

Capítulo 5.



Evaluación de los niveles plasmáticos de las **Interlucinas 1 β (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 β (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 β (IL-10) como biomarcador inflamatorio de sepsis bacteriana y choque séptico

Maryury Jaramillo Zapata. MD¹

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

Roberto José Guerrero Angulo. MD²

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

Mónica Chávez Vivas. Ph.D³

<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 β 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

3. Universidad Santiago de Cali
Cali, Colombia

✉ monica.chavez02@usc.edu.co

2. Universidad Santiago de Cali
Cali, Colombia

✉ rojguerrero@gmail.com

de las citocinas, IL-1 β 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 β 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 β 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 β durante las primeras 48 horas en forma significativa en pacientes con choque séptico. Los niveles plasmáticos de las citocinas IL-1 β e IL-10 no se relacionaron con la mortalidad.

Palabras clave

Sepsis bacteriana, choque séptico, biomarcador, citocinas, IL-1 β , IL-10.

Abstract

Introduction. Sepsis represents a high risk of mortality. In this study, the plasma levels of IL-1 β 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 β 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 β 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 β 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 β during the first 48 hours in patients with septic shock. Plasma levels of the cytokines IL-1 β and IL-10 were not related to mortality.

Keywords

Bacterial sepsis, septic shock, biomarker, cytokines, IL-1 β , 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 β 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 β 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 β 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 χ^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
Género				
Femenino	25 (40,3)	11 (29,7)	14 (56,0)	0,628
Masculino	37 (59,7)	14 (37,8)	23 (92,0)	
Foco séptico				
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 ^ψ
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
Comorbilidades				
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
Disfunción orgánica				
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 β (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				
≥ 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				

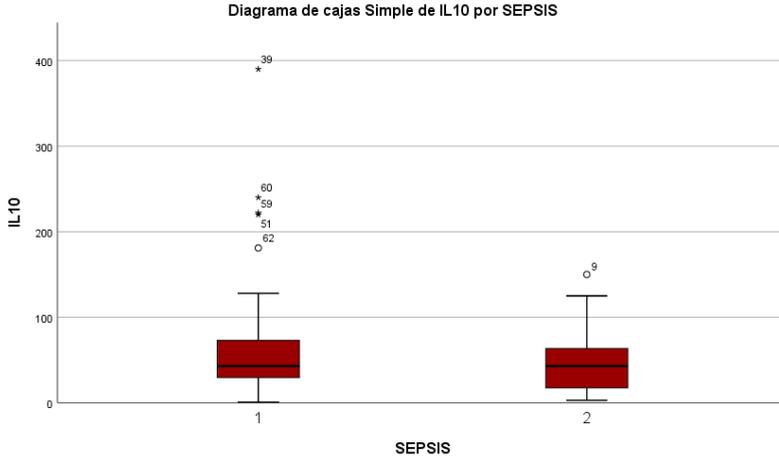
***OR=3,021; IC95%:0,112-0,980**

ψ OR=3,367; IC95%:1,077-10,553

Fuente: Elaboración propia

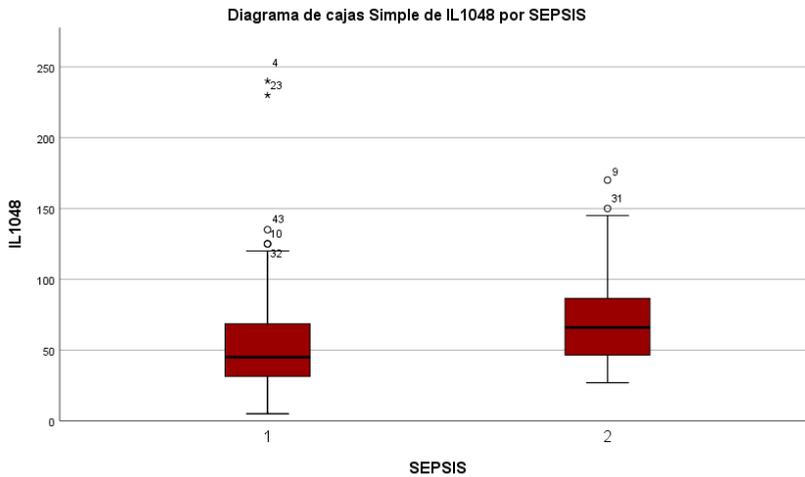
En los pacientes con sepsis, el nivel promedio de la IL-10 al momento de admisión fue de 43 pg/ml (Figura No.1) y a las 48 horas fue casi igual con 45 pg/ml (Figura No.2); mientras que en los pacientes con choque séptico, el nivel promedio de la IL-10 al momento de la admisión fue de 16 pg/ml (Figura 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).

