



## Choque séptico y disfunción orgánica múltiple secundarios a infección por virus de influenza humana AH1N1

Raúl Carrillo-Esper,\* Carlos Alberto Carrillo-Córdova,\*\* Luis Daniel Carrillo-Córdova,\*\*\* Jorge Raúl Carrillo-Córdova\*\*\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la influenza humana A H1N1 tiene diferentes patrones clínicos de presentación que van desde cuadros gripales de alivio espontáneo hasta una forma grave caracterizada por síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, estado de choque y disfunción orgánica rápidamente progresiva.

**Objetivo:** hacer una propuesta relacionada con la concordancia fisiopatológica y de presentación entre la forma grave de la influenza humana A H1N1, la sepsis grave y el choque séptico.

**Caso clínico:** pacientes con neumonía secundaria a influenza humana A H1N1 con sepsis grave y choque séptico que se trataron siguiendo los lineamientos de la campaña para incrementar la supervivencia en sepsis.

**Conclusiones:** la forma grave de la influenza humana A H1N1 tiene el mismo sustrato fisiopatológico y comportamiento clínico, que la sepsis y el choque séptico inducidos por infección bacteriana, lo que hace necesario un abordaje diagnóstico y terapéutico semejante.

**Palabras clave:** influenza humana A H1N1, sepsis, choque séptico, tormenta de citocinas.

### ABSTRACT

**Background:** H1N1 Influenza has several clinical patterns, from the autolimited flu-like symptomatology, to severe disease, characterized by acute respiratory distress syndrome, septic shock, and progressive multiorgan failure. The objective of this work is to make an evidence based proposal about the molecular and inflammation similarities, and clinical presentation between the severe form of the H1N1 influenza, severe sepsis and septic shock.

**Clinic Case:** Patient with pneumonia secondary to influenza virus AH1N1 infection which developed severe sepsis and septic shock. The patient was treated following the guidelines from the surviving sepsis campaign.

**Conclusion:** Sepsis and septic shock secondary to influenza A H1N1 infection has the same pathophysiological basis and clinical presentation than bacteria mediated severe sepsis and septic shock. This makes diagnostic and therapeutic approach similar in both diseases.

**Key words:** H1N1 influenza, sepsis, septic shock, cytokines storm

\* Academia Mexicana de Cirugía. Academia Nacional de Medicina. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva de la Fundación Clínica Médica Sur.

\*\* Interno de pregrado.

\*\*\* Estudiante de la Facultad de Medicina, UNAM.

\*\*\*\* Estudiante de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad Panamericana.

Recibido: 29 de enero, 2010. Aceptado: mayo, 2010.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra 150, colonia Toriello Guerra, México, DF.

Correo electrónico: carloscarcor@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova CA, Carrillo-Córdova LD, Carrillo-Córdova JR. Choque séptico y disfunción orgánica múltiple secundarios a infección por virus de influenza humana A H1N1. Med Int Mex 2010;26(5):501-507.

El virus de la influenza A es un virus ARN de una sola cadena, con genoma segmentado. Cuando diferentes virus de influenza coinfectan la misma célula, en especial en aves o cerdos, la progenie contiene un nuevo y diferente material genético al de los virus progenitores.<sup>1</sup> En marzo y abril del 2009 se describió en México un brote de influenza secundaria a una mutación del virus originada en los cerdos y a la que se denominó influenza humana A H1N1, cuya presentación clínica va de un cuadro gripal de alivio espontáneo a una presentación grave y rápidamente progresiva que pone en peligro la vida de los enfermos. Este virus tiene una nueva combinación genética caracterizada por segmentos PB2, PB1, PA, HA, NP y NS relacionados con las cepas H1N2 y H3N2 de Norteamérica y los segmentos NA y M de Eurasia.<sup>2,3,4</sup>

