

Susceptibilidad genética para el desarrollo de la sepsis bacteriana grave y choque séptico

Genetic susceptibility to develop of severe bacterial sepsis and septic shock

A predisposição genética para o desenvolvimento de sepsis bacteriana grave e choque séptico

Mónica Chávez, PhD¹, Diana Estefanía Vallejo Prado, MD²

Recibido: febrero 26 de 2012 • Aceptado: febrero 12 de 2013

Para citar este artículo: Chávez M, Vallejo DE. Susceptibilidad genética para el desarrollo de la sepsis bacteriana grave y choque séptico. Rev Cienc Salud 2013; 11 (1): 93-103.

Resumen

Objetivo: presentar el estado del arte de las investigaciones que, hasta el momento, relacionan el polimorfismo genético del paciente con la evolución de la sepsis, como herramienta diagnóstica y un nuevo enfoque terapéutico de esta condición. Los conceptos actuales basados en investigaciones sostienen que el polimorfismo genético del individuo es relevante en la evolución de la enfermedad y en la respuesta efectiva al tratamiento del paciente en estado crítico, en especial con sepsis bacteriana y choque séptico. **Materiales y métodos:** se revisó literatura indexada que relaciona los factores genéticos con la evolución de algunas enfermedades del paciente en estado crítico. **Resultados:** las características particulares de la enfermedad estarían influenciadas por el acervo genético del paciente, condicionando en gran medida la respuesta patofisiológica. Se ha evidenciado la susceptibilidad genética de algunos individuos a desarrollar infección; estos individuos con un tratamiento similar no evolucionan de igual forma, desencadenándose una sepsis bacteriana grave y choque séptico. El polimorfismo en los genes que codifican por el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) las interleucinas-1 (IL-1), IL-6, IL-10, el factor soluble CD-14, los receptores similares a Toll y el inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno estaría asociado con el desarrollo de sepsis grave y choque séptico, en particular las mutaciones TNF- α 308 G/A, PAI-1 4G/4G, IL-6 174 G/C. **Conclusiones:** el conocimiento de la susceptibilidad genética, los factores de riesgo y el buen funcionamiento del sistema inmune de cada persona ayudan a reducir y compensar las complicaciones de la sepsis bacteriana. Es claro que el tratamiento oportuno individualizado en los pacientes con sepsis se asocia con disminución de la mortalidad y con reducción en el deterioro de la respuesta inflamatoria.

Palabras clave: *agentes antibacterianos, choque séptico, polimorfismo genético, sepsis.*

¹ Grupo de Investigación Gefme, Departamento de Ciencias Biomédicas, Universidad Santiago de Cali. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre, Cali. Correspondencia: monikchavez@gmail.com

² Programa de Medicina, Universidad Santiago de Cali. Hospital San Juan de Dios.

Abstract

Objective: to present the state of the art of research, so far relate patient's genetic polymorphism with the development of sepsis, as a diagnostic tool and a novel therapeutic approach for this condition. The concepts given by the research establishing the genetic polymorphism of the individual is relevant to disease progression of the disease and effective response to treatment in the critically ill patient, especially with bacterial sepsis and septic shock. *Materials and methods:* we reviewed indexed literature linking genetic factors with the development of some diseases of the critically ill patient. *Results:* the particular characteristics of the disease would be influenced by the genetic background of the patient, determining largely the pathophysiological response. It has revealed the genetic susceptibility of individuals to develop infection. These individuals with a similar treatment did not evolve in the same way, triggering a severe bacterial sepsis and septic shock. The polymorphism in the genes encoding the tumor necrosis factor- α (TNF- α) the interleukins-1 (IL-1), IL-6, IL-10, soluble factor CD-14, Toll like receptors, the inhibitor type 1 plasminogen activator would be associated with the development of severe sepsis and septic shock, particularly TNF- α mutations 308 G/A, PAI-1 4G/4G, IL-6174 G/C. *Conclusions:* knowledge of the genetic susceptibility of the individual, risk factors and proper functioning of the immune system to help reduce and offset the complications of bacterial sepsis. It is clear that individualized early treatment in patients with sepsis is associated with decreased mortality and a reduction in the deterioration of the inflammatory response.

Keywords: anti-bacterial agents, polymorphism, genetic, sepsis, shock septic.

