

Variaciones alélicas en los genes de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, y su asociación con la susceptibilidad y el curso clínico de la sepsis

Carolina Montoya Ruiz¹, María Teresa Rugeles López², Fabián Alberto Jaimes Barragán³, Paula Andrea Velilla Hernández⁴

RESUMEN

Se considera que la sepsis es la principal causa de mortalidad en las unidades de cuidado intensivo, por lo cual ha sido objeto de numerosas investigaciones que aún no se han traducido en avances terapéuticos significativos. El balance entre los fenómenos proinflamatorios y antiinflamatorios característicos de este síndrome es el que puede determinar el desenlace del paciente; además, la complejidad del desarrollo de estrategias terapéuticas en sepsis está relacionada con la naturaleza heterogénea de la respuesta inmune; se destaca la importancia de los factores genéticos que regulan el componente inmune durante la respuesta inflamatoria. Con base en tales conocimientos, esta revisión se centra en genes de citocinas importantes en el curso clínico de la sepsis, en la información sobre sus variantes genéticas en la población con sepsis y en su impacto sobre la función del gen. Estos factores son de importancia crítica y un mejor conocimiento acerca de ellos podría ayudar a evaluar el riesgo de desarrollar sepsis y a definir su asociación con la evolución clínica de este síndrome.

PALABRAS CLAVE

Citocinas; Gen; Polimorfismos; Sepsis; SNP

SUMMARY

Allelic variations in genes of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, and their association with the susceptibility to sepsis and its clinical course

Sepsis is the main cause of mortality in intensive care units. Therefore, many efforts to develop therapeutic approaches have been made without significant progress. The balance between

¹ Estudiante de Maestría, Grupo Inmunovirología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Profesora Titular, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Investigador, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

⁴ Profesora Asistente, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Carolina Montoya Ruiz; carolinamontoyaruiz@gmail.com

Recibido: febrero 10 de 2012

Aceptado: marzo 23 de 2012

the pro-inflammatory and anti-inflammatory responses during the course of sepsis may determine the clinical outcome of patients; besides, the complexity of developing successful treatments in sepsis may be related to the heterogeneous nature of immune responses; the importance of genetic factors that regulate the immune component during the inflammatory response is emphasized. Based on such facts, this review focuses on genes of cytokines involved in the clinical course of sepsis; on information about their allelic variants found in the population with sepsis, and on their impact on gene expression. These factors are of critical importance, and a better knowledge about them could help to evaluate the risk of developing sepsis, and to define their association with the clinical evolution of this syndrome.

KEY WORDS

Cytokine; Gene; Polymorphisms; Sepsis; SNP

INTRODUCCIÓN

Se define la sepsis como un síndrome de respuesta sistémica en presencia de infección confirmada o sospechada. Dicha respuesta generalizada se puede manifestar simultáneamente por medio de algunos marcadores de enfermedad general, inflamación, anormalidad hemodinámica o falla de perfusión tisular (1). Esta definición reconoce que las manifestaciones clínicas no son solamente consecuencia de factores relacionados con la capacidad patógena microbiana, sino que, además, están fuertemente influenciadas por el desarrollo de la inflamación sistémica (2), la cual a su vez puede estar condicionada por factores genéticos que modulan toda una cascada de mediadores inmunológicos (3).

En la fisiopatología de la sepsis está implicada tanto una fase proinflamatoria que tiene como objetivo eliminar los patógenos, como una fase antiinflamatoria que busca controlar y atenuar el daño tisular que se puede generar por el proceso inflamatorio. Sin embargo, los niveles de mediadores antiinflamatorios liberados en los tejidos no siempre son suficientes para impedir el daño causado durante la respuesta inmune inicial (4). Aunque durante la evolución clínica de la sepsis predomina generalmente la actividad proinflamatoria, en algunos casos de choque séptico

y disfunción multiorgánica grave se evidencia un predominio de la actividad antiinflamatoria (5). Esta respuesta antiinflamatoria, aunque es esencial para restaurar la homeostasis del sistema inmune, puede resultar en inmunosupresión e incluso llevar a la muerte por la incapacidad para responder a infecciones secundarias. Es así como el balance entre los eventos proinflamatorios y antiinflamatorios de la respuesta inmune parece ser un determinante primordial en el desenlace del paciente; la inmensa variabilidad en el comportamiento de dicho balance entre los pacientes depende de las características inherentes a cada individuo.

Esta diversidad en la respuesta inmune proinflamatoria y antiinflamatoria en pacientes con sepsis ha orientado las investigaciones hacia la búsqueda de polimorfismos en genes asociados al desarrollo de la respuesta inmune; particularmente, en variaciones de los receptores tipo toll (TLR, *toll-like receptors*), de la lectina de unión a manosa (MBL, *manose-binding lectin*), del factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF, *macrophage inhibiting factor*), de la molécula CD14 y de algunas citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, entre otros (6-9).