A octubre del 2009 la Organización Mundial de la Salud reportó 440,000 en el mundo, incluidas 5,700 defunciones por la enfermedad.<sup>5</sup> En México, en la misma fecha, la Secretaría de Salud reportó 53,387 casos con 377 defunciones.<sup>6</sup> Este brote no tiene la letalidad de la influenza aviar ya que la mayoría de los enfermos se han recuperado, pero es importante resaltar que los casos que han fallecido presentaron un cuadro caracterizado por insuficiencia respiratoria grave rápidamente progresiva que se asoció con estado de choque vasodilatado y disfunción orgánica múltiple, por lo que es importante alertar a la comunidad médica sobre este subgrupo de enfermos que desarrollan esta variante.

El objetivo de este trabajo es describir un caso de influenza humana AH1N1 que se manifestó como choque séptico, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) y disfunciones orgánicas rápidamente progresivas y hacer una propuesta de la fisiopatogenia de este tipo de presentación con base en la interacción entre el virus de la influenza humana A H1N1, inmunidad innata, respuesta inflamatoria sistémica, tormenta de citocinas y choque vasodilatado, SIRA y disfunción orgánica múltiple.

## CASO CLINICO

Paciente masculino de 47 años de edad, previamente sano, con un cuadro caracterizado por: odinofagia, fiebre, mialgias y ataque al estado general. Debido a lo anterior se le prescribió tratamiento con acetaminofen y ciprofloxacina sin mejoría, agregándose tos seca y dificultad respiratoria. Ingresó al hospital al quinto día del inicio de los síntomas por rápido deterioro caracterizado por insuficiencia respiratoria y desaturación de la sangre arterial al 70%, que no mejoró con oxígeno suplementario aun a fracción inspirada de oxígeno ( $\text{FiO}_2$ ) al 100%, relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  de 80 y estado de choque, por lo que se decidió su ingreso a la unidad de terapia intensiva. La placa de tórax con infiltrados bilaterales, de tipo mixto (alveolar e intersticial) que se corroboran en la TAC con afectación aproximada de 70% del parénquima pulmonar. La prueba rápida y la PCR-TR para el diagnóstico de influenza AH1N1 fueron positivas. Los puntajes de APACHE II y SOFA fueron 23 y 14, respectivamente. El ecocardiograma salió con fracción de expulsión de 45% y disfunción diastólica con patrón de pseudonorma-

lización. Con el diagnóstico de neumonía por influenza humana AH1N1, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, choque séptico y disfunción miocárdica por sepsis se inició tratamiento con oseltamivir, ventilación mecánica, vasopresores, inotrópico e inmunonutrición. A través del tubo endotraqueal, con salida de abundante cantidad de material serohemático, en el citoquímico con de este material se reportaron 4 g/dL de proteínas, DHL de 450 u/dL, eritrocitos, leucocitos y macrófagos; la tinción de gram fue negativa y no se observaron levaduras. Los hemocultivos, el urocultivo y el cultivo de lavado bronquioloalveolar resultaron negativos. Los antígenos urinarios de *Legionella* y neumococo también fueron negativos. La evolución en las siguientes 36 horas posteriores a su ingreso a la unidad de terapia intensiva fue al deterioro, particularizado por falta de respuesta al reclutamiento alveolar con requerimiento de niveles elevados de presión inspiratoria, presión positiva al final de la espiración (PPFE), y  $\text{FiO}_2$  al 100%, con lo que se alcanzaron saturaciones arteriales de oxígeno ( $\text{SaO}_2$ ) entre 75 y 82%. Con hipotensión resistente a dosis elevadas de vasopresores, acidosis láctica, insuficiencia renal aguda y hepática. Elevación persistente de marcadores de activación de inflamación y coagulación, como proteína C reactiva, procalcitonina y dímero D. Por la insuficiencia renal aguda, oligoanuria y elevación de azoados, se inició la hemodiálisis. Con base en el deterioro respiratorio, disfunciones orgánicas rápidamente evolutivas, inestabilidad hemodinámica y elevados requerimientos de vasopresores (norepinefrina y vasopresina), elevación del dímero D hasta 16,000 ng/mL y puntaje de APACHE II de 27, se decidió iniciar la administración de proteína C activada recombinante humana a dosis de 24 mcg/kg/día en infusión continua durante 96 horas, con la que se observó una respuesta parcial caracterizada por mejoría del estado hemodinámico, disminución de los requerimientos de vasopresores y de concentraciones séricas de dímero D y marcadores de inflamación, para reactivarse una vez terminada la infusión, por lo que se decidió iniciar con un segundo ciclo a la misma dosis que resultó en mejoría significativa. A las 24 horas de terminada la infusión hubo reactivación de la respuesta inflamatoria que se manifestó por incremento de los infiltrados pulmonares, desaturación arterial extrema hasta 60% ( $\text{FiO}_2$  100%), estado de choque vasodilatado resistente a norepinefrina y vasopresina, acidosis láctica