Resumo

Objetivo: apresentar o estado da arte da pesquisa, na medida relacionar o polimorfismo genético do paciente com o desenvolvimento de sepsia, como uma ferramenta de diagnóstico e de uma nova abordagem terapêutica para esta condição. Os conceitos atuais com base nas pesquisas argumentam que o polimorfismo genético do indivíduo é importante na evolução da doença e na resposta eficaz do paciente no estado crítico, especialmente com sepse bacteriana e choque séptico. *Materiais e métodos:* Revisou-se literatura indexada que liga fatores genéticos com o desenvolvimento de algumas doenças do paciente no estado crítico. *Resultados:* as características particulares da doença estariam sendo influenciadas pelo acervo genético do paciente, condicionando em grande medida a resposta patofisiológica. Evidencio-se, a susceptibilidade genética de alguns indivíduos a desenvolver infecção, estes indivíduos com tratamento semelhante não evoluíram do mesmo modo, provocando uma grave sepse bacteriana e choque séptico. O polimorfismo nos genes que codificam pelo factor de necrose tumoral- α (TNF- α) as interleucinas-1 (IL-1), IL-6, IL-10, o fator solúvel CD-14, os receptores similares a Toll e o inibidor tipo 1 do ativador do plasminogénio estariam associados com o desenvolvimento de sepse grave e choque séptico, em particular as mutações TNF- α 308 G / A, PAI-1, 4G/4G IL-6 174 G / C. *Conclusões:* o conhecimento da susceptibilidade genética, os fatores de risco e o bom funcionamento do sistema imunológico de cada pessoa ajudam a reduzir e compensar as complicações da sepse bacteriana. É claro que o tratamento

oportuno e individualizado nos pacientes com sepse associa-se com a redução da mortalidade e do deterioro da resposta inflamatória.

Palavras chave: *agentes antibacterianos, choque séptico, polimorfismo genético, sepse.*

La condición genética del individuo es un factor relevante que debe ser considerado en los pacientes de las unidades de cuidado intensivo (UCI) afectados por una enfermedad infecciosa (1, 2). Si bien el tratamiento oportuno y adecuado reduce en gran medida la mortalidad de estos pacientes, algunos de ellos, correctamente tratados, fallecen (3). La fatal evolución puede ser explicada por el padecimiento de enfermedades previas (4). No obstante, varias infecciones bacterianas desencadenan sepsis grave y choque séptico sin explicación (5).

Existen estudios que han identificado genes específicos que estarían relacionados con un mal pronóstico de una infección (5, 6). Gran parte de estos genes están involucrados en el control genético de las funciones celulares que se alteran durante la enfermedad (5-7). Sin embargo, en desórdenes más complejos como la sepsis, interviene una serie de componentes genéticos que hace más difícil su entendimiento (8, 9).

En esta revisión se abordarán los estudios genéticos que hasta el momento fundamentan que el polimorfismo genético del paciente influye la susceptibilidad a adquirir infecciones bacterianas y desarrollar sepsis grave y choque séptico. Se presentan los avances en el descubrimiento de marcadores genéticos como la clave en la respuesta fisiológica y que potencialmente pueden emplearse en el pronóstico de la sepsis y el choque séptico.

Desarrollo

Herramientas moleculares en el diagnóstico de la enfermedad

Los rápidos avances de la Biología Molecular en los últimos años han permitido que se conozcan con mayor detalle los mecanismos moleculares de la enfermedad y la respuesta celular en este estado de estrés. La base sobre la que descansa esta respuesta son los genes (2, 9).

El empleo de aproximaciones moleculares permite rastrear marcadores genéticos involucrados en la patofisiología de la enfermedad (10). En este sentido, ha sido de gran utilidad el análisis a partir de los microarreglos que detectan la expresión de todos los genes relacionados con una patología en particular. Así, se ha determinado la influencia génica de enfermedades oftálmicas, autoinmunes y cáncer, entre otras (11-13).

Otra aproximación se basa en la variación nucleotídica del ADN cromosómico, especialmente el polimorfismo genético de un solo nucleótido (Single Nucleotide Polymorphisms, SNP) (10). Los SNP ocurren al menos en 1% de la población y se ha relacionado claramente con el desarrollo de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoidea, enfermedades cardíacas y renales (14-16).

Fue con los estudios moleculares de asociación genética iniciados por Sorensen y otros autores en 1998 que se estableció directamente el papel de la herencia en el desarrollo y pronóstico de algunas enfermedades neoplásicas, vasculares e infecciosas (17).

Aspectos genéticos relacionados con el desarrollo de la enfermedad

En cuanto a la enfermedad crítica, existen evidencias clínicas que demuestran que los pacientes no evolucionan en igual forma (18). En el caso del síndrome de disfunción respiratorio agudo y en el daño agudo del pulmón, los resultados experimentales relacionan los factores genéticos con la diversidad de las manifestaciones clínicas y la respuesta al tratamiento (19, 20). En este caso, la interacción de los genes *Foxp1/2/4-NuRD* se interrumpe, desregulando la acción de la IL-6 que induce el estado patofisiológico de la enfermedad (21).