En la presente revisión nos enfocaremos en la descripción de los polimorfismos más estudiados en genes de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias y en su relación con el desarrollo y la gravedad de la sepsis, teniendo en cuenta que la presencia o ausencia de dichos polimorfismos podría explicar en gran parte la variabilidad observada durante el desarrollo y el curso clínico del síndrome.

PAPEL DE LAS CITOCINAS EN SEPSIS

Se considera que las citocinas son los mensajeros fisiológicos de la respuesta inmune. Son biológicamente activas a bajas concentraciones y se unen a receptores específicos en diferentes células blanco, provocando en estas modificaciones que llevan a la síntesis y liberación de mediadores secundarios y de otras citocinas, así como a la expresión de múltiples moléculas que permiten la activación de diferentes poblaciones celulares (10).

La cascada de citocinas cumple un papel fundamental en la patogénesis y la progresión de la sepsis; de hecho, en diferentes estudios se ha observado que el perfil

de citocinas y sus concentraciones se asocian con la gravedad del cuadro clínico (11,12) (tabla 1). Los estudios se han enfocado en el análisis de los niveles de citocinas en el suero de individuos con diferentes estados de gravedad, y en la identificación de polimorfismos genéticos potencialmente asociados con la susceptibilidad a infecciones, las diferentes formas clínicas de la sepsis y la mortalidad (13,14).

Las principales citocinas proinflamatorias son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), las interleucinas 1, 6 y 8 (IL-1, IL-6 e IL-8) y los interferones. De estas, las más estudiadas en sepsis son el TNF- α , la IL-1 y la IL-6 (12,15). Paralelamente también se ha estudiado la respuesta antiinflamatoria que está mediada por las citocinas IL-4, IL-10, IL-13, IL-1ra (antagonista del receptor de la interleucina 1) y TGF- β , que tienen la capacidad de inhibir la producción de citocinas proinflamatorias; de ellas, la IL-10 es una de las más estudiadas en sepsis (16).

ESTUDIO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN SEPSIS

Diferentes estudios han demostrado que la duración de la respuesta inflamatoria está determinada genéticamente, y en particular es influenciada por polimorfismos en genes que codifican para mediadores endógenos como las citocinas (17). Existen dos tipos de polimorfismos: el de repetición en tándem (VNTR, *variable number tandem repeat*) y el de un solo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphism*). Debido a que solo entre el 3% y el 5% del ADN humano es codificante para proteínas, muchos SNP presentes no generan ninguna alteración en el fenotipo (15,18). Cuando un SNP ocurre dentro de un exón, es decir, dentro de una región estable del gen que se mantiene en el ARN mensajero (ARNm), puede traer como consecuencia el cambio de un aminoácido por otro y es por lo tanto muy probable que se altere la función biológica de la proteína. Sin embargo, cuando se producen en regiones que no son traducidas a proteínas pueden tener otros efectos biológicos. Los SNP en regiones promotoras de un gen, por ejemplo, pueden alterar la afinidad de la unión de factores de transcripción produciendo una modificación en la calidad de dicho proceso, que se refleja en cambios en las cantidades de proteína

traducida. Los SNP presentes en las regiones 5'UTR y 3'UTR, es decir, en los dos extremos terminales del ARNm que no son traducidos, pueden alterar la estabilidad del ARNm y en consecuencia la síntesis de la proteína (15). En cuanto a los VNTR, se sabe que si se encuentran ubicados en la región codificante pueden generar proteínas no funcionales, mientras que si se encuentran en regiones no codificantes, la alteración puede resultar en fragilidad cromosómica, silenciamiento de genes y modulación en los procesos de transcripción y traducción (19).

Polimorfismos en genes que codifican para citocinas proinflamatorias relacionadas con sepsis

Numerosos estudios han demostrado que la variabilidad genética de los individuos puede predisponer al desarrollo de una respuesta inflamatoria fuerte, mediada particularmente por citocinas como el TNF- α y la IL-1 β . Estas dos citocinas inducen procesos similares y de la misma gravedad, como es el caso del choque séptico y la disfunción orgánica (20). Debido a su gran importancia en la sepsis, las variaciones en estos dos genes son las que han generado mayor interés en las investigaciones sobre polimorfismos relacionados con este síndrome (17,21). También se han estudiado los mediadores proinflamatorios secundarios como la IL-6 y la IL-8, y se ha observado que la presencia de ciertos SNP en estos genes también se relaciona con el desarrollo de la sepsis (6).

