos como terapia, pacientes con neoplasias terminales u otras enfermedades, trasplantados o que requieren hemodiálisis y diálisis peritoneal, tratamiento de enfermedades malignas o hematológicas y pacientes que no sobrevivieron más de 24 horas.

El grupo control lo integró individuos sanos que firmaron el consentimiento informado, se seleccionaran individuos en la UCI sin diagnóstico de sepsis.

Las variables cuantitativas (edad del paciente, días de estancia hospitalaria y niveles de proteína C reactiva (PCR), ácido láctico e IL-6) se analizaron con medidas de tendencia central y de dispersión como el promedio y desviación estándar (DE), respectivamente.

Las variables cualitativas: género, agente etiológico reportado, tratamiento antibiótico suministrado, fecha de ingreso, fecha de egreso, comorbilidades, parámetros físico-químico (presión arterial, temperatura, frecuencia cardíaca, etc), recuento celular (Hematocrito, recuento leucocitario) y todos los parámetros que comprende la escala qSOFA se analizaron con distribución de frecuencias y porcentajes.

La muestra de sangre correspondió a punción periférica tomada en dos momentos; ingreso del paciente a UCI y a las 48 horas posteriores a su ingreso. Para determinar los niveles de IL-6, la separación del plasma se realizó antes de dos horas, y la determinación del biomarcador se efectuó con el kit de ELISA – IL-6 (Elabscience Biotechnology Inc. USA) de acuerdo al protocolo sugerido por la casa comercial. El rango de detección fue de 7,81-500 pg / ml, con coeficientes de variación intra e interensayo por debajo del 5%. Las lecturas se llevaron a cabo en un lector óptico automatizado Spectramax a 450 nm.

### **Análisis estadístico de los resultados**

Las variables cualitativas y cuantitativas se agruparon para su análisis y la búsqueda de asociación con el tipo de sepsis (sepsis y choque séptico) y los niveles altos de IL-6 (corresponde a los valores mayores al promedio del nivel de la citocina en indivi-

duos sin sepsis) se estableció con la prueba de  $\chi^2$ , con un P-value <0.05 que fue considerado estadísticamente significativo. Se evaluó Odds Ratio (OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%), mediante el empleo del paquete estadístico SPSS Vs 22,0 (Inc., Chicago, IL, USA).

## **RESULTADOS**

La edad promedio de la población objeto de estudio fue 52 años (DE $\pm$ 19,261). El 36,4% fueron pacientes mujeres, y el 63,6% hombres. El 70,5% de los pacientes, fue diagnosticado con sepsis y el 29,4% desarrolló choque séptico con un promedio de índice SOFA de 89 (DS $\pm$ 0,945) y 7 días (DS $\pm$ 5,324) de estancia hospitalaria.

En las pruebas bioquímicas se determinó una PCR de 18,7 mg/dL (DS $\pm$  10,334), ácido láctico de 4,5 mg/dL (DS $\pm$ 3,372) y IL-6 de 150,56 pg/mL (DS $\pm$ 78,270)

Los pacientes con diagnóstico de sepsis presentaron una estancia hospitalaria mínima de dos días y una máxima de 33 días, mientras que en los pacientes que desarrollaron choque séptico, la estancia hospitalaria mínima fue de cuatro días y la máxima de doce días. Con un promedio de siete días, tanto para los pacientes con diagnóstico de sepsis como para los que presentaron choque séptico.

La tabla 1 resume las características clínicas de los pacientes en relación a la sobrevida. Durante las primeras 48 horas, el 69,4% de los pacientes fue diagnosticado con sepsis y 19 pacientes (30,6%) desarrollaron choque séptico. Un total 16,1% de pacientes falleció, el 60% de estos pacientes tenía choque séptico (p<0,05).

El foco séptico más reportado fue el pulmón con 43,5%, seguido de cavidad abdominal con 29%.

La hipertensión arterial (41,9%) y la falla respiratoria (16,1%) fueron la comorbilidad y la disfunción orgánica, respectivamente, con mayor prevalencia entre los pacientes.

Las bacterias Gram-negativas (59,7%) como principal causante de infecciones entre los pacientes fue significativa ( $p < 0,05$ ).

El tratamiento antibiótico se basó en una monoterapia a base de  $\beta$ -lactámicos (5%) o vancomicina (2,5%) y de una terapia combinada en el 36,3% de los pacientes, que consistió en administración de antibióticos  $\beta$ -lactámicos con vancomicina o metronidazol, linezolid, tigeciclina, polimixina, entre otros.

La monoterapia recibida por los pacientes representó un factor protector en la progresión de la enfermedad (OR:0,158; IC95% min=0,045, max=0,560;  $P=0,002$ ), mientras que aquellos pacientes que recibieron terapia combinada se relacionaron con un riesgo seis veces mayor de sepsis (OR:6,328; IC95% min=1,789, max=22,409;  $P=0,002$ ).

El 83,9% de los pacientes con sepsis presentó una evolución clínica satisfactoria, mientras que el 6,5% falleció, y en los pacientes con choque séptico la sobrevida fue del 21% y los fallecidos representaron el 9,7%.

En cuanto a los marcadores bioquímicos se observó que el 52,2% de los pacientes con sepsis y el 14,5% de los pacientes con choque séptico presentaron valores de PCR altos (datos no mostrados).

El 22,6% de los pacientes sépticos y el 14,5% con choque séptico presentaron niveles altos de ácido láctico (datos no mostrados).

Los pacientes sépticos con altos niveles de IL-6 en el momento de su ingreso a la UCI fueron del 35,5% y del 17,7% en el caso de los pacientes con choque séptico. A las 48 horas, el número de pacientes que mantenía los niveles altos de la IL-6 disminuyó a un 17,7% en los pacientes sépticos y 12,9% con choque séptico.

**Tabla 1.** Características clínicas de los pacientes según la sobrevida del paciente

	Total (n=62)	Fallecidos (n=10)	Sobrevivientes (n=52)	p-value
<b>Género (%)</b>				
MUJER	25 (40.3)	4 (40)	21 (40,4)	0,982
HOMBRE	37 (59.7)	6 (60)	31 (50)	
EDAD (AÑOS), PROMEDIO ± DE	53,00± 19.477 (18–91)	51,40± 19,972 (27–75)	53,50± 20,070 (18–91)	0,338
<b>FOCO SÉPTICO (%)</b>				
PULMÓN	27 (43,5)	7 (70)	20 (38,5)	0,065
TRACTO URINARIO	12 (19,4)	0	12 (24)	0,091
CAVIDAD ABDOMINAL	18 (29)	3 (30)	15 (28,8)	0,941
TEJIDOS BLANDOS	4 (6,5)	0	4 (7,7)	0,365
FOCO DESCONOCIDO	4 (6,5)	1 (10)	3 (5,8)	0,618
<b>COMORBILIDADES (%)</b>				
HIPERTENSIÓN	26 (41,9)	5 (50)	21 (40,4)	0,573
DIABETES MELLITUS	16 (25,8)	3 (30)	13 (25)	0,741
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	10 (16,1)	2 (20)	8 (15,4)	0,716

CÁNCER	4 (6,5)	0	4 (7,7)	0,365
EPOC	18 (29)	4 (40)	14 (22,6)	0,404
ENFERMEDAD DEL HÍGADO	9 (14,5)	1 (10)	8 (15,4)	0,658
ENFERMEDAD NEUROLÓGICA	5 (8,1)	1 (10)	4 (7,7)	0,806
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	5 (8,1)	0	5 (8,1)	0,306
DISFUNCIÓN ORGÁNICA (%)				
FALLA RENAL	9 (14,5)	2 (20)	7 (13,5)	0,591
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	10 (16,1)	2 (20)	8 (15,4)	0,716
PROCESOS HEMATOLÓGICOS	3 (4,8)	1 (10)	2 (3,8)	0,406
MICROBIOS (%)				
BACTERIAS GRAM-POSITIVAS	8 (12,9)	3 (30)	5 (8,1)	0,078
BACTERIAS GRAM-NEGATIVAS	37 (59,7)	5 (50)	32 (61,5)	0,037*
RESULTADO				
SEPSIS (%)	43 (69,4)	4 (40)	39 (75)	0,028*
CHOQUE SÉPTICO (%)	19 (30,6)	6 (60)	13 (25)	

\* p-value: estadísticamente significativo < 0,05

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Fuente: Elaboración propia.