Los estudios relacionados con el pronóstico del paciente sometido a cirugía cardiovascular destacan la influencia de factores genéticos que condicionan la incidencia y severidad de fenómenos trombóticos, aumentando el riesgo de disfunción multiorgánica postoperatoria (22, 23). En esta condición, la presencia de polimorfismos en el gen que codifica para el factor de necrosis tumoral (TNF) se relaciona con la formación de microtrombos en la vasculatura de diferentes órganos y con la pérdida de capacidad funcional (23, 24). Otro marcador de relevancia es la proteína inhibitoria del activador de plasminógeno (PAI-1); una mutación en el gen que la codifica causa un polimorfismo genético (4G/5G) en la posición -675 que afectaría la coagulación. El genotipo 4G/4G se relaciona con mayor riesgo de sufrir choque séptico y el genotipo 5G/5G con meningitis (25).

En enfermedades infecciosas como el VIH, claramente se ha determinado la influencia genética en la progresión a SIDA, relacionando las condiciones genéticas del paciente con el progreso de la enfermedad; de esta forma, se han denominado progresores VIH positivos de corto y largo tiempo y los pacientes con más de 25 años con la infección sin desarrollar la enfermedad se han designado no progresores

(26). En la progresión de la infección por el VIH se han estudiado varios genes. Uno de ellos es el gen que codifica por los haplotipos HLA con variaciones nucleotídicas específicas que influyen en la progresión de la enfermedad (27). En infecciones por el virus de la hepatitis B se relacionan ciertas mutaciones del gen que codifica por la cadena $\alpha 1$ del colágeno tipo III con el mal pronóstico de la enfermedad (28).

Susceptibilidad genética para el desarrollo de sepsis bacteriana grave y choque séptico

La sepsis bacteriana grave o severa y el choque séptico son resultantes de la evolución del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, por su nombre en inglés) hacia un proceso inflamatorio e infeccioso que el organismo no es capaz de neutralizar (29, 30). Con la pérdida de la homeostasis en la respuesta inmunológica a la infección, durante la sepsis se desencadena una respuesta sistémica masiva con daño en múltiples tejidos y órganos (31, 32). Sin duda, las manifestaciones clínicas no están causadas solamente por factores relacionados con la patogenicidad microbiana.

Durante la respuesta primaria de la inflamación se encuentran los mediadores, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina-1 (IL-1) (33). Los mediadores proinflamatorios secundarios corresponden a las IL-6 e IL-8 y las citoquinas antiinflamatorias tales como el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1ra) y la IL-10 inducidas por el TNF y la IL-1 (34). En esta respuesta existe un tercer grupo de moléculas denominadas mediadores terciarios, como proteasas, factores de coagulación, quiniinas, eicosanoides, óxido nítrico y otros factores que ejercen efectos en las porciones distales de las cascadas de mediadores (33).

En la mayoría de los casos, el efecto benéfico de los mediadores proinflamatorios supera

sus efectos negativos, porque elimina el tejido dañado, promueve el crecimiento de los tejidos y combate los organismos patógenos, las células neoplásicas y los antígenos extraños. Para evitar que los mediadores proinflamatorios desarrollen efectos nocivos por sobrestimulación, rápidamente el organismo desarrolla una respuesta antiinflamatoria (32-35).

Sin embargo, durante la cascada séptica que lleva a la falla multiorgánica, la acción de las citoquinas se transforma en deletéreo y los mediadores inflamatorios disparan distintas cascadas con la activación sostenida del sistema reticuloendotelial, la pérdida de la integridad microvascular y la disfunción de órganos distantes del sitio del daño inicial (32). Algunos estudios relacionan la condición genética del paciente con el mal pronóstico de la sepsis y la marcada susceptibilidad a desarrollar infecciones por patógenos bacterianos por la respuesta fisiológica especial a los componentes bacterianos (36-40).

Durante este proceso, los componentes bacterianos de la envoltura celular y los ácidos nucleicos denominados patrones moleculares asociados con el patógeno (PAMP) se unen con moléculas específicas del individuo (receptores de reconocimiento de patrones, PRR) desencadenando la respuesta inflamatoria a la infección (40). Entre estos receptores se encuentra la familia de receptores transmembranales denominados receptores similar a Toll (toll-like receptor, TLR) con la capacidad para interactuar con los PAMP (41, 42). Los PAMP inducen la respuesta inflamatoria por medio de la interacción del complejo de receptores TLR-1-TLR-2, TLR-2-TLR-6 y TLR-2-TLR-4 que actúan como sensores de la infección por bacterias (43-45). Cuando el lipopolisacárido (LPS) de las bacterias Gram-negativas circula libremente por la sangre, actúa como un PAMP al interactuar con el receptor TLR-4 que se expresa en

los macrófagos y monocitos, desencadenando la producción de las citoquinas proinflamatorias (TNF- α , interleucina [IL] 1, IL-6, IL-8) e induciendo la reacción séptica (46, 47).