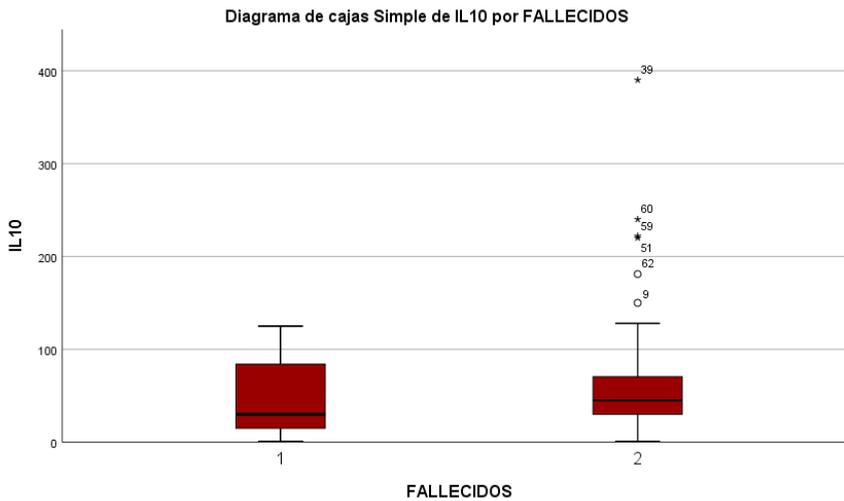


Fuente: Elaboración propia.

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).

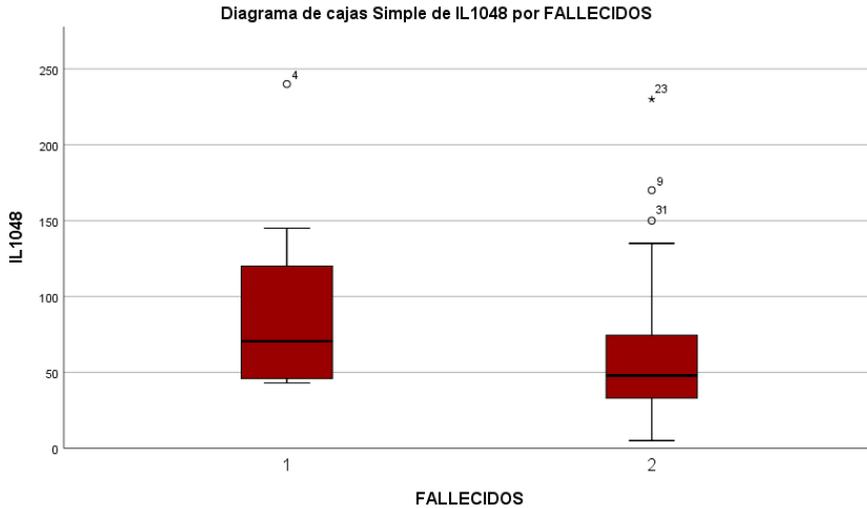
A las 48 horas del ingreso a la UCI, los pacientes que fallecieron elevaron el promedio de estos niveles subieron a 70,5 pg/ml (min=45,75, max=126,25), mientras que en los que sobrevivieron los niveles se mantuvieron casi iguales (48 pg/ml; min=33; max=75,25) (Figura No.4).

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. <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
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.