Los pacientes con diagnóstico de sepsis presentaron un nivel promedio de la IL-6 de 60  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (min=7  $\mu\text{g}/\text{m}$ , max=-300  $\mu\text{g}/\text{m}$ ), mientras que en los pacientes con choque séptico el nivel promedio fue ligeramente más alto con 70  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (min=40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ , max=-300  $\mu\text{g}/\text{m}$ ).

El mayor número de los pacientes con niveles altos de IL-6 fueron mujeres, el 36,4% presentaron sepsis y el 45,5% choque séptico.

Los pacientes sépticos con foco pulmonar son los que presentan el mayor número de casos con niveles altos de IL-6 y en el caso de los pacientes con choque séptico, el foco es el tracto urinario. En este último caso, los altos niveles de IL-6 representaron un buen pronóstico de la enfermedad (OR: 0,120; IC95% min=0,018, max=0,784; P=0,016).

**Tabla 2.** Comportamiento de las variables de acuerdo a los niveles plasmáticos de la IL-6 en el paciente al ingreso a la UCI

VARIABLE	IL-6 ALTA N (%)	IL-6 BAJA N (%)	OR	IC 95% MIN- MAX	P
<b>GÉNERO</b>					
Mujer	13 (39.4)	12 (41.4)	0.921	0.333- 2.545	0.874
Varón	20 (60.6)	17 (58,6)			
<b>FOCO SÉPTICO</b>					
<b>PULMÓN</b>	16 (48.5)	11 (37.9)	1.540	0.559- 4.247	0.403
<b>TRACTO URINARIO</b>	7 (21.2)	5 (17.2)	1.292	0.361- 4.623	0,693
<b>CAVIDAD ABDOMINAL</b>	9 (30.2)	9 (26.3)	0.833	0.278- 2,499	0.745
<b>TEJIDOS BLANDOS</b>	34(13,6)	0	2.000	1.546- 2.587	0.503
<b>FALLA ORGÁNICA</b>					
<b>DESORDEN METABÓLICO</b>	10 (30.3)	13 (44.8)	0.535	0.189- 1.518	0.237

<b>FALLA RESPIRATORIA</b>	8 (24.2)	3 (10.3)	2.773	0.660- 11.659	0.153
<b>FALLA RENAL</b>	6 (18.2)	4 (13.8)	1.389	0.350- 5.505	0.639
<b>DESORDEN GASTROINTESTINAL</b>	3 (9.1)	2 (6.9)	1.350	0,209- 8.700	0.759
<b>FALLA MULTIORGÁNICA</b>					
<b>PATOGENO</b>					
<b>GRAM POSITIVOS</b>	5 (15.2)	3 (10.3)	1.548	0.336- 7.130	0.573
<b>GRAM NEGATIVOS</b>	20 (60.0)	17 (58.6)	1.086	0.393- 3.002	0.874
	<b>EVOLUCIÓN</b>				
<b>SOBREVIVIENTES</b>	28 (84.8)	24 (82.8)	1.167	0.301- 4.519	0.823
<b>FALLECIDOS</b>	5 (15.2)	5 (17.2)	0.857	0.221- 3.320	0,823

Fuente: Elaboración propia.

Las características de los pacientes cuyos niveles de la IL-6 permanecen altos a las 48 horas se muestran en la tabla 3. El nivel promedio de la IL-6 bajo a 7  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (min= 7  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , max=65  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) en los pacientes con sepsis, y a 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (min=7  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , max= de 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) en los pacientes con choque séptico.

El análisis de sobrevida de los pacientes muestra que el nivel promedio de la IL-6 al momento del ingreso a la UCI en los pacientes que sobrevivieron [68  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (min=7  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , max=300  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )] fue similar al de los que fallecieron [70  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (min=8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , max=200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )].

A las 48 horas, el nivel promedio de la citocina disminuyó a 7  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (min=7  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , max=65  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) entre los que sobrevivieron y a 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (min=7  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , max=75  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) en los que fallecieron: sin embargo, estos cambios no fueron estadísticamente significativos.

**Tabla 3.** Comportamiento de las variables de acuerdo a los niveles plasmáticos de la IL-6 en el paciente a las 48 horas del ingreso a la UCI

Variable	Sepsis n (%)	Choque séptico n (%)	OR	IC 95% Min-Max	P
<b>GÉNERO</b>					
Mujer	10 (23,3)	3 (15,8)	0,952	0,174-5,228	0,955
Varón	14 (32,6)	4 (21)			
<b>FOCO SÉPTICO</b>					
<b>PULMÓN</b>	9 (37,5)	3 (6,4)	0,800	0,145-4,423	0,798
<b>TRACTO URINARIO</b>	4 (16,7)	2 (28,6)	0,500	0,070-3,550	0,483
<b>CAVIDAD ABDOMINAL</b>	9 (7,5)	1 (14,3)	3,600	0,371-34,936	0,248
<b>TEJIDOS BLANDOS</b>	-	-	-	-	-
<b>FALLA ORGÁNICA</b>					
<b>Desorden Metabólico</b>	10 (41,7)	3 (42,9)	0,952	0,174-5,228	0,955
<b>Falla Respiratoria</b>	5 (20,8)	-	0,792	0,645-0,972	0,187
<b>Falla Renal</b>	4 (16,7)	-	0,833	0,697-0,997	0,247
<b>Desorden Gastrointestinal</b>	3 (12,5)	-	0,875	0,752-1018	0,325

EVOLUCIÓN					
<b>Sobrevivientes</b>	9 (21)	2 (10,5)	0,300	0,037-2,442	0,240
<b>Fallecidos</b>	2 (4,7)	9 (47,4)	3,333	0,410-27.732	0,240

Fuente: Elaboración propia.

## DISCUSIÓN

La sepsis ha sido catalogada como un problema de salud pública, con porcentajes mayores del 33,6% de letalidad en nuestro país (1,2,3). En nuestro estudio, aquellos pacientes que presentaron choque séptico tuvieron una letalidad de 31,6% y presentaron un riesgo de 4,500 veces mayor de probabilidad de fallecer (IC95%, min=1,096, max=18,474; P=0,028).

La letalidad asociada con la progresión de la enfermedad se ve en gran medida por la respuesta inmune del paciente (11); como se puede observar en los resultados de este estudio, el promedio de la IL-6 en los pacientes con sepsis fue de 60  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y en los que presentaron choque séptico se elevó a 70  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Sin embargo, el nivel promedio de la IL-6 determinado a las 48 horas en los pacientes sépticos bajó a 7  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , pero en aquellos pacientes que presentaron choque séptico sólo disminuyó a 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . En este sentido, se determinó también que los pacientes con choque séptico que presentaron altos niveles de IL-6 y fallecieron constituyeron el 15,8%, esta cifra se incrementó al 47,4%, en que se mantuvieron los niveles altos de la IL-6 a las 48 horas.

Es evidente que los pacientes con choque séptico constituyen una población significativamente más grave que el resto de los

pacientes críticos. De los factores de riesgo estudiados, la condición de choque séptico fue el factor de riesgo más significativo, lo cual da testimonio de la magnitud del problema.

También se ha establecido que la combinación de factores sociales, ambientales, enfermedades subclínicas y la predisposición genética causarían diferencias en la respuesta inmune del paciente a la infección y probablemente contribuya a las diferencias observadas entre géneros. En este sentido, en este estudio se detectaron niveles altos de IL-6 mayoritariamente en los pacientes hombres (30,6%) que en las mujeres (21%), aunque estas diferencias no fueron significativas ( $P=0,874$ ).

La terapia antimicrobiana se basó en el empleo  $\beta$ -lactámicos o vancomicina como monoterapia y  $\beta$ -lactámicos combinados con vancomicina, metronidazol, linezolid, tigeciclina o polimixinas en la mayoría de los casos. Sin embargo, el empleo de la monoterapia fue un factor protector de la enfermedad a diferencia de la terapia combinada. Aunque el empleo de la terapia combinada se justifica para cubrir un amplio número de posibles agentes Gram negativos y Gram positivos, puede prevenir la aparición de resistencia, al eliminar pequeñas subpoblaciones resistentes a uno de los componentes de la combinación y pueden interactuar de forma aditiva o sinérgica y reforzar de esa manera la suma de las actividades antimicrobianas (12; 13,14). Se debe ver con mucho cuidado los efectos colaterales que tienen los medicamentos en el organismo, que se acentúan más con la terapia combinada.

Los pacientes ingresados a la UCI se ven sometidos a varios días de internación hasta cumplir la terapia antibiótica y la evolución positiva del paciente, esto se hace evidente con el promedio de estancia hospitalaria que correspondió a 7 días  $\pm$  5,3.

