

## 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 hematogena 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