Polimorfismos en el TNF- α

El TNF- α es una citocina que induce la expresión de moléculas como ICAM-1 (moléculas de adherencia intercelular), VCAM-1 (moléculas de adherencia celular-vascular) y de quimiocinas, favoreciendo el reclutamiento de neutrófilos y de otras células fagocíticas a los focos de infección. Lo anterior se ha asociado al daño tisular debido a la liberación de enzimas proteolíticas y especies reactivas de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*) (22). Además, el TNF- α también amplifica de formas autocrina y paracrina la cascada inflamatoria, lo que lleva a la activación de macrófagos y monocitos los cuales secretan otras citocinas proinflamatorias (23). En modelos murinos de choque séptico inducido con lipopolisacárido (LPS) se ha observado que el suministro de anticuerpos

monoclonales anti-TNF- α puede revertir el estado de choque y mejorar la supervivencia (24). Debido a sus funciones efectoras, el TNF- α es considerado el mediador más importante de los efectos inducidos por endotoxinas (17).

El locus del TNF consiste en tres genes funcionales: el gen de TNF- α que se encuentra ubicado entre los otros dos genes funcionales, el de la linfotóxina alfa (LT- α o TNF- β) en dirección corriente arriba, es decir, hacia el extremo izquierdo del gen de TNF- α y el de la linfotóxina beta (LT- β) en dirección corriente abajo, es decir, hacia el extremo derecho del gen de TNF- α . Las variaciones genéticas en este locus son escasas y ha sido altamente conservado en la evolución, en especial su región codificante (17). Sin embargo, se han reportado varios SNP en la región promotora de este gen, y en particular algunos de los SNP en TNF- α han sido relacionados con el desarrollo de sepsis. Los polimorfismos más estudiados se encuentran en las posiciones -308 G/A, -376G/A y -238G/A (18,25). Los alelos resultantes del SNP -308 G/A se denominan TNF1 y TNF2; las copias que contienen la base nitrogenada G corresponden al alelo TNF1 y las que poseen la base A corresponden al alelo TNF2. A pesar de que en poblaciones caucásicas este último alelo está asociado con una mayor producción *in vitro* e *in vivo* de TNF- α (26,27), otros estudios no muestran dicha asociación (28-30). De hecho, en un estudio realizado por Kovar y colaboradores en el cual se suministró LPS a 78 individuos europeos genotipificados para este SNP, y a los cuales se les hicieron mediciones de las concentraciones de TNF- α en suero, no se encontró asociación entre los valores de TNF- α obtenidos y el genotipo de los individuos (29).

Igualmente, la asociación de este polimorfismo con el desarrollo de la sepsis es contradictoria. En un estudio en el cual se genotipificó un grupo de pacientes europeos críticamente enfermos, se encontró asociación de este polimorfismo con el desarrollo de la misma (14); sin embargo, en un estudio similar realizado con pacientes canadienses no se encontró asociación entre la presencia de este SNP y el desarrollo de la sepsis (31). Recientemente se publicó un metaanálisis en el que se analizó si este polimorfismo y su fenotipo resultante TNF2 (G/A o A/A) conferían susceptibilidad para la sepsis. Dicho trabajo permitió concluir que el TNF2 está asociado con el riesgo de desarrollar sepsis (OR: 2,15; CI 95%:

1,45-3,19), pero no con la mortalidad causada por ella (30). Además, el SNP -308 G/A también se ha asociado con la susceptibilidad a enfermedades inflamatorias crónicas como el lupus eritematoso sistémico, el asma, la artritis reumatoide, la fiebre reumática y algunos síndromes metabólicos (tabla 1) (32-35).

Polimorfismos en LT- α o TNF- β

El TNF- β (también llamado linfotóxina alfa) es una citocina que tiene efectos similares a los descritos para el TNF- α . Ambas citocinas se unen a los mismos receptores celulares pero con diferentes afinidades; sin embargo, a diferencia del TNF- α , el TNF- β es producido principalmente por células T activadas y no por macrófagos. En contraste con el TNF- α , no está claro el papel que tiene el TNF- β en la patogénesis de la sepsis; sin embargo, se ha encontrado que el nivel de esta citocina en el suero de pacientes que desarrollaron sepsis es significativamente mayor, comparado con el de pacientes que no la desarrollaron durante un proceso infeccioso (36,37).

El gen que codifica para dicha proteína se encuentra localizado en el cromosoma 6, cerca de la región que codifica para TNF- α (38). En este gen se ha reportado un SNP en la región +252 G/A ubicada en un intrón, es decir, en una región que separa dos fragmentos codificantes del ARNm y es eliminada durante el procesamiento de este, antes de su posterior traducción a proteína; dicho SNP es reconocido por la enzima de restricción NcoI (18). La variante alélica con G se denomina TNFB1 y está relacionada con una mayor producción de TNF- β , mientras que la variante con A se denomina TNFB2 y está relacionada con mayor producción de TNF- α (15). En un estudio realizado por Majetschak y colaboradores en una población de pacientes de origen alemán con sepsis, se observó que los pacientes que presentaban el alelo TNFB2 tenían mayores niveles de TNF- α en el suero, que los que presentaban el alelo TNFB1 (13). Estos resultados pueden evidenciar la existencia de una asociación entre los polimorfismos presentes en un gen con la actividad del gen adyacente, demostrando la importancia del estudio de haplotipos en la búsqueda de asociación de polimorfismos con algún evento determinado.