con concentraciones de lactado de 12 mmol/L y repunte en los niveles de marcadores de inflamación, el puntaje de APACHE en 25 y el SOFA en 13. (Cuadro 1) El enfermo tuvo paro cardíaco que no respondió a las maniobras de reanimación cardiopulmonar.

## DISCUSION

La forma grave de la influenza humana A H1N1 constituye un gran reto para todo el grupo médico que tenemos la oportunidad de enfrentarla, ya que obligó a que se instituyera una reingeniería de la organización y procesos en las Unidades de Medicina Intensiva en un muy corto tiempo y nos enseñó una nueva forma de hacer medicina intensiva ante una crisis respiratoria masiva.

El comportamiento de la forma grave de esta enfermedad se caracteriza por una respuesta inflamatoria sistémica intensa, con afectación pulmonar y multisistémica, estado de choque vasodilatado y elevada mortalidad, a pesar del apoyo ventilatorio y de soporte de las diferentes insuficiencias orgánicas.<sup>7</sup> Esta variante se presenta, fundamentalmente, en gente joven y previamente sana, lo que contrasta con nuestra sospecha inicial de que la población más susceptible serían los sujetos mayores de 65 años y enfermos con comorbilidades asociadas. No todos los enfermos que son infectados por el virus de la influenza humana A H1N1 evolucionan a la forma grave, por lo que ésta podría ser el resultado de una compleja interacción entre la carga y patogenicidad viral, el efecto citopático del virus, los polimorfismos genéticos del huésped, la inmuni-