En relación a los biomarcadores de sepsis, el monitoreo de la PCR se asocia frecuentemente con el diagnóstico y pronóstico de la infección; el descenso de los niveles de esta proteína se asocia con resolución de la infección (7,9,15). Sin embargo, en este estudio los altos niveles de PCR determinados en el 52,2% de los pacientes con sepsis y en el 14,5% no presentó asociación significativa, al igual para el ácido láctico.

En relación a la IL-6, esta se ha relacionado como un potente inductor de proteínas reactantes de fase aguda (7, 9). En este estudio, el número de pacientes con altos niveles de esta citosina no fue significativo, aunque, un mayor número de pacientes con choque séptico presentó altos niveles de IL-6. En este sentido, los valores elevados de IL6 se consideran predictivos de choque séptico (16).

En los pacientes que sobrevivieron, el promedio de la IL-6 fue de 70 pg./ml, y para los pacientes fallecidos de 123 pg./ml. Lo que significa que el aumento de los niveles de IL-6 se asocia con mayor índice de muerte o pronóstico ominoso. Lo cual está en concordancia con algunos estudios que siguieron una relación entre los niveles plasmáticos de IL6 y la mortalidad de los pacientes con sepsis (17,18).

En términos generales la IL-6 se relaciona como un predictor de muerte, los niveles de la IL-6 son claramente distinguibles, entre los sobrevivientes y los pacientes que fallecen, siendo los niveles más altos en los pacientes que fallecen (16,17), también evidenciado en este estudio.

Cuando se compara la IL6 con los focos sépticos que presentaron los pacientes en estudios, se observa que los pacientes que cursaron con foco urinario presentaron niveles más altos de IL-6.

Los pacientes que cursaron con falla renal presentaron elevados niveles de IL-6 en el 75% de los casos con valores de 400 pg/ml. Otros ya habían encontrado que los niveles de IL-6 elevados no se relacionaron con mortalidad, pero si con SDMO (Síndrome de fallo multiorganico) sobretodo en los pacientes que tenían como comorbilidad fallo renal (18).

Se ha planteado que, durante la fase aguda, el deterioro de la función renal produce hipervolemia, edema pulmonar y disminución del aclaramiento de algunos antimicrobianos y otros fármacos que hacen que el paciente estresado sea aún más difícil de manejar. Además, la farmacocinética del cambio de antibióticos, podría conducir a niveles sub-terapéuticos del antibiótico. Esta hipótesis planteada por Tanriover et al, 2006 (19) sería lo que probablemente está ocurriendo en varios de los pacientes que no responden bien a la terapia suministrada con antibiótico.

No existen diferencias apreciables según la edad en los niveles de IL-6 en pacientes sépticos y con choque séptico.

Una limitante de este trabajo fue el bajo número del tamaño de la muestra, debido a la imposibilidad de obtener autorización del asentimiento informado por parte de los familiares principalmente, para los pacientes que se encontraban con ventilación mecánica o bajo efectos de sedoanalgesia.

## **CONCLUSIÓN**

En este estudio se encontró que los niveles de la IL-6 se encuentran más elevados en los pacientes que fallecieron (500 pg/ml) en comparación con los sobrevivientes (250 pg/ml) lo que está

en coherencia con los datos bibliográficos que relacionan los altos niveles de la IL-6 con mortalidad y síndrome de falla multiorgánica en pacientes con sepsis y choque séptico.

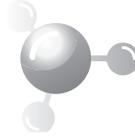
## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ortiz G, Dueñas C, Rodríguez F, Barrera L, De la Rosa , Dennis R. Epidemiology of sepsis in Colombian intensive care units. *Biomédica* 2014; 34:40-7.
2. Jaramillo-Bustamante JC, Marín-Agudelo A, Fernández-Laverde M, Barenño-Silva J. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: first Colombian multicenter study. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(5):501–8
3. Rodríguez F, Barrera L, De la Rosa G, Dennis R, Dueñas C, Granados M, et al. The epidemiology of sepsis in Colombia: A prospective multicenter cohort study in ten university hospitals *Crit Care Med*. 2011;39(7):1675-82
4. Sutherland AM, Walley KR, Manocha S, Russell JA. The association of interleukin 6 haplotype clades with mortality in critically ill adults. *Arch Intern Med*. 2005 Jan 10;165(1):75–82.
5. Tischendorf JJW, Yagmur E, Scholten D, Vidacek D, Koch A, Winograd R, et al. The interleukin-6 (IL6)- 174 G/C promoter genotype is associated with the presence of septic choque and the ex vivo secretion of IL6. *Int J Immunogenet*. 2007 Dec;34(6):413–8.
6. Martín-Loeches I, Violan JS, Blanquer J, Aspa J, Rodríguez-Gallego C, Rodríguez-de Castro F, et al. Effect of the IL-6 promoter polymorphism -174 G/C on risk and outcome of pneumonia. *Crit Care*. 2008;12(Suppl 2):P465. <http://doi.org/fk94tw>.

7. Bayarri V, Casanoves-Laparra B, Pallás-Beneyto L, Sancho-Chinesta S, Martín-Osorio LF, Tormo-Calandín C, et al. Valor pronóstico de los biomarcadores procalcitonina, interleucina 6 y proteína C reactiva en la sepsis grave. *Med Intensiv*, 2012;36:556---62.
8. Hou T, Huang D, Zeng R, Ye Z, Zhang Y. Accuracy of serum interleukin (IL)-6 in sepsis diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Sep 15;8(9):15238-45. PMID: 26629009; PMCID: PMC4658898.
9. Ríos-Toro JJ, Márquez-Coello M, García-Álvarez JM, Martín-Aspas A, Rivera-Fernández R, et al. (2017) Soluble membrane receptors, interleukin 6, procalcitonin and C reactive protein as prognostic markers in patients with severe sepsis and septic shock. *PLOS ONE* 12(4): e0175254. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175254>
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer Michael, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Choque (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
11. Angus DC. The lingering consequences of sepsis: a hidden public health disaster? *JAMA* 2010; 304:1833–1834.
12. Siddiqui S. Not “surviving sepsis” in the developing countries. *J Indian Med Assoc*. 2007; 105:221.
13. Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit Car* 2013; 17:R81; PMID:23622086; <http://dx.doi.org/10.1186/cc12695>
14. Hotchkiss RS, Karl IE: The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003, 348:138-150
15. Gomes Cunha DM, Galdino D, Hamasaki YM New Biomarkers of Sepsis with Clinical Relevance. In *Sepsis*. 2019. IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.82156

16. Terregino CA, López BL, Karras DJ, Killian AJ, Arnold GK. Endogenous mediators in emergency department patients with presumed sepsis: are levels associated with progression to severe sepsis and death? *Ann Emerg Med* 2000; 35:26-34.
17. Martí L., Moreno A., Filellab X., Marínb J.L., Almelac M., Benitoa N., et al., Valor de las citocinas proinflamatorias como factor de predicción de sepsis y mortalidad en el anciano con fiebre, *Med Clin (Barc)* 2003;121(10):361-6
18. Sánchez R, Sanz M, A. prieto martín, Reyes Martín E, Álvarez de Mon Soto Y M, Sánchez García M, 2005, Balance entre citocinas pro y antiinflamatorias en estados sépticos, *Med Intensiva*, 29(3):151-8, Madrid, España
19. Tanriover M , Guven GS, Sen D., Unal S, Uzun O. Epidemiology and outcome of sepsis in a tertiary-care hospital in a developing country. *Epidemiol. Infect.* (2006), 134, 315–322

## Capítulo 5.



# Evaluación de los niveles plasmáticos de las **Interlucinas 1 $\beta$ (IL-10) en** en pacientes con sepsis bacteriana y **choque séptico**

*Maryury Jaramillo Zapata  
Roberto José Guerrero Angulo /  
Mónica Chávez Vivas*

### **Cita este capítulo:**

Jaramillo-Zapata M., Guerrero-Angulo RJ. & Chávez-Vivas M. Evaluación de los niveles plasmáticos de las Interlucinas 1 $\beta$  (IL-10) en pacientes con sepsis bacteriana y choque séptico. En: Chávez-Vivas, M. (ed. científica). Avances en el estudio de marcadores moleculares en el diagnóstico y pronóstico de sepsis bacteriana en la ciudad de Cali. Cali, Colombia: Editorial Universidad Santiago de Cali; 2020. pp 115-137.