El polimorfismo +252G/A ha sido asociado en su estado heterocigoto con el desarrollo de sepsis (13).

Sin embargo, en otros estudios realizados en pacientes ingleses y norteamericanos no se encontró dicha asociación (39,40). Por lo anterior, aún no está clara la relación de este polimorfismo con la susceptibilidad a la sepsis y su desarrollo. Esta inconsistencia en los resultados es una característica común en los estudios de polimorfismos potencialmente relacionados con sepsis (tabla 1).

Polimorfismos en la IL-1

El término IL-1 se refiere a dos polipéptidos, IL-1 α e IL-1 β , que poseen un amplio espectro de propiedades inmunológicas y que pueden llegar a promover el desarrollo de choque y falla orgánica. Ambas isoformas son productos de distintos genes, pero reconocen el mismo receptor de superficie celular y comparten algunas actividades biológicas (41). Son potentes citocinas proinflamatorias, liberadas principalmente por macrófagos, células endoteliales y células epiteliales (41); tienen la capacidad de estimular la expresión de ICAM-1 y de otros genes asociados con la inflamación y la respuesta inmune, incluyendo la ciclooxigenasa tipo 2, la fosfolipasa A y la óxido nítrico sintetasa (42).

La isoforma IL-1 β está codificada por la región IL1B, en la cual se han reportado varios polimorfismos: un VNTR ubicado en el exón 5 y los SNP -511C/T, -31T/C y +3953 C/T (18,41). Los polimorfismos -511C/T y +3953 C/T han sido comúnmente relacionados con susceptibilidad a sepsis (15), relación que podría deberse a una producción diferencial de la citocina cuando se presentan ciertos alelos. De hecho, Camargo y colaboradores observaron esto en ensayos *in vitro* en los cuales estimularon con LPS monocitos provenientes de individuos colombianos previamente genotipificados; encontraron una producción diferencial de IL-1 β debido a que en los monocitos de los pacientes que tenían los alelos -511C y +3953T se observó una menor producción de esta citocina (42). Recientemente, se estudiaron ambos polimorfismos en individuos del Norte y el Este de Europa con artritis reumatoide, pero no se encontró una asociación significativa (41). El VNTR en el exón 5 ha sido asociado con altos niveles de secreción de IL-1 β y con un aumento en la mortalidad de individuos con sepsis, como se evidenció en un grupo de pacientes chinos (43). Del SNP -31C poco se conoce;

sin embargo, se ha sugerido que este polimorfismo podría estar asociado con el desarrollo de sepsis grave en pacientes quemados (tabla 1) (31).

La isoforma IL-1 α está codificada en la región IL1A, y de forma similar a la región IL1B, también en ella se han reportado polimorfismos. En el intrón 6 se ha reportado un VNTR cuyos alelos se designan como A1, A2, A3, A4 y A5. En población caucásica se informó que individuos homocigotos para el alelo A2 tienen mayor riesgo de muerte durante la sepsis; sin embargo, dicha asociación no es muy relevante debido a que no se encontró una alta frecuencia de este alelo en la población caucásica evaluada (44). Por lo tanto, existen pocas evidencias sobre el papel que desempeñan los polimorfismos presentes en el gen IL1A en el riesgo de muerte en pacientes con sepsis (18,41).

Polimorfismos en la IL-6

La IL-6 tiene un papel importante durante el curso de la sepsis; se la considera como un indicador temprano del estado inflamatorio y su nivel en el suero se ha asociado con la gravedad y la mortalidad en sepsis (6,18). Esta citocina estimula la síntesis de proteínas de fase aguda en los hepatocitos y contribuye a los efectos sistémicos de la inflamación.

En este gen se han descrito varios polimorfismos, entre los cuales están los SNP -174G/C, +1753C/G, +2954 G/C (18). El SNP -174G/C, ubicado dentro de la región promotora, ha sido el más estudiado: se ha encontrado una relación con los niveles de IL-6 en plasma. Los individuos caucásicos que presentan el alelo C tienen niveles más bajos de esta citocina en el plasma (45,46). En pacientes sépticos, un estudio realizado en dicha población mostró un mayor riesgo para el desarrollo de choque séptico en los individuos que tienen el alelo C (46).

Los SNP +1753C/G y +2954 G/C han sido poco estudiados, por consiguiente, aún no se ha caracterizado algún tipo de asociación con el riesgo de desarrollar sepsis o con la gravedad de la misma (47). Sin embargo, en un estudio de Sutherland y colaboradores en un grupo de pacientes canadienses se encontró asociación de los alelos (C/C/G, G/G/G o G/C/C), para el haplotipo -174G/C, +1753C/G, +2954 G/C, con el riesgo de mortalidad en pacientes que cumplían con al menos dos criterios del SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica). Este

estudio proporciona evidencias sobre el papel que podrían ejercer dichos haplotipos en el desarrollo de sepsis (48).