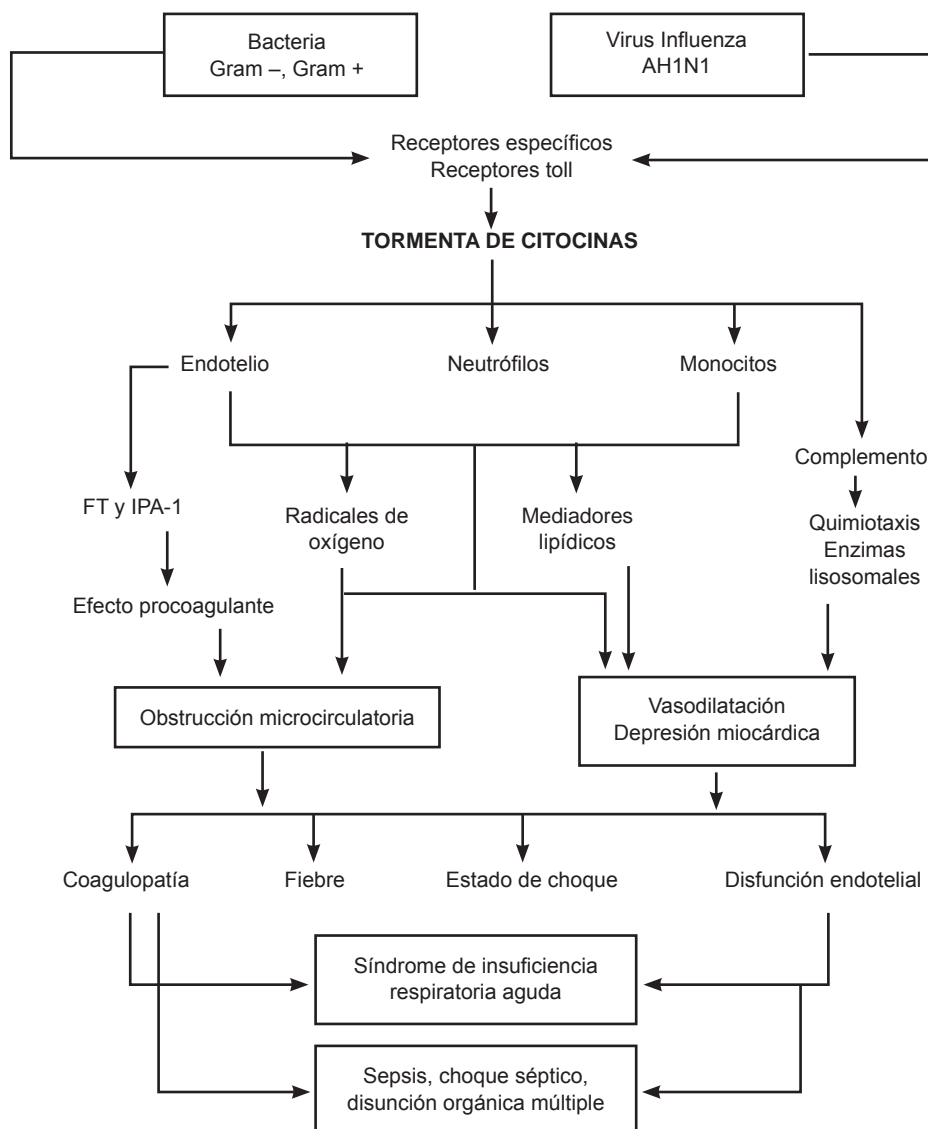
dad innata y la consecuente alteración inmunológica, en la que domina un estado proinflamatorio y procoagulable, lo que en buena parte explica su presentación como choque séptico y disfunción orgánica múltiple. (Figura 1)

Existe poca información relacionada con las determinantes genéticas del huésped y su susceptibilidad o resistencia a la infección viral, pero de seguro esta interacción es fundamental de acuerdo con los diferentes patrones de presentación y respuesta individual observados durante la epidemia, que van de casos asintomáticos a la forma fulminante y grave. Estudios realizados en animales, en humanos y epidemiológicos sugieren que existe cierta predisposición genética para el desarrollo y patrón de presentación de la infección por influenza.<sup>8</sup> Bass<sup>9</sup> demostró en un elegante modelo en macacos que la patogenicidad del virus de la influenza depende de su arreglo genómico y la interacción del ARN viral con receptores Toll (inmunidad innata) lo que determina la expresión de los genes de inflamación en el huésped y la intensidad de la respuesta inflamatoria. Los resultados de su estudio muestran que hay grandes diferencias en la expresión genética en las regiones infectadas por el virus de la influenza y que ésta determina estrechamente la regulación leucocitaria y la inflamación del tejido pulmonar. Baskin<sup>10</sup> demostró, en un modelo animal en macacos *cinomolgus* (*Macaca fascicularis*), que las lesiones bronquiolares y alveolares, en especial en neumocitos tipo II por virus de influenza H5N1, están en estrecha relación con la sobreexpresión de genes de inmunidad innata, sobreproducción de interferón tipo I, marginación de linfocitos T, apoptosis de

**Cuadro 1.** Evolución en la Unidad de Terapia Intensiva

	<i>Ingreso</i>	<i>PCArH Primer ciclo</i>	<i>PCArH Segundo ciclo</i>