Algunos estudios relacionan la presencia de ciertas mutaciones en los genes que codifican para los receptores TLR-2 y TLR-4 con la susceptibilidad a las infecciones por bacterianas y al desarrollo de sepsis (48). En este sentido, se han estudiado las mutaciones en el gen TLR-4 que introduce cambios en la posición 299 Glu por Gly (TLR4-D299G) y en la posición 399 el cambio de Thr por una Ile (TLR4-T399I) relacionadas con la predisposición a la infección por *Streptococcus pyogenes* (49). Del mismo modo, la variación nucleotídica en el gen TLR-1 en la posición 7202 (TLR1A-7202G) estaría asociada con la respuesta exagerada mediada por el TLR-1 en la sepsis y con la muerte (36, 50).

En el gen que codifica por el receptor TLR-2, un polimorfismo genético desencadena el cambio de Arg por Gln en la posición 753 condicionando a una mayor susceptibilidad a la infección estafilocócica (51).

En un estudio basado en la generación de ratones Knockout de los genes que codifican para los receptores TLR-2 y el TLR-4, se observó que la infección con bacterias Gram-negativas no estimuló la respuesta del FNT- α (52).

Estos hallazgos abren el camino para una terapia profiláctica basada en el empleo combinado de bloqueadores de los receptores TLR y antibióticos para tratamiento de las infecciones bacterianas y evitar el desarrollo de la sepsis (52, 53).

Otro marcador potencial a tener en cuenta es el receptor CD14 que se expresa espacialmente en la superficie de los macrófagos, monocitos y neutrófilos y tiene la capacidad de unirse con lipopolisacáridos, peptidoglicanos y ácidos lipoteicoicos bacterianos (54). La forma soluble (sCD14) se relaciona con un incremento en la

mortalidad en el choque séptico desencadenado por la infección bacteriana, en particular debido al polimorfismo observado en la posición 292 con un cambio nucleotídico T → G que resulta en la sustitución de cisteína por glicina en la posición 98 (LBP C98G) (54, 55).

En la respuesta inmune innata también se involucra la participación de la lectina que une manosa (MBL); es una proteína secretada por el hígado y es una de las moléculas de reconocimiento en la vía de activación del complemento lectina (56). La variación del gen *mlb2* (221 G → C) estaría asociada con bajos niveles MBL y el riesgo de sufrir infecciones en la infancia, sobre todo entre los 6 y 12 meses de vida (57).

Las investigaciones también se enfocan en comprender el efecto de la alteración en la muerte celular programada de las células del sistema inmune durante la sepsis y el choque séptico (58).

Se han visto alteraciones en la actividad apoptótica de las células debida a los componentes bacterianos que inciden en la señalización de la vía intrínseca de este proceso durante la infección. Las alteraciones apoptóticas se han estudiado en neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, diversas poblaciones de linfocitos y células endoteliales (59-61).

La sobreexpresión de moléculas antiapoptóticas y la inhibición de los componentes que intervienen en las vías de señalización Fas-FasL y de las caspasas también son objetivos para el tratamiento de la sepsis (62).

La evidencia reciente sugiere que los mediadores antiinflamatorios y las mutaciones puntuales en los genes que codifican para las citoquinas han sido motivo de estudio y se han relacionado con una compensación antiinflamatoria excesiva que puede tener consecuencias deletéreas. Es el caso de la mutación (-174 G/C) en la región promotora del gen que codifica para la IL-6 que se relaciona con el mal pronóstico de la enfermedad (63).

El polimorfismo detectado en la posición 1082 del gen de la IL-10 y en la posición 308 del gen del FNT se ha relacionado con el riesgo de desarrollar choque séptico o de muerte (64-66). Algunos estudios sugieren que la mutación G/C en la posición 308 del gen que codifica para el TNF genera un polimorfismo que es deletéreo (67, 68). En la proteína Z se ha determinado una glicoproteína dependiente de vitamina K y miembro de la cascada de coagulación, un polimorfismo G79A del intrón F en el gen que la codifica, el genotipo 79 AA se relacionó con un mayor riesgo para el desarrollo de sepsis severa y choque séptico (69).

Todas estas citoquinas se han asociado con mal pronóstico de la sepsis y un mayor riesgo de sufrir un síndrome de disfunción de múltiples órganos (63-69).