Polimorfismos en genes antiinflamatorios en sepsis

Similar a la respuesta proinflamatoria, en la respuesta antiinflamatoria también se ha observado variabilidad entre los individuos; por consiguiente, también ha sido de interés la búsqueda de polimorfismos en citocinas que participan en esta respuesta (15). Uno de los principales mecanismos de la respuesta antiinflamatoria está mediado por la IL-10, la cual puede inhibir la activación de diferentes poblaciones celulares.

Polimorfismos en la IL-10

La IL-10 es producida por células T, células dendríticas y macrófagos. Tiene funciones antiinflamatorias e inmunosupresoras, lo cual se evidencia en la inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias, de metabolitos del óxido nítrico, de la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad y de moléculas coestimuladoras. Sin embargo, los niveles séricos altos de IL-10 también están relacionados con la gravedad de la inflamación y el desarrollo de choque séptico (49,50).

El gen de la IL-10 se encuentra localizado en el cromosoma 1 y es muy polimorfo; se reportan principalmente los siguientes SNP en su promotor: -1082 A/G, -819 C/T y -592 C/A. Estos polimorfismos han sido objeto de estudio en diferentes investigaciones en las que se ha tratado de buscar su relación con la expresión diferencial de este gen, con el desarrollo de sepsis o con la evolución de la misma. Sin embargo, los resultados que se han obtenido hasta la fecha son contradictorios (tabla 1) (18,51,52). Shu y colaboradores estudiaron los SNP -1082 A/G, -819 C/T y -592 C/A en grupos de pacientes con sepsis grave y en individuos control; encontraron únicamente diferencias en la distribución alélica para el SNP -1082G que fue mayoritario en el grupo de pacientes con sepsis grave, comparado con el grupo control, evidenciando asociación de este con susceptibilidad al desarrollo de sepsis grave; en dicha investigación también se buscó la asociación de estos polimorfismos

con el desenlace de la sepsis pero no se la encontró en ninguno de los casos (50). Sin embargo, en un estudio prospectivo de cohorte en el cual se hizo un seguimiento de 308 pacientes con traumatismos graves, se identificó asociación de los alelos -1038A y -592A con baja producción de IL-10 y del alelo -1038A, con mortalidad (52).

CONCLUSIONES

Hasta la fecha no se ha logrado encontrar una relación consistente entre los polimorfismos mencionados y el desarrollo o la gravedad de la sepsis. Esta situación se puede explicar por diferentes factores, entre los cuales cabe mencionar los tamaños de muestra insuficientes y la presencia de variables de confusión como la edad y la naturaleza del microorganismo causante, entre otros, que no se tienen en cuenta en muchos de los análisis y pueden encubrir los verdaderos resultados. Otro factor importante es la heterogeneidad alélica y de locus presente entre las poblaciones, y las posibles interacciones entre genes con diferentes efectos en el fenotipo. Lo anterior probablemente debido a las diferencias en la ancestría genética, ya que cada población ha estado sometida a diferentes eventos evolutivos lo que aporta mayor complejidad a la interpretación de los resultados. Para obviar esta última limitación, es necesario recurrir a estrategias metodológicas en las que no solo se analicen polimorfismos en un solo gen, sino que se identifiquen varios genes candidatos y marcadores de ancestría, ya que la interacción entre estos puede proporcionar una explicación consistente sobre la variabilidad genética como factor de riesgo.

Además, la interpretación aislada que generalmente se hace de cada uno de estos polimorfismos, sin tener en cuenta la importancia de los bloques de haplotipos, es otro aspecto importante para discutir. Debido a que son muchos los polimorfismos presentes en una región implicados en el desarrollo de sepsis, el estudio de dichos haplotipos podría permitir la identificación de individuos con alto riesgo de desarrollar sepsis.

Con los problemas planteados, se crea la necesidad de hacer nuevos estudios en los que sea posible tener en cuenta los factores previamente mencionados, con el objetivo de lograr un mejor entendimiento acerca de la relación entre los polimorfismos presentes en genes

de citocinas y la naturaleza propia del síndrome de sepsis. Igualmente, esta evaluación permitirá hacer una caracterización génica de la población con la que

se pueda explicar la diversidad de respuestas en los individuos y fundamentar el desarrollo de estrategias terapéuticas eficientes.