## Capítulo 5.

### Evaluación de los niveles plasmáticos de las Interlucinas 1 $\beta$ (IL-10) como biomarcador inflamatorio de sepsis bacteriana y choque séptico

*Maryury Jaramillo Zapata. MD<sup>1</sup>*

<https://orcid.org/0000-0002-6259-5076>

*Roberto José Guerrero Angulo. MD<sup>2</sup>*

<https://orcid.org/0000-0002-6038-470X>

*Mónica Chávez Vivas. Ph.D<sup>3</sup>*

<https://orcid.org/0000-0001-9996-3744>

## RESUMEN

### Introducción

La sepsis representa un alto riesgo de mortalidad. En este estudio, se evaluó los niveles plasmáticos de IL-1 $\beta$  e IL-10 como biomarcadores de sepsis bacteriana en pacientes de una clínica de la ciudad de Cali.

### Materiales y Métodos

Se realizó un estudio prospectivo con 62 pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico y con 20 adultos sanos como controles. A estos pacientes se les determinó los niveles plasmáticos

1. Universidad Santiago de Cali  
Cali, Colombia

✉ [mayuly85@gmail.com](mailto:mayuly85@gmail.com)

3. Universidad Santiago de Cali  
Cali, Colombia

✉ [monica.chavez02@usc.edu.co](mailto:monica.chavez02@usc.edu.co)

2. Universidad Santiago de Cali  
Cali, Colombia

✉ [rojguerrero@gmail.com](mailto:rojguerrero@gmail.com)

de las citocinas, IL-1 $\beta$  e IL-10 empleando la prueba de ELISA. Un análisis de regresión logística se utilizó para estimar Odds Ratio (OR), expresado con su 95% intervalos de confianza (IC del 95%) para el resultado de la sepsis en relación a los niveles de cada citocina (IL-1 $\beta$  e IL-10). La prueba de Chi-cuadrado y la U de Mann-Whitney se emplearon cuando correspondió, valores de  $p < 0,05$ , fueron considerados significativos y se empleó el paquete estadístico SPSS. Vs 23.00.

### **Resultados**

La edad promedio de los pacientes fue de 53 años y de estancia en la UCI de 7,00 días, 59,7% de ellos hombres. El foco pulmonar (43,5%), la hipertensión arterial (41,9%) y bacterias Gram negativas (59,7%) fueron los más prevalentes con una mortalidad del 16,1%. Los altos niveles de IL-1 $\beta$  se asociaron al desarrollo de choque séptico (OR=28,050; IC:95%5,512-142,740;P=0,000) y con padecer insuficiencia respiratoria (OR=9,009;IC:95%:0,013-0,941; P=0,019). Los altos niveles de IL-10 se asociaron al foco pulmonar y a la cavidad abdominal (OR=3,021; IC: 95%:0,112-0,980, P=0,042 y OR=3,367; IC95%:1,077-10,553, P=0,033, respectivamente).

### **Conclusión**

En este estudio se logró determinar altos niveles plasmáticos de la IL-1 $\beta$  durante las primeras 48 horas en forma significativa en pacientes con choque séptico. Los niveles plasmáticos de las citocinas IL-1 $\beta$  e IL-10 no se relacionaron con la mortalidad.

### **Palabras clave**

Sepsis bacteriana, choque séptico, biomarcador, citocinas, IL-1 $\beta$ , IL-10.

## **Abstract**

**Introduction.** Sepsis represents a high risk of mortality. In this study, the plasma levels of IL-1 $\beta$  and IL-10 were evaluated as biomarkers of bacterial sepsis in patients from a clinic in the city of Cali.

## **Materials and methods**

A prospective study was conducted with 62 patients diagnosed with sepsis and septic shock and with 20 healthy adults as controls. In these patients, the plasma levels of the cytokines, IL-1 $\beta$  and IL-10 were determined using the ELISA test. A logistic regression analysis was used to estimate Odds Ratio (OR), expressed with their 95% confidence intervals (95% CI) for the sepsis outcome in relation to the levels of each cytokine (IL-1 $\beta$  and IL-10). The Chi-square test and the Mann-Whitney U test were used when appropriate, p values <0.05, were considered significant and the SPSS statistical package was used. Vs 23.00.

## **Results**

The average age of the patients was 53 years and their stay in the ICU was 7.00 days, 59.7% of them were men. The pulmonary focus (43.5%), arterial hypertension (41.9%) and Gram negative bacteria (59.7%) were the most prevalent with a mortality of 16.1%. High levels of IL-1 $\beta$  were associated with the development of septic shock (OR = 28.050; 95% CI: 5.512-142.740; P = 0.000) and with suffering from respiratory failure (OR = 9.009; 95% CI: 0.013-0.941; P = 0.019). High levels of IL-10 were associated with the pulmonary focus and the abdominal cavity (OR = 3.021; CI: 95%: 0.112-0.980, P = 0.042 and OR = 3.367; 95% CI: 1.077-10.553, P = 0.033, respectively).

## **Conclusion**

In this study, it was possible to determine significantly high plasma levels of IL-1 $\beta$  during the first 48 hours in patients with septic shock. Plasma levels of the cytokines IL-1 $\beta$  and IL-10 were not related to mortality.

## **Keywords**

Bacterial sepsis, septic shock, biomarker, cytokines, IL-1 $\beta$ , IL-10

## **INTRODUCCIÓN**

En todas sus formas, la sepsis constituye en la actualidad la primera causa de mortalidad en los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI) en hospitales de Colombia, llegando a prevalencias que alcanzan el 12% (1,2). A pesar de que los avances en la terapia con antibióticos y el tratamiento oportuno y adecuado han reducido en gran medida la mortalidad, aún se reportan tasas de mortalidad que llegan hasta el 33,6% (3). Este hecho se debe probablemente a que las características particulares de la enfermedad estarían influenciadas por el acervo genético del paciente, condicionando la respuesta patofisiológica como lo han planteado diversas investigaciones (4, 5, 6).

Durante la sepsis una serie de citocinas, receptores y moléculas efectoras participan en la modulación de la respuesta inflamatoria (7,8,9). Los niveles plasmáticos de estas moléculas se han relacionado con la gravedad y mortalidad en los pacientes con sepsis (10,11,12). Entre estas proteínas, las IL-10 y la IL-1 $\beta$  se considera que juegan un importante papel en la evolución de las sepsis, especialmente como indicador temprano del estado inflamatorio (13,14,15,16,14,17).

Diversos estudios han detectado cambios nucleotídicos en el gen que codifica para la IL-10 que generan polimorfismos que estarían relacionados con factores de riesgo o protectores para desarrollar sepsis, choque séptico e incluso la muerte por sepsis (15,16,18,19). En el caso de la IL-1 $\beta$  los polimorfismos en el gen que la codifican están relacionados con un desarrollo fatal de la sepsis (15,16,18,19,20).

La búsqueda de nuevos biomarcadores de alta sensibilidad y especificidad en la sepsis, es uno de los principales campos de investigación. Es claro, además, que el monitoreo del biomarcador inflamatorio en cada paciente permitiría identificar el momento agudo de la enfermedad, proceder a un tratamiento oportuno e individualizado y así reducir el deterioro de la respuesta inflamatoria y el desenlace fatal (10,11,21). Como respuesta el paciente puede rápidamente evolucionar favorablemente, disminuyendo las estancias hospitalarias y el impacto económico negativo que actualmente representan los pacientes con sepsis en los diferentes centros hospitalarios (22,23,24).

En este estudio se determinaron los niveles de la IL-10 en pacientes con diagnóstico de sepsis bacteriana y choque séptico que se encontraban en la UCI de una clínica de la ciudad de Cali y se estableció la asociación de cada una de ellas como biomarcador de la enfermedad.

Para adelantar este trabajo de investigación se desarrolló un estudio observacional de cohortes y se comparó el comportamiento en los niveles séricos de la IL-1 $\beta$  e IL-10 en pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico e individuos sin la patología que se encuentren en la UCI de la Clínica y en conformidad con el Decreto 1562 de 1984, lograr establecer la utilidad de este bio-

marcador en el diagnóstico y control de las enfermedades infecciosas y sus complicaciones como la sepsis y en conformidad al Decreto N° 3518 del 2006 Capítulo V, Artículo 41, se tuvieron en cuenta las medidas sanitarias que tenían como objeto prevenir o controlar la ocurrencia de un evento o la existencia de una situación que atente contra la salud individual o colectiva.

Se contó con el aval del Comité de Ética de la Clínica Versalles y los familiares firmaron el consentimiento informado para revisar las historias clínicas y toma de las muestras de sangre de los pacientes, dejando claridad en la existencia de riesgo mínimo para el paciente y aplicando las consideraciones éticas que se basaron en los principios bioéticos universales y la Resolución Nacional No. 8430.