La sepsis grave y choque séptico siguen siendo un desafío en las UCI. A pesar de los avances en el tratamiento de infecciones, representan la principal causa de muerte, con una tasa de mortalidad que varían entre 21,9% y 45,6%, como lo determinó un estudio realizado en diez hospitales de Colombia (70).

Considerar las variables fisiológicas en las primeras horas de la sepsis (69) logrará disminuir las altas tasas de mortalidad ocasionadas por la enfermedad (71, 72). En varios estudios se reporta que los pacientes diagnosticados con sepsis presentan una evolución clínica diferente con un tratamiento oportuno y adecuado; el polimorfismo en los genes que codifican por los mediadores involucrados en la respuesta inflamatoria a la enfermedad sería la causa de estas diferencias (52, 55, 69).

Cada uno de los pasos que componen la reacción inmunitaria puede estar afectado por mutaciones puntuales de genes que codifican para las proteínas secretadas por las células del sistema inmune, otorgando al individuo una mayor o

menor susceptibilidad y determinará finalmente el pronóstico de la enfermedad (52).

Además de la determinación de genotipos específicos de la sepsis, el empleo de ADN libre en el plasma, producto de las células necróticas y apoptóticas, ha cobrado interés como marcador para predecir la evolución del paciente con sepsis (73).

Un grupo de investigadores ha encontrado una asociación significativa entre las concentraciones de ADN libre en el plasma de pacientes con sepsis severa, el grado de disfunción multiorgánica y la severidad de la enfermedad (74-77).

Estos estudios demostraron la presencia de elevadas concentraciones plasmáticas de ADN libre en pacientes hospitalizados en las UCI que no sobrevivieron a la sepsis, siendo un predictor de mortalidad en tales unidades (75-77).

Sin embargo, no hay consenso en torno al valor de las variaciones de los genes que codifican por los mediadores que intervienen en la sepsis y su contribución a la muerte (78, 79).

Conclusiones

Algunos estudios planteados aquí relacionan ciertas características genéticas del individuo con una mayor o menor susceptibilidad a la enfermedad. La alteración de genes clave en el control de la infección provoca un desequilibrio con un resultado significativo en la patología y en las diferencias de la evolución clínica de los pacientes sépticos, influyendo en las tasas de mortalidad (51, 52, 55, 63, 64, 66, 69). Es importante comenzar a ver la genética del paciente como factor preponderante en el desarrollo y la evolución de una enfermedad, lo que requiere que cada paciente sea tratado médicamente teniendo en cuenta su individualidad.

Elucidar la condición genética del paciente frente a los procesos inflamatorios abre el camino al desarrollo de herramientas de diagnóstico y nuevos enfoques terapéuticos para tratar la sepsis grave en el futuro.

Bibliografía

1. Hjuler T, Poulsen G, Wohlfahrt J, Kalsoft M, Biggar RJ, Melbye M. Genetic susceptibility to severe infection in families with invasive pneumococcal disease. *Am J Epidemiol* 2008; 167 (7): 814-9.
2. Murray MF. Susceptibility to infectious diseases: the importance of host genetics. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (2): 338-9.
3. Ferrer R, Artigas A, Suárez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180 (9): 861-6.
4. Tenhunen JJ. In death, truth lies: why do patients with sepsis die? *Anesth Analg* 2009; 108 (6): 1731-3.
5. Amos W, Driscoll E, Hoffman JI. Candidate genes versus genome-wide associations: which are better for detecting genetic susceptibility to infectious disease? *Proc Biol Sci* 2011; 278 (1709): 1183-8.
6. Gazzolo D, Grutzfeld D, Michetti F, Toesca A, Lituania M, Bruschetti M et al. Increased S100B in cerebrospinal fluid of infants with bacterial meningitis: relationship to brain damage and routine cerebrospinal fluid findings. *Clin Chem* 2004; 50 (5): 941-4.
7. Min-Oo G, Fortin A, Pitari G, Tam M, Stevenson MM, Gros P. Complex genetic control of susceptibility to malaria: positional cloning of the Char9 locus. *J Exp Med* 2007; 204 (5): 511-24.
8. Baron RM, Baron MJ, Perrella MA. Pathobiology of sepsis: are we still asking the same questions? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 34 (2): 129-34.
9. Cornell TT, Wynn J, Shanley TP, Wheeler DS, Wong HR. Mechanisms and regulation of the gene-expression response to sepsis. *Pediatrics* 2010; 125 (6): 1248-58.