Tabla 1. Investigaciones recientes (2008-2010) que asocian polimorfismos en citocinas con la incidencia o gravedad en el desarrollo de sepsis

Referencia	Año	Polimorfismos estudiados	Origen/	Asociación
(53)	2008	TNF beta: +80, +252. TNF alfa: -1031, -863, -852, -308, -238, +491,+859	Alemana	Se encontró asociación del SNP TNF beta +252 con el desarrollo de sepsis y la mortalidad
(40)	2010	TNF alfa -308. TNF beta +252. IL-1beta -511. IL-6 -174. IL-10 -819, CD14 -159	Población heterogénea: caucásicos, afroamericanos	Se encontró asociación del SNP TNF alfa -308 con valores de TNF alfa en suero, con ocurrencia de sepsis y mortalidad y asociación del SNP TNF beta +252 con ocurrencia de sepsis y mortalidad
(54)	2009	Haplotipo de IL-1beta: -1470, -511, -31	China	Se encontró asociación del haplotipo IL-1beta: -1470, -511, -31 con los niveles de secreción de IL-1 beta y el riesgo de sepsis
(52)	2009	IL-10: -1082, -819, -592	China	Se encontró asociación de los SNP -1082 y -592 con los niveles de producción de IL-10 en pacientes con traumas graves
(30)	2010	TNF alfa -308	Diversas poblaciones	Se encontró por medio de un metaanálisis relación del SNP -308 con el desarrollo de sepsis, pero no con la mortalidad por esta causa
(39)	2009	TNF alfa -238. TLR4 +896. TNF beta+252. Haplotipo: TNF beta +252. TNF alfa-1031. TNF alfa -308	Caucásica	Se encontró asociación del SNP para TNF alfa -238 con los niveles de transcripción del gen, los niveles en plasma y el desarrollo de sepsis grave. El haplotipo TNF beta +252, TNF alfa -1031 y TNF alfa -308 se encontró asociado con mortalidad en pacientes con sepsis
(55)	2009	TNF alfa: -308	Reino Unido	El SNP de TNF alfa -308 se asocia con susceptibilidad a sepsis meningocócica, pero no con mortalidad después de contraer la infección. Este SNP también está asociado con niveles de expresión y secreción de esta citocina por macrófagos
(56)	2009	TLR4 + 896. TNF alfa -308. IL-6 -174. IL-1beta -31, CD14 -159	Caucásicos,	Se encontró asociación entre el SNP TNF alfa -308 con el riesgo de mortalidad después de trauma por quemaduras
(47)	2008	IL6-174	Islas Canarias	El SNP IL6-174 está asociado con los niveles de IL-6 en plasma y con el desarrollo de sepsis por herida pulmonar aguda
(57)	2008	IL6-174	Diversas poblaciones	En un metaanálisis no se encontró asociación del SNP IL-6 -174 con desarrollo de sepsis en niños con bajo peso al nacer

AGRADECIMIENTOS

Financiación de la Universidad de Antioquia, CODI menor cuantía 2009.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003 Apr;29(4):530–8.
2. Briceño I. Sepsis: definiciones y aspectos fisiopatológicos. *Medicrit.* 2005;2(8):164–78.
3. O'Brien JM, Ali NA, Aberegg SK, Abraham E. Sepsis. *Am J Med.* 2007 Dec;120(12):1012–22.
4. Hegde A, Uttamchandani M, Mochhala SM, Bhatia M. Plasma cytokine profiles in preprotachykinin-A knockout mice subjected to polymicrobial sepsis. *Mol Med.* 2010;16(1-2):45–52.
5. Roca B. Sepsis y síndromes relacionados. *Rev Med Univ Navarra.* 2008;52(4):3–14.
6. Arcaroli J, Fessler MB, Abraham E. Genetic polymorphisms and sepsis. *Shock.* 2005 Oct;24(4):300–12.
7. Fallavena PRV, Borges TJ, Paskulin DD, Paludo FJO, Goetze TB, de Oliveira JR, et al. The influence of CD14 -260C>T polymorphism on survival in ICU critically ill patients. *Immunol Invest.* 2009 Jan;38(8):797–811.
8. Koroglu OA, Onay H, Erdemir G, Yalaz M, Cakmak B, Akisu M, et al. Mannose-binding lectin gene polymorphism and early neonatal outcome in preterm infants. *Neonatology.* 2010 Jan;98(4):305–12.
9. Lehmann LE, Book M, Hartmann W, Weber SU, Schewe J-C, Klaschik S, et al. A MIF haplotype is associated with the outcome of patients with severe sepsis: a case control study. *J Transl Med.* 2009 Jan;7:100.
10. Bravo Llamasa JL. [Reflections on emergency medicine and intensive therapy. Advantages and deficiencies in the management of severely ill patients]. *Rev Gastroenterol Mex.* 1977;42(3):91–101.
11. Damas P, Canivet JL, de Groote D, Vrindts Y, Albert A, Franchimont P, et al. Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med.* 1997 Mar;25(3):405–12.
12. Kumar AT, Sudhir U, Punith K, Kumar R, Ravi Kumar VN, Rao MY. Cytokine profile in elderly patients with sepsis. *Indian J Crit Care Med.* 2009;13(2):74–8.
13. Majetschak M, Flohé S, Obertacke U, Schröder J, Staubach K, Nast-Kolb D, et al. Relation of a TNF gene polymorphism to severe sepsis in trauma patients. *Ann Surg.* 1999 Aug;230(2):207–14.
14. Surbatovic M, Grujic K, Cikota B, Jevtic M, Filipovic N, Romic P, et al. Polymorphisms of genes encoding tumor necrosis factor-alpha, interleukin-10, cluster of differentiation-14 and interleukin-1ra in critically ill patients. *J Crit Care.* 2010 Sep;25(3):542.e1–8.
15. Garnacho Montero J, Garnacho Montero M, Ortiz Leyba C, Aldabó Pallás T. Polimorfismos genéticos en la sepsis. *Med Intensiva.* 2005;29(3):185–91.
16. Wang TS, Deng JC. Molecular and cellular aspects of sepsis-induced immunosuppression. *J Mol Med (Berl).* 2008 May;86(5):495–506.
17. Stüber F. Effects of genomic polymorphisms on the course of sepsis: is there a concept for gene therapy? *J Am Soc Nephrol.* 2001 Feb;12 Suppl 1(4):S60–4.
18. Papatthanassoglou EDE, Giannakopoulou MD, Bozas E. Genomic variations and susceptibility to sepsis. *AACN Adv Crit Care.* 2008 Jul;17(4):394–422.
19. Usdin K. The biological effects of simple tandem repeats: lessons from the repeat expansion diseases. *Genome Res.* 2008 Jul;18(7):1011–9.
20. Boermeester MA, van Leeuwen PA, Coyle SM, Wolbink GJ, Hack CE, Lowry SF. Interleukin-1 blockade attenuates mediator release and dysregulation of the hemostatic mechanism during human sepsis. *Arch Surg.* 1995 Jul;130(7):739–48.
21. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest.* 1997 Jul;112(1):235–43.
22. Larmonier CB, Midura-Kiela MT, Ramalingam R, Laubit D, Janikashvili N, Larmonier N, et al. Modulation of neutrophil motility by curcumin: implications for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Feb;17(2):503–15.
23. Shimaoka M, Park EJ. Advances in understanding sepsis. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 2008 Jan;42:146–53.
24. Reinhart K, Karzai W. Anti-tumor necrosis factor therapy in sepsis: update on clinical trials and lessons learned. *Crit Care Med.* 2001 Jul;29(7 Suppl):S121–5.
25. Stüber F, Petersen M, Bokelmann F, Schade U. A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis

- factor-alpha concentrations and outcome of patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 1996 Mar;24(3):381-4.
26. Heesen M, Kunz D, Bachmann-Mennenga B, Merk HF, Bloemeke B. Linkage disequilibrium between tumor necrosis factor (TNF)-alpha-308 G/A promoter and TNF-beta NcoI polymorphisms: Association with TNF-alpha response of granulocytes to endotoxin stimulation. *Crit Care Med.* 2003 Jan;31(1):211-4.
 27. Mira JP, Cariou A, Grall F, Delclaux C, Losser MR, Heshmati F, et al. Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. *JAMA.* 1999 Aug 11;282(6):561-8.
 28. Jessen KM, Lindboe SB, Petersen AL, Eugen-Olsen J, Benfield T. Common TNF-alpha, IL-1 beta, PAI-1, uPA, CD14 and TLR4 polymorphisms are not associated with disease severity or outcome from Gram negative sepsis. *BMC Infect Dis.* 2007 Jan;7:108.
 29. Kovar FM, Marsik C, Cvitko T, Wagner OF, Jilma B, Endler G. The tumor necrosis factor alpha -308 G/A polymorphism does not influence inflammation and coagulation response in human endotoxemia. *Shock.* 2007 Mar;27(3):238-41.
 30. Teuffel O, Ethier M-C, Beyene J, Sung L. Association between tumor necrosis factor-alpha promoter -308 A/G polymorphism and susceptibility to sepsis and sepsis mortality: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2010 Jan;38(1):276-82.
 31. Barber RC, Chang L-YE, Arnoldo BD, Purdue GF, Hunt JL, Horton JW, et al. Innate immunity SNPs are associated with risk for severe sepsis after burn injury. *Clin Med Res.* 2006 Dec;4(4):250-5.
 32. Aguillón JC, Cruzat A, Aravena O, Salazar L, Llanos C, Cuchacovich M. Could single-nucleotide polymorphisms (SNPs) affecting the tumour necrosis factor promoter be considered as part of rheumatoid arthritis evolution? *Immunobiology.* 2006 Jan;211(1-2):75-84.
 33. Gupta V, Sarin BC, Changotra H, Sehajpal PK. Association of G-308A TNF-alpha polymorphism with bronchial asthma in a North Indian population. *J Asthma.* 2005 Dec;42(10):839-41.
 34. Sallakci N, Akcurin G, Köksoy S, Kardelen F, Uguz A, Coskun M, et al. TNF-alpha G-308A polymorphism is associated with rheumatic fever and correlates with increased TNF-alpha production. *J Autoimmun.* 2005 Sep;25(2):150-4.
 35. Sookoian SC, González C, Pirola CJ. Meta-analysis on the G-308A tumor necrosis factor alpha gene variant and phenotypes associated with the metabolic syndrome. *Obes Res.* 2005 Dec;13(12):2122-31.
 36. Messer G, Spengler U, Jung MC, Honold G, Blömer K, Pape GR, et al. Polymorphic structure of the tumor necrosis factor (TNF) locus: an NcoI polymorphism in the first intron of the human TNF-beta gene correlates with a variant amino acid in position 26 and a reduced level of TNF-beta production. *J Exp Med.* 1991 Jan 1;173(1):209-19.
 37. Sriskandan S, Moyes D, Lemm G, Cohen J. Lymphotoxin-alpha (TNF-beta) during sepsis. *Cytokine.* 1996 Dec;8(12):933-7.
 38. Fugger L, Morling N, Ryder LP, Platz P, Georgsen J, Jakobsen BK, et al. NcoI restriction fragment length polymorphism (RFLP) of the tumour necrosis factor (TNF alpha) region in primary biliary cirrhosis and in healthy Danes. *Scand J Immunol.* 1989 Aug;30(2):185-9.
 39. Pappachan JV, Coulson TG, Child NJA, Markham DJ, Nour SM, Pulletz MCK, et al. Mortality in adult intensive care patients with severe systemic inflammatory response syndromes is strongly associated with the hypo-immune TNF -238A polymorphism. *Immunogenetics.* 2009 Oct;61(10):657-62.
 40. Watanabe E, Buchman TG, Hirasawa H, Zehnbauer BA. Association between lymphotoxin-alpha (tumor necrosis factor-beta) intron polymorphism and predisposition to severe sepsis is modified by gender and age. *Crit Care Med.* 2010 Jan;38(1):181-93.
 41. Johnsen AK, Plenge RM, Butty V, Campbell C, Dieguez-Gonzalez R, Gomez-Reino JJ, et al. A broad analysis of IL1 polymorphism and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Jul;58(7):1947-57.
 42. Camargo JF, Correa PA, Castiblanco J, Anaya J-M. Interleukin-1beta polymorphisms in Colombian patients with autoimmune rheumatic diseases. *Genes Immun.* 2004 Dec;5(8):609-14.
 43. Ma P, Chen D, Pan J, Du B. Genomic polymorphism within interleukin-1 family cytokines influences the outcome of septic patients. *Crit Care Med.* 2002 May;30(5):1046-50.