## **MATERIALES Y MÉTODO**

Se realizó un estudio observacional de cohortes con el que se comparó el comportamiento en los niveles séricos de la IL-10 como posible biomarcador de sepsis en una muestra sanguínea de pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico e individuos sin la enfermedad.

### **Población objeto de estudio**

Se incluyeron 62 pacientes que se encontraban en la UCI con diagnóstico de sepsis y choque séptico siguiendo los criterios establecidos en el Tercer Consenso sobre Sepsis (25). El grupo control estuvo representado por 20 individuos sin diagnóstico de sepsis que firmaron el consentimiento informado.

## **Determinación de los niveles plasmáticos de la IL-10**

Se tomaron 5 mL de sangre en tubos vacutianer con EDTA y se centrifugó a 3.000g durante 10 minutos; se tomo las muestra de plasma y se almacenó a -70°C hasta que la muestra fue empleada.

Las muestras se tomaron en dos momentos; al ingreso del paciente a la UCI y a las 48 horas de estar en ella.

Las muestras tomadas de los pacientes en estudio fueron llevadas al laboratorio y se determinaron los niveles de la IL-10 por la técnica de ELISA empleando el kit de ELISA – IL-10 Elabscience®. La sensibilidad de la interleucina 10 humana, es de 4,69 pg/mL y su rango de detección se encuentra entre 7,81-500 pg/mL.

## **Análisis estadísticos**

Con la información obtenida a partir del instrumento de recolección de datos se procedió a analizar las variables propuestas, a través de una hoja de cálculo (Excel), y se elaboraron tablas donde se tabularon, la edad, el género, síntomas, signos, diagnóstico microbiológico, tratamiento antibiótico y tiempo de estancia en el hospital.

En el análisis estadístico se utilizaron los siguientes parámetros descriptivos: media, desviación estándar (DE) y cálculo de proporciones. La significancia en las diferencias en la frecuencia de las variables entre los grupos establecidos fue determinada empleando la prueba de  $\chi^2$  y la significancia estadística fue asignada para valores de  $p < 0,05$ , considerando un nivel de confianza del 95% (alfa) y un error (beta) de 5%. La relación entre los niveles

plasmáticos de la citocina con las variables cualitativas y cuantitativas del estudio se estableció mediante análisis de regresión logística con un índice de confianza del 95%, también se estableció el Odds Ratios (OR) para establecer el riesgo asociado a los niveles de la IL-10 y finalmente se realizó un gráfico de cajas para establecer la relación entre los niveles plasmáticos de la citocina medida al momento del ingreso del paciente a la UCI y a las 48 horas con las variables fallecido y tipo de sepsis, empleando el paquete estadístico SPSS. Vs 22.00 Inc, Chicago.

### **Consideraciones éticas**

Este estudio fue llevado a cabo siguiendo el protocolo establecido por normas internacionales según la declaración de Helsinki y las normas nacionales la Resolución 008430 de octubre 4 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia y tuvo el aval del Comité de Ética de la Clínica Versalles (Act No. 05-013). Todos los pacientes o sus representantes legales fueron informados de las metas del estudio, de los procedimientos a seguir y firmaron el consentimiento informado.

### **RESULTADOS**

La edad promedio de la población objeto de estudio fue 53 años ( $DE_{\pm}19,47$ ). El 40,3% fueron pacientes mujeres, y el 59,7% hombres con un promedio de índice SOFA de 89 ( $DE_{\pm}0,945$ ) y 7 días ( $DE_{\pm}4,87$ ) de estancia hospitalaria sin representar una cifra estadísticamente significativa ( $p=0,234$ ). Cuarenta y tres pacientes desarrollaron sepsis y 19 choque séptico.

El 16,1% de los pacientes falleció, el 40% mujeres y el 60% hombres. El foco séptico más prevalente fue el pulmón con (43,5%). Con respecto a las comorbilidades, la prevalente fue hipertensión arterial (41,9%), seguida de EPOC (29%) y la DM tipo 2 (25,8%); sin embargo, la frecuencia de estas comorbilidades, no fueron significativas entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron.

En cuanto a la disfunción orgánica, la más prevalente fue la falla respiratoria (16,1%) y los microorganismos que más se aislaron fueron las bacterias Gram-negativas (59,7%). Los pacientes que sobrevivieron correspondieron al 61,5% con un valor significativo ( $p=0,037$ ).

Entre los pacientes fallecidos, 40% presentaba diagnóstico de sepsis y un mayor porcentaje (60%) de choque séptico ( $p=0,028$ ).

La tabla 1 resume las características de los pacientes con altos y bajos niveles IL-10. Los niveles altos de la IL-10 se relacionaron con el foco séptico, siendo el pulmón y la cavidad abdominal los focos más significativos ( $p\leq 0,001$ ). Los pacientes que presentaron como foco séptico el pulmón y la cavidad abdominal presentaron un riesgo tres veces de presentar niveles altos de IL-10 (OR=3,021; IC95%:0,112-0,980; OR=3,367; IC95%:1,077-10,553, respectivamente).

Los niveles de IL-10 no mostraron relación con la sobrevida del paciente y su estancia.

**Tabla 1.** Características de los pacientes con altos y bajos niveles de IL-10

Características	Total n=62	IL-10 alta n=37 (%)	IL-10 baja n=25 (%)	P-valor
<b>Género</b>				
Femenino	25 (40,3)	11 (29,7)	14 (56,0)	0,628
Masculino	37 (59,7)	14 (37,8)	23 (92,0)	
<b>Foco séptico</b>				
Pulmón	27 (43,5)	7 (18,9)	20 (80,0)	0,042*
Tracto urinario	12 (19,4)	4 (10,8)	8 (32,0)	0,583
Abdomen	18 (29,0)	11 (29,7)	7 (28,0)	0,033 <sup>ψ</sup>
Infecciones de tejidos blandos	4 (6,5)	3 (8,1)	1 (4,0)	0,144
Focos desconocidos	4 (6,5)	2 (5,4)	2 (8,0)	0,683
<b>Comorbilidades</b>				
Hipertensión	26 (41,9)	14 (37,8)	12 (48,0)	0,065
Diabetes mellitus	16 (25,8)	8 (21,6)	8 (32,0)	0,360
Enfermedad arterial coronaria	10 (16,1)	5 (13,5)	5 (20,0)	0,496
Malignidad	4 (6,5)	2 (5,4)	2 (8,0)	0,683
Enfermedad obstructiva crónica	18 (29,0)	4 (10,8)	14 (56,0)	0,063
Enfermedad hepática	9 (14,5)	6 (16,2)	3 (12,0)	0,081
Enfermedad neurológica	5 (8,1)	3 (8,1)	2 (8,0)	0,350
Enfermedad renal	5 (8,1)	3 (8,1)	2 (8,0)	0,350
<b>Disfunción orgánica</b>				
Falla renal aguda	9 (14,5)	5 (13,5)	4 (16,0)	0,314
Insuficiencia respiratoria	10 (16,1)	3 (8,1)	7 (28,0)	0,467

*Evaluación de los niveles plasmáticos de las Interleucinas 1 $\beta$  (IL-10) en pacientes sepsis bacteriana y choque séptico*

Procesos hematológicos	3 (4,8)	2 (5,4)	1 (4,0)	0,340
Agente etiológico				
Bacterias Gram-positivas	8 (12,9)	1 (2,7)	7 (28,0)	0,086
Bacterias Gram-negativas	37 (59,7)	17 (45,9)	20 (80,0)	0,272
Evolución				
Sepsis	43 (69,4)	19 (51,4)	24 (96,0)	0,351
Choque séptico	19 (30,6)	6 (16,2)	13 (52,0)	
Sobrevivientes	52 (83,9)	21 (56,7)	31 (124)	0,982
Fallecidos	10 (16,1)	4 (10,8)	6 (24,0)	
Estancia hospitalaria				
$\geq 7$ días	37 (59,7)	15 (40,5)	22 (88,0)	0,966
$< 7$ días	25 (40,3)	10 (27,0)	15 (60,0)	
*significant difference, $P < 0.05$ ; Solo en sobrevivientes				