10. Rahim NG, Harismendy O, Topol EJ, Frazer KA. Genetic determinants of phenotypic diversity in humans. *Genome Biol* 2008; 9 (4): 215.
11. Li Z, Liu B, Maminishkis A, Mahesh SP, Yeh S, Lew J et al. Gene expression profiling in autoimmune noninfectious uveitis disease. *J Immunol* 2008; 181 (7): 5147-57.
12. Bull TM, Coldren CD, Moore M, Sotto-Santiago SM, Pham DV, Nana- Sinkam SP et al. Gene microarray analysis of peripheral blood cells in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170 (8): 911-9.
13. Abu-Asab M, Chaouchi M, Amri H. Phyloarray: a phylogenetic approach to cancer gene-expression microarray analysis. *AACR Meeting Abstracts* 2007; (2007): 3697.
14. Oregon E, Vázquez M, Navarro RE, Torres N, Martínez G, Estrada I et al. Tumor necrosis factor receptor 2 M196R polymorphism in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: relationship with sTNFR2 levels and clinical features. *Rheumatol Int* 2006; 27 (1): 53-9.
15. Brugts JJ, De Maat M, Boersma E, Witteman J, Uitterlinden A, Danser J et al. Strong and independent association between angiotensinogen gene polymorphisms and hypertension in 10060 patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2008; 118 (18): S-729.
16. Kato S, Lindholm B, Axelsson J, Qureshi RA, Barany P, Heimbürger O et al. Association between oestrogen receptor α gene polymorphism and mortality in female end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (9): 2571-7.
17. Sorensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med* 1998; 318 (12): 727-32.
18. McCauley K, Irwin R S. Changing the work environment in intensive care units to achieve patient-focused care: the time has come. *Am J Crit Care* 2006; 15 (6): 541-8.
19. Dolinay T, Kaminski N, Felgendreher M, Kim HP, Reynolds P, Watkins SC et al. Gene expression profiling of target genes in ventilator-induced lung injury. *Physiol Genomics* 2006; 26 (1): 68-7.
20. Uhlig U, Dos Santos C, Gao J, Reiss K, Martin C, Uhlig S. Pulmonary gene expression in the late phase of acute lung injury. *Faseb J* 2011; 25 (4): 114.3.
21. 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.
22. Iribarren JL, Martínez Sagasti F, Jiménez JJ, Brouard M, Salido E, Martínez R et al. TNF β +250 polymorphism and hyperdynamic state in cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2008; 7 (6): 1071-4.
23. Lagan AL, Hewitt RJ, Melley DD, Hector LR, Pantelidis P, Finney S et al. Adverse outcomes from cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass: influence of polymorphism in genes encoding a panel of cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 2010. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2010.181.1_MeetingAbstracts.A6465
24. Kupeli E, Verdi H, Simsek A, Atac FB, Eyuboglu OF. Genetic mutations in Turkish population with pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2011; 17 (6): E87-E94.
25. Sirgo G, Pérez JL, Renes E, Rubio M, Paredes S, García A et al. Polimorfismo genético 4G/5G del gen del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1) en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Implicaciones hemodinámicas (bajo gasto), pronósticas (mortalidad y complicaciones asociadas) y recuperación funcional. *Inv Cardiovascular* 2004; 7 (2): 116-30.