44. Fang XM, Schröder S, Hoeft A, Stüber F. Comparison of two polymorphisms of the interleukin-1 gene family: interleukin-1 receptor antagonist polymorphism contributes to susceptibility to severe sepsis. *Crit Care Med*. 1999 Jul;27(7):1330–4.
45. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest*. 1998 Oct 1;102(7):1369–76.
46. Tischendorf JJW, Yagmur E, Scholten D, Vidacek D, Koch A, Winograd R, et al. The interleukin-6 (IL6)-174 G/C promoter genotype is associated with the presence of septic shock and the ex vivo secretion of IL6. *Int J Immunogenet*. 2007 Dec;34(6):413–8.
47. 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.
48. Sutherland AM, Walley KR, Manocha S, Russell JA. The association of interleukin 6 haplotype clades with mortality in critically ill adults. *Arch Intern Med*. 2005 Jan 10;165(1):75–82.
49. Friedman G, Jankowski S, Marchant A, Goldman M, Kahn RJ, Vincent JL. Blood interleukin 10 levels parallel the severity of septic shock. *J Crit Care*. 1997 Dec;12(4):183–7.
50. Shu Q, Fang X, Chen Q, Stuber F. IL-10 polymorphism is associated with increased incidence of severe sepsis. *Chin Med J (Engl)*. 2003 Nov;116(11):1756–9.
51. 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.
52. Zeng L, Gu W, Chen K, Jiang D, Zhang L, Du D, et al. Clinical relevance of the interleukin 10 promoter polymorphisms in Chinese Han patients with major trauma: genetic association studies. *Crit Care*. 2009 Jan;13(6):R188.
53. Menges T, König IR, Hossain H, Little S, Tchatalbachev S, Thierer F, et al. Sepsis syndrome and death in trauma patients are associated with variation in the gene encoding tumor necrosis factor. *Crit Care Med*. 2008 May;36(5):1456–62, e1–6.
54. 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.
55. Read RC, Teare DM, Pridmore AC, Naylor SC, Timms JM, Kaczmarek EB, et al. The tumor necrosis factor polymorphism TNF (-308) is associated with susceptibility to meningococcal sepsis, but not with lethality. *Crit Care Med*. 2009 Apr;37(4):1237–43.
56. Shalhub S, Pham TN, Gibran NS, O'keefe GE. Tumor necrosis factor gene variation and the risk of mortality after burn injury: a cohort study. *J Burn Care Res*. 2009;30(1):105–11.
57. 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 Nov;93(6):F427–9.