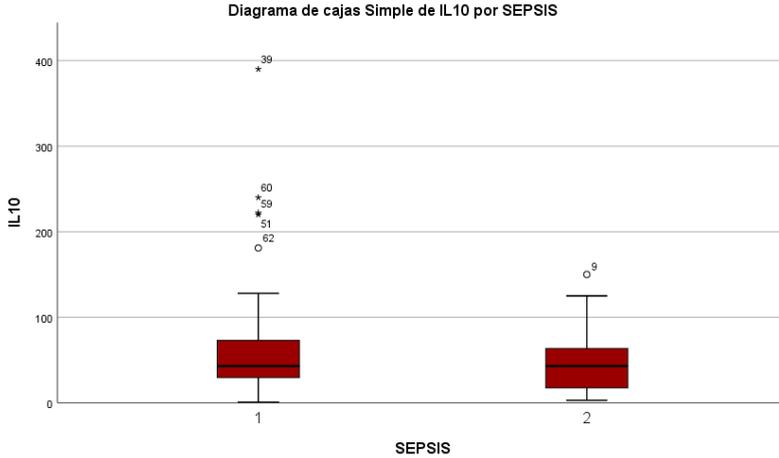
**\*OR=3,021; IC95%:0,112-0,980**

**$\psi$ OR=3,367; IC95%:1,077-10,553**

Fuente: Elaboración propia

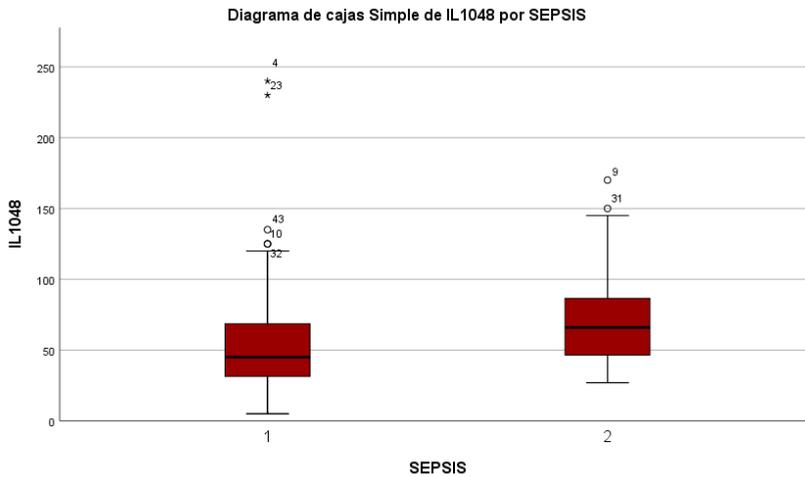
En los pacientes con sepsis, el nivel promedio de la IL-10 al momento de admisión fue de 43 pg/ml (Figura No.1) y a las 48 horas fue casi igual con 45 pg/ml (Figura No.2); mientras que en los pacientes con choque séptico, el nivel promedio de la IL-10 al momento de la admisión fue de 16 pg/ml (Figura 1) y a las 48 horas subió a 66 pg/ml (Figura N.o 2). Sin embargo, estos cambios en los niveles de la IL-10, no representaron una cifra estadísticamente significativa ( $p=0,583$  y  $p=0,270$ , respectivamente).

**Figura No.1** Niveles plasmáticos de IL-10 en el momento del ingreso de los pacientes a la UCI con diagnóstico de sepsis (1) o choque séptico (2).



Fuente: Elaboración propia.

**Figura No.2** Niveles plasmáticos de IL-10 medida a las 48 horas del ingreso de los pacientes a la UCI con diagnóstico de sepsis (1) o choque séptico (2).

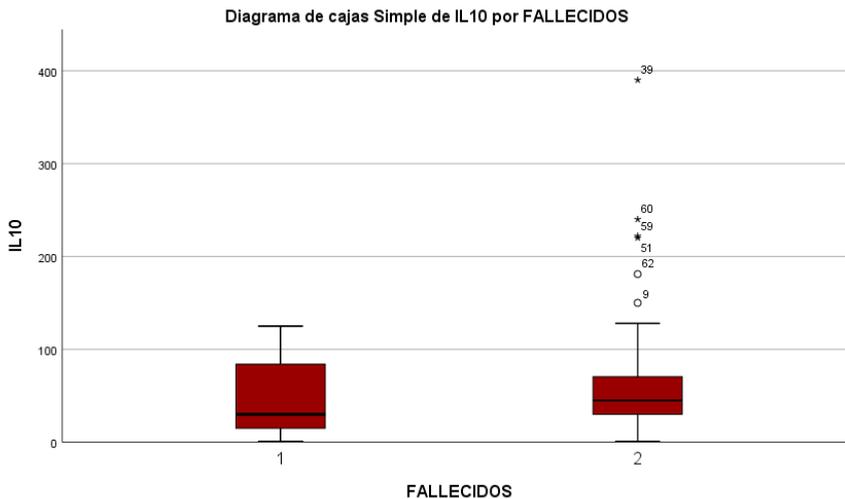


Fuente: Elaboración propia.

En los pacientes fallecidos, los niveles plasmáticos de la IL-10 al momento del ingreso a la UCI, registraron un promedio de 30 pg/ml (12-85,75) y en los pacientes que sobrevivieron el promedio fue un poco más alto (43 pg/ml, 30-69) (Figura 3).

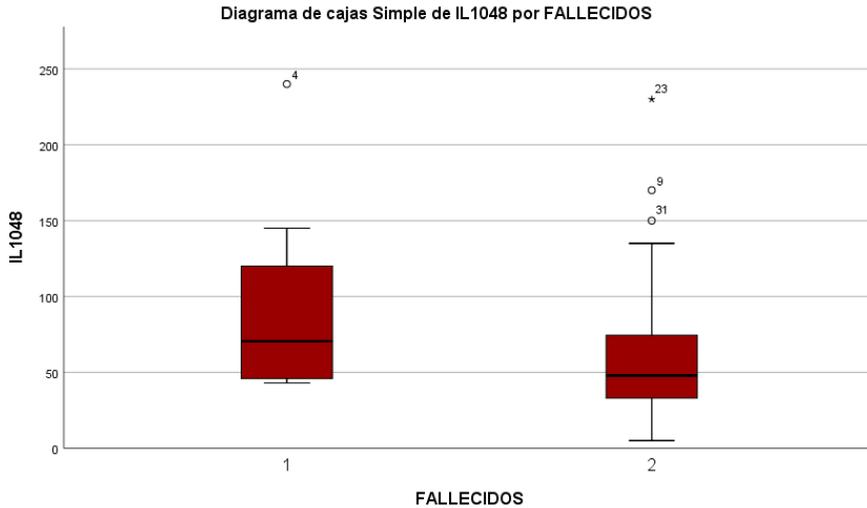
A las 48 horas del ingreso a la UCI, los pacientes que fallecieron elevaron el promedio de estos niveles subieron a 70,5 pg/ml (min=45,75, max=126,25), mientras que en los que sobrevivieron los niveles se mantuvieron casi iguales (48 pg/ml; min=33; max=75,25) (Figura No.4).

**Figura No.3.** Niveles plasmáticos de IL-10 en el momento del ingreso de los pacientes a la UCI en pacientes que fallecieron (1) y pacientes que sobrevivieron (2).



Fuente: Elaboración propia.

**Figura No.4.** Niveles plasmáticos de IL-10 medida a las 48 horas del ingreso a la UCI de los pacientes que fallecieron (1) y pacientes que sobrevivieron (2).



Fuente: Elaboración propia

## DISCUSIÓN

La sepsis no solo genera un gran riesgo de muerte sino que se ha visto, que entre los pacientes que sobreviven, quedan secuelas con un riesgo de morir en los siguientes cinco años posteriores (3,2,1).

La edad promedio de los pacientes fue 53 años  $\pm 19,261$ , la cual representa a una población más joven que esta sufriendo esta patología si la comparamos con edades mayores que generalmente se reportan en otros estudios con un promedio mayor de 64 años (26,27,28,29).

En este estudio encontramos un ligero predominio de pacientes masculinos (59,7%), que no fue estadísticamente significativo; sin embargo los reportes epidemiológicos señalan que la mujer tiene un menor riesgo de desarrollar sepsis (28,30,31). Este hecho probablemente esté relacionado con las condiciones hormonales que pueden condicionar la respuesta inflamatoria durante la sepsis (32); sin embargo, se requieren estudios más profundos para determinar el papel que tienen los estrógenos y andrógenos en la respuesta a la infección sistémica. Esta disparidad entre géneros, algunos autores la han relacionada también por conductas sociales, factores ambientales, comorbilidades o la predisposición genética que estaría conduciendo a una respuesta diferente entre géneros conducente a la progresión de la enfermedad. Sin embargo, en este estudio, aunque se detectaron niveles plasmáticos más altos de IL-10 en los hombres (67,6%) no fue estadísticamente significativo ( $p=0,123$ ).