26. Bello G, Velasco-de-Castro CA, Bongertz V, Santos Rodrigues CA, Giacoia-Gripp CBW, Pilotto JH et al. Immune activation and antibody responses in non-progressing elite controller individuals infected with HIV-1. *J Med Virol* 2009; 81 (10): 1681-90.
27. Guergnon J, Dalmaso C, Broet P, Meyer L, Westrop SJ, Imami N et al. Single-nucleotide polymorphism-defined class I and class III major histocompatibility complex genetic subregions contribute to natural long-term nonprogression in HIV infection. *J Infect Dis* 2012; 205 (5): 718-24.
28. Lee SK, Yi C-H, Kim M-H, Cheong J Y, Cho SW et al. Genetic association between the collagen type III alpha 1 polymorphism and its haplotypes with chronic hepatitis B in Koreans. *Faseb J* 2008; 22 (2): 709.1.
29. Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology and diagnosis. *BMJ* 2007; 335 (4): 879-83.
30. Ebrahim GJ. Sepsis, septic shock and the systemic inflammatory response syndrome. *J Trop Pediatr* 2011; 57 (2): 77-9.
31. Wynn J, Cornell TT, Wong HR, Shanley TP, Wheeler DS. The host response to sepsis and developmental impact. *Pediatrics* 2010; 125 (5): 1031-41.
32. Calvano SE, Xiao W, Richards DR. A network-based analysis of systemic inflammation in humans. *Nature* 2005; 437 (7061): 1032-7.
33. Hotchkiss RS, Unsinger J, Caldwell CC, Hildeman DA. IL-15 prevents apoptosis, reverses innate and adaptive immune dysfunction, and improves survival in sepsis. *J Immunol* 2010; 185 (15): 789-90.
34. O'Grady P, Watson RWG, Redmond HP, Bouchier-Hayes D. Immune response to trauma and sepsis j bone joint. *Surg Br Proceedings* 2006; 88-B (Suppl. II): 319.
35. Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost* 2009; 101 (1): 36-47.
36. Wurfel MM, Holden TD, Black RA, Martin TR, O'Keefe GE. Genetic variation in TLR1 and susceptibility to trauma-associated sepsis and related outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179 (7): A1150.
37. Munford RS. Severe sepsis and septic shock: the role of Gram-negative bacteremia. *Annu Rev Pathol* 2006; 1 (6): 467-96.
38. Ferry T, Thomas D, Genestier A-L, Bes M, Lina G, Vandenesch F et al. Comparative prevalence of superantigen genes in *Staphylococcus aureus* isolates causing sepsis with and without septic shock. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (6): 771-7.
39. Murphey ED, Sherwood ER. Pretreatment with the Gram-positive bacterial cell wall molecule paptidoglycan improves bacterial clearance and decreases inflammation and mortality in mice challenged with *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbes Infect* 2008; (10): 1244-50.
40. Yang IV, Warg LA, Davidson EJ, Kelada SNP, Kubalanza K, Collins FS et al. Innate immune gene discovery using macrophage response to pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181 (236): A1273.
41. Dunn-Siegrist EGI, Daubeuf B, Pugin J. Contribution of Toll-like receptors to the innate immune response to Gram-negative and Gram-positive bacteria. *Blood* 2007; 109 (4): 1574-83.
42. Daubeuf B, Mathison J, Spiller S, Hugues S, Herren S, Ferlin W et al. TLR4/MD-2 monoclonal antibody therapy affords protection in experimental models of septic shock. *J Immunol* 2007; 179 (9): 6107-14.
43. Dziarski R, Gupta D. Role of MD-2 in TLR2- and TLR4-mediated recognition of Gram-negative and Gram-positive bacteria and activation of chemokine genes. *J Endotoxin Res* 2000; 6 (5): 401-5.
44. Liew FY, Patel M, Xu D. Toll-like receptor 2 signalling and inflammation. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl. 4): iv104-5.
45. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol.* 2004; 4 (7): 499-511.

46. Erridge C, Moncayo-Nieto OL, Morgan R, Young M, Poxton IR. *Acinetobacter baumannii* lipopolysaccharides are potent stimulators of human monocyte activation via Toll-like receptor 4 signalling. *J Med Microbiol* 2007; 56 (2): 165-71.
47. Ma L, Wei J, Chang J-X, Zhang C, Pei Z-X, Yang Q-H. LPS mediates the activation of platelet by Toll-like receptor 4. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114 (14): 3001.
48. Villar J, Maca-Meyer N, Pérez-Méndez L, Flores C. Bench-to-bedside review: understanding genetic predisposition to sepsis. *Crit Care* 2004; 8 (3):180-9.
49. Liadaki K, Petinaki E, Skoulakis C, Tsirevelou P, Klapsa D, Germeni AE et al. Toll-Like receptor 4 gene (TLR4), but not TLR2, polymorphisms modify the risk of tonsillar disease due to *Streptococcus pyogenes* and *Haemophilus influenzae*. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18 (2): 217-22.
50. Wurfel MM, Gordon AC, Holden T, Radella E, Strout J, Kajikawa O et al. Toll-like receptor 1 polymorphisms affect innate immune responses and outcomes in sepsis. *Am. J Respir Crit Care Med* 2008; 178 (7): 710-20.
51. Texereau J, Chiche J-D, Taylor W, Choukroun G, Comba B, Mira J-P. The importance of Toll-like receptor 2 polymorphisms in severe infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Suppl. 7): S408-15.
52. Sutherland AM, Walley KR. Bench to bedside review: association of genetic variation with sepsis. *Crit Care* 2009; 13 (2): 210.
53. Brouwer MC, De Gans J, Heckenberg SG, Zwinderman AH, Van der Poll T, Van de Beek D. Host genetic susceptibility to pneumococcal and meningococcal disease: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Infect Dis* 2009; 9 (1): 31-44.
54. Reinhart K, Glück T, Ligtenberg J, Tschaikowsky K, Bruining A, Bakker J et al. CD14 receptor occupancy in severe sepsis: results of a phase I clinical trial with a recombinant chimeric CD14 monoclonal antibody (IC14). *Crit Care Med* 2004; 32 (5): 1100-8.
55. Garnacho J, Garnacho MC, Ortiz C, Aldabó YT. Polimorfismos genéticos en la sepsis. *Med Intensiva* 2005; 29 (3): 185-91.
56. Turner MW, Hamvas RMJ. Mannose-binding lectin: structure, function, genetics and disease associations. *Rev Immunogenet* 2000; 2 (3): 305-22.
57. Koch A, Melbye M, Sørensen P, Homøe P, Madsen HO, Mølbak K et al. Acute respiratory tract infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood. *JAMA* 2001; 285 (10): 1316-21.
58. Supinski GS, Wang W, Callahan LA. Caspase and calpain activation both contribute to sepsis-induced diaphragmatic weakness. *J Appl Physiol* 2009; 107 (5): 1389-96.
59. Hotchkiss RS, Osmon SB, Chang KC, Wagner TH, Coopersmith CM, Karl IE. Accelerated lymphocyte death in sepsis occurs by both the death receptor and mitochondrial pathway. *J Immunol* 2005; 174 (8): 5110-8.
60. Wesche DE, Lomas-Neira JL, Perl M, Chung C-S, Ayala A. Leukocyte apoptosis and its significance in sepsis and shock. *J Leukocyte Biol* 2005; 78 (2): 325-37.
61. Mura M, Han B, Andrade CE, Seth R, Hwang D, Waddell TK et al. The early responses of VEGF and its receptors during acute lung injury: implication of VEGF in alveolar epithelial cell survival. *Crit Care* 2006; 10 (5): R130.
62. McGrath EE, Marriott HM, Lawrie A, Francis SE, Sabroe I, Renshaw SA et al. TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) regulates inflammatory neutrophil apoptosis and enhances resolution of inflammation. *J Leukoc Biol* 2011; 90 (5): 855-65.
63. Chauhan M, McGuire W. Interleukin-6 (-174C) polymorphism and the risk of sepsis in very low birth weight infants: meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93 (6): F427-9.

64. Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Garnacho-Montero C, Cayuela A. Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis. *Crit Care* 2006; 10 (4): R111.
65. Gallagher PM, Lowe G, Fitzgerald T, Bella A, Greene CM, McElvaney NG, O'Neill SJ. Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community acquired pneumonia. *Thorax* 2003; 58 (2): 154-6.
66. Gordon AC, Lagan AL, Aganna E, Cheung L, Peters CJ, McDermott MF et al. TNF and TNFR polymorphisms in severe sepsis and septic shock: a prospective multicentre study. *Genes Immun* 2004; 5 (8): 631-40.
67. Heesen M, Kunz D, Bachmann-Mannenga B, Merk HF, Bloemeke B. Linkage disequilibrium between tumor necrosis factor (TNF)- α -308 G/A promoter and TNF β Ncol polymorphisms: association with TNF- α response of granulocytes to endotoxin stimulation. *Crit Care Med* 2003; 31 (1): 211-4.
68. Waterer GW, Quasney MW, Cantor RM, Wunderink RG. Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 163 (7): 1599-604.
69. Sipahi T, Kuybulu A, Ozturk A, Akar N. Protein Z G79A polymorphism in patients with severe sepsis. *Clin Applied Throm/Hemost* 2010; 16 (3): 334-6.
70. 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.
71. Baron RM, Baron MJ, Perrella MA. Pathobiology of sepsis. Are we still asking the same questions? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 34 (2): 129-34.
72. Van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis* 2008; 8 (1): 32-43.
73. Jiang N, Pisetsky DS. The effect of inflammation on the generation of plasma DNA from dead and dying cells in the peritoneum. *J Leukoc Biol* 2005; 77 (3): 17.
74. Tong Y-K, Lo YMD. Diagnostic developments involving cell-free (circulating) nucleic acids. *Clin Chim Acta* 2006; 363 (1-2): 187-96.
75. Saukkonen K, Lakkisto P, Pettila V, Varpula M, Karlsson S, Ruokonen E. Cell-Free Plasma DNA as a predictor of outcome in severe sepsis and septic shock. *Clin Chem* 2008; 54 (6): 1000-7.
76. Rhodes A, Wort SJ, Thomas H, Collinson P, Bennett ED. Plasma DNA concentration as a predictor of mortality and sepsis in critically ill patients. *Crit Care* 2006; 10 (2): R60.
77. Saukkonen K, Lakkisto P, Varpula M, Varpula T, Voipio-Pulkki L-M, Pettila V et al. Association of cell-free plasma DNA with hospital mortality and organ dysfunction in intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2007; 33 (9): 1624-7.
78. Colhoun HM, Mckeigue PM, Smith GD: Problems of reporting genetic associations with complex outcomes. *Lancet* 2003; 361 (93360): 865-72.
79. Rivers E, Shapiro N, Hollander JE. A novel biomarker panel with a Multimarker Index value for the diagnosis of sepsis in the Emergency Department. *Crit Care* 2006; 10 (Suppl. 1): P82.