El pulmón fue el foco infeccioso más reportado entre los pacientes de este estudio con un 43,5% de prevalencia y la cavidad abdominal con 29%. Estos resultados concuerdan con otros estudios realizados en Latinoamérica, como uno realizado en México que señala que los focos sépticos más prevalentes son el abdominal (47%) y el pulmón (33 %) (32).

Curiosamente, en este estudio se observó que los pacientes cuyo foco séptico fue el pulmón (18,9%) y la cavidad abdominal (29,7%) presentaron un riesgo tres veces mayor de tener niveles altos de la IL-10 (OR=3,021; IC95%:0,112-0,980 y OR=3,367; IC95%:1,077-10,553, respectivamente).

En este estudio, el mayor riesgo de mortalidad a causa de la sepsis o choque séptico se determinó en pacientes hipertensos. Esta

condición resulta perjudicial para un paciente que desarrolle sepsis porque el daño endotelial será mas acentuado y con ello mayor pérdida en la modulación del tono vascular y la capacidad de inhibir los procesos de agregación plaquetaria. (25,33,34,35,36).

La disfunción orgánica más frecuente es la insuficiencia respiratoria, u 16,1%, seguida de la falla renal,14,5%, en concordancia con otros estudios que reportan que la insuficiencia renal fue la disfunción orgánica más frecuente (22,37).

Los pacientes con choque séptico que fallecieron fueron el 60% y presentaron un riesgo de 4,500 veces más probabilidad de fallecer (IC95%, min=1,096, max=18,474; p=0,028). Estos resultados son coherentes con los datos epidemiológicos que estiman una mortalidad mayor del 33% (1,2,3).

La letalidad asociada con la progresión de la enfermedad se ve en gran medida reflejada por la respuesta inmune del paciente (5,6,12). Los niveles de la IL-10 no se lograron relacionar de una forma significativa con la evolución de la sepsis, contrario a lo señalado por algunos autores (13,14,17). En los resultados de este estudio, encontramos que el nivel promedio de la IL-10 en los pacientes con sepsis se mantuvo casi invariable durante las primeras 48 horas en la UCI (43  $\mu\text{g}/\text{ml}$  al ingreso y 45  $\mu\text{g}/\text{ml}$  a las 48 horas). Sin embargo, en los pacientes que desarrollaron choque séptico el nivel promedio de la IL-10 aumentó de 16  $\mu\text{g}/\text{ml}$  a 66 $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Los pacientes que fallecieron presentaron un nivel promedio ligeramente mayor de IL-10 a las 48 horas que los sobrevivientes (70,5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 48  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , respectivamente).

## CONCLUSIÓN

Los pacientes con choque séptico constituyen una población significativamente más grave que el resto de los pacientes críticos con mayor riesgo de morbilidad, especialmente en pacientes hipertensos. En estos pacientes se evidencian niveles plasmáticos más altos de IL-10, lo que puede estar reflejando la alteración en el equilibrio de los mecanismos anti-inflamatorio, sin embargo, se necesita realizar más estudios con un mayor número de pacientes con choque séptico para tener un panorama más claro acerca del comportamiento de esta citocina en la población local.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ortiz G, Dueñas C, Rodríguez F, Barrera L, De la Rosa Dennis R. Epidemiology of sepsis in Colombian intensive care units. *Biomédica* 2014; 34:40-7.
2. Jaramillo-Bustamante JC, Marín-Agudelo A, Fernández-Laverde M, Barenño-Silva J. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: first Colombian multicenter study. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(5):501-8
3. Rodríguez F, Barrera L, De la Rosa G, Dennis R, Dueñas C, Granados M, et al. The epidemiology of sepsis in Colombia: A prospective multicenter cohort study in ten university hospitals *Crit Care Med*. 2011;39(7):1675-82.
4. Tumangger H, Jamil KF. Contribution of genes polymorphism to susceptibility and outcome of sepsis. *Egyp J MedHum Gen*. 2010;11, 97-103
5. Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in Sepsis: Potent Immunoregulators and Potential Therapeutic Targets—An Updated View. *Mediators of Inflammation*. 2013, Article ID

- 165974, 16 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/165974>
6. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1629-1638
  7. Ahrens P, Kattner E, Kohler B, Hartel C, Seidenberg J, Segerer H. Mutations of genes involved in the innate immune system as predictors of sepsis in very low birth weight infants. *Pediatr Res*. 2004; 55:652-6.
  8. Stuber F, Klaschik S, Lehmann LE, Schewe JC, Weber S, Book M. Cytokine promoter polymorphisms in severe sepsis. *Clin Infect Dis*. 2005;41(Suppl 7):S416-20. <http://doi.org/dqr3gs>.
  9. Bozza FA, Salluh JL, Japiassu AM, Soares M, Assis EF, Gomes RN, et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Crit Care*. 2007;11(2):R49. <http://doi.org/c5vg76>.
  10. Marshall JC, Reinhart K: Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med* 2009, 37:2290-2298.
  11. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care* 2010, 14:R15 <http://ccforum.com/content/14/1/R15>
  12. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*. 2014; 5(1):36-44.
  13. Dumont FJ. IL-10-related cellular cytokines and their receptors: new targets for inflammation and cancer therapy. *Expert Opin Ther Patents* 2004;14:281-299.
  14. Stanilova S. Functional relevance of IL-10 promoter polymorphisms for sepsis development. *Crit Care* 2010;14:119; Stanilova SA, Miteva LD, Karakolev ZT, Stefanov CS. Interleukin-10-1082 promoter polymorphism

- in association with cytokine production and sepsis susceptibility. *Intensive Care Med* 2006;32:260-6.
15. Chen H, Wilkins LM, Aziz N, Cannings C, Wyllie DH, Bingle C, et al. Single nucleotide polymorphisms in the human interleukin-1B gene affect transcription according to haplotype context. *Hum Mol Genet.* 2006;15(4):519-29. <http://doi.org/cnw5hm>.
  16. Sriskandan S, Altmann DM. The immunology of sepsis. *J Pathol.* 2008;214(2): 211-23. <http://doi.org/fqnh7b>.
  17. Samransamruajkit R, Nakornchai K, Pongsanon K, Deerojanawong J, Sritippayawan S, Prapphal N. Interleukin-10 polymorphisms and clinical risk factors in children with severe sepsis and septic shock. *Crit Care & Shock* (2014) 2:50-57.
  18. Arman A, Soylu O, Yildirim A, Furman A, Ercelen N, Aydogan H, et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene VNTR polymorphism is associated with coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(5):293-8. <http://doi.org/bjh467>.
  19. Fang F, Pan J, Li Y, Xu L, Su G, Li G, et al. Association between interleukin- 1 receptor antagonist gene 86-bp VNTR polymorphism and sepsis: a meta-analysis. *Hum Immunol.* 2015;76(1):1-5. doi: <http://doi.org/bwm3>
  20. Zhang A, Pan W, Gao J, Yue C, Zeng L, Gu W, et al. Associations between interleukin-1 gene polymorphisms and sepsis risk: a meta-analysis. *BMC Med Genet.* 2014;15:8-22. <http://doi.org/bwm2>.
  21. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013;50(1):23-36.<http://doi.org/bwk5>.
  22. Tanriover M. Epidemiology and outcome of sepsis in a tertiary-care hospital in a developing country. *Epidemiol. Infect.* 2006; 134: 315–322.

23. Angus DC. The lingering consequences of sepsis: a hidden public health disaster? *JAMA* 2010; 304:1833–1834.
24. Boussekey N. et al. Epidemiology, Prognosis, and Evolution of Management of Septic Choque in a French Intensive Care Unit: A Five Years Survey. Volume 2010, Article ID 436427, 7
25. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer Michael, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Choque (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287.
26. Dougnac LA, Mercado FM, Cornejo RR, Cariaga VM, Hernández PG, Andresen HM et al. Prevalencia de sepsis grave en las Unidades de Cuidado Intensivo: Primer estudio nacional multicéntrico. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2007 Mayo [citado 2018 Oct 13]; 135(5):620-630. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872007000500010&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872007000500010&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S003498872007000500010>
27. Terregino CA, López BL, Karras DJ, Killian AJ, Arnold GK. Endogenous mediators in emergency department patients with presumed sepsis: are levels associated with progression to severe sepsis and death? *Ann Emerg Med* 2000; 35:26-34.
28. Sakr Y, Elia C, Mascia L, Barberis B, Cardellino S, Livigni S, Fiore G, Filippini C, Ranieri VM. The influence of gender on the epidemiology of and outcome from severe sepsis. *Crit Care* 2013; 17:R50; PMID:23506971; <http://dx.doi.org/10.1186/cc12570>
29. Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit Car* 2013; 17:R81; PMID:23622086; <http://dx.doi.org/10.1186/cc12695>

30. Siddiqui S. Not “surviving sepsis” in the developing countries. *J Indian Med Assoc.* 2007; 105:221.
31. Carbajal J, Cayuela, A, Fernández, E, Aldabó T, Marquez J, Ortiz C, Garnacho J. Epidemiología y pronóstico tardío de la sepsis en ancianos. *Revista Medicina Intensiva.* 2013; 38(1):21-32. [Accesado el 24 de septiembre del 2014] Disponible en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210569112003774>.
32. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj* 2009; 77:301-308.
33. Schlein K Coulter S. Best practices for determining resting energy expenditure in critically ill adults. *Nutr Clin Pract* 2014;29:44-55. doi: 10.1177/0884533613515002
34. Gutiérrez BJ. La Respuesta del Endotelio Vascular a la Inflamación, Hipoxia y Sepsis. *Scientifica* [revista en la Internet]. 2016 [citado 2018 Jul 12] ; 14(1): 44-48. Disponible en: [http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1813-00542016000100006&lng=es](http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1813-00542016000100006&lng=es)
35. Dandona P, Mohanty P, Chaudhuri A, Garg R, Aljada A. Insulin infusion in acute illness. *J Clin Invest* 2005;115(8): 2069-2072. 25
36. Villamarín RI, Puentes FE. Terapia intensiva con insulina en el paciente con sepsis severa y choque séptico. *Arch Med* 2009;9(2):165-173
37. Kielhl MG, Osterman H. Inflammatory mediators in bronchoalveolar lavage fluid and plasma in leucocytopenic patients with septic shock-induced acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998;26(7):1194-9.



## ACERCA DE LOS AUTORES

### **Mónica Chávez Vivas**

<https://orcid.org/0000-0001-9996-3744>

✉ [monica.chavez02@usc.edu.co](mailto:monica.chavez02@usc.edu.co)

Colombiana. Doctora en Ciencias de la Universidad Santiago de Chile. Maestría en Ciencias Biomédicas, énfasis en Microbiología en la Universidad del Valle. Licenciada en Biología y Química de la Universidad del Valle. Líder del grupo de investigación Genética, Fisiología y Metabolismo (GEFIME) del Centro de Estudios e Investigación en Salud (CEIS). Profesora del Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Salud, Universidad Santiago de Cali.

### **Mónica Cabrera Tello**

<https://orcid.org/0000-0002-8986-8572>

✉ [motorrino2000@yahoo.com](mailto:motorrino2000@yahoo.com)

Colombiana. Especialista médico-quirúrgica en Otorrinolaringología y Broncoesofagoscopia de la Universidad Federal Fluminense de Río de Janeiro, Brasil. Médico y cirujana de la Universidad Libre de Cali. Miembro del grupo de investigación Genética, Fisiología y Metabolismo (GEFIME) y del Centro de Estudios e Investigación en Salud (CEIS). Docente de Medicina de la Universidad Santiago de Cali en la cátedra de Otorrinolaringología y la Coordinación del mismo curso. Premio “Doctor Honoris Causa en Salud” y “magíster en Salud Pública”.

## **Alfonsina del Cristo Martínez Gutiérrez**

<https://orcid.org/0000-0002-8205-5747>

✉ [alfonsina.matinez00@usc.edu.co](mailto:alfonsina.matinez00@usc.edu.co)

Colombiana. Magíster en Enfermería del Adulto. Universidad del Valle. Magíster en Ciencias: Farmacología. Universidad Nacional, Sede Bogotá. Especialista en Cuidado del Paciente en Estado Crítico, Universidad Mariana, San Juan de Pasto. Enfermera, Universidad de Cartagena, grupo de investigación GEFIME; docente del departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Salud. Universidad Santiago de Cali y miembro de la Asociación Colombiana de Farmacología (ACF).

## **Romel Fabian Gómez Naranjo**

<https://orcid.org/0000-0002-9529-9599>

✉ [rofagom@gmail.com](mailto:rofagom@gmail.com)

Colombiano. Magíster en Ciencias Biomédicas. Universidad del Valle y biólogo de la Universidad de la Valle. Profesor asistente en la Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Libre, Seccional Cali. Lidera proyectos en la línea de investigación de resistencia bacteriana a los antibióticos como manifestación, adaptación y mecanismos.

## **Harold Rivas Mosquera**

<https://orcid.org/0000-0002-7762-2508>

✉ [haryalb8@hotmail.com](mailto:haryalb8@hotmail.com)

Colombiano, odontólogo de la Universidad del Valle  
Estudiante del Programa de Medicina.  
Universidad Santiago de Cali

**Vanessa Quintana Ordoñez**

<https://orcid.org/0000-0002-9775-2289>

✉ vanqui-123@hotmail.com

Colombiana, estudiante del Programa de Medicina, Universidad Santiago de Cali.

**Juan David Diago Yusti**

<https://orcid.org/0000-0002-6019-8990>

✉ juandiago2012@hotmail.com

Colombiano, estudiante del Programa de Medicina, Universidad Santiago de Cali.

**Álvaro Uribe Díaz**

<https://orcid.org/0000-0001-8242-8091>

✉ varouribe-@hotmail.com

Colombiano, estudiante del Programa de Medicina, Universidad Santiago de Cali.

**Ingrith Zamora Salazar**

<https://orcid.org/0000-0002-7012-9884>

✉ ingrithzamora151@hotmail.com

Colombiana, estudiante del Programa de Medicina, Universidad Santiago de Cali.

**Maryury Jaramillo Zapata**

<https://orcid.org/0000-0002-6259-5076>

✉ mayuly85@gmail.com

Colombiana, estudiante del Programa de Medicina, Universidad Santiago de Cali.

**Roberto José Guerrero**

<https://orcid.org/0000-0002-6038-470X>

✉ [rojguerrero@gmail.com](mailto:rojguerrero@gmail.com)

Colombiano, estudiante del Programa de Medicina, Universidad Santiago de Cali.

## PARES EVALUADORES

**Kevin Alexis García**

Investigador Asociado (I)

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8412-9156>

Universidad del Valle

**Clara Mercedes Blanco Ospina**

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8640-8175>

Unicatólica

**Nelson Contreras Coronel**

Investigador Junior (IJ)

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2264-8225>

Universidad Tecnológica de Pereira

**Hoover Albeiro Valencia Sánchez**

Investigador Asociado (I)

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9193-2089>

Universidad Tecnológica de Pereira

**Ricardo Antonio Torres Palma**

Investigador Senior (IS)

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4583-9849>

**Mildred Alexandra Vianchá Pinzón**

Investigador Asociado (I)

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9438-8955>

Corporación Universitaria Minuto de Dios

**Alexander Luna Nieto**

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9297-8043>

Fundación Universitaria de Popayán

**David Leonardo Quitián Roldán**

Investigador Junior (IJ)

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2099-886X>

Uniminuto, Villavicencio.

**William Fredy Palta Velasco**

Investigador Junior (IJ)

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1888-0416>

Universidad de San Buenaventura- Cali

**Marco Antonio Chaves García**

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7226-4767>

Fundación Universitaria María Cano - Sede Medellín

**Carolina Sandoval Cuellar**

Investigador Senior (IS)

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1576-4380>

Universidad de Boyacá



**Distribución y Comercialización /**  
**Distribution and Marketing**  
Universidad Santiago de Cali  
Publicaciones / Editorial USC  
Bloque 7 - Piso 5  
Calle 5 No. 62 - 00  
Tel: (57+) (2+) 518 3000  
Ext. 323 - 324 - 414  
✉ editor@usc.edu.co  
✉ publica@usc.edu.co  
Cali, Valle del Cauca  
Colombia

**Diagramación / Design & Layout by:**  
Diana María Mosquera Taramuel  
diditaramuel@hotmail.com  
diagramacioneditorialusc@usc.edu.co  
Cel. 3217563893

Este libro fue diagramado utilizando fuentes tipográficas Palatino en sus respectivas variaciones a 11 puntos en el contenido y títulos, para los capitulares Gilroy Black a 20 puntos.

Impreso en el mes de junio de 2021,  
se imprimieron 100 ejemplares en los  
Talleres de SAMAVA EDICIONES E.U.  
Popayán - Colombia  
Tel: (57+) (2) 8235737  
2020

Fue publicado por la  
Facultad de Ciencias Básicas  
Universidad Santiago de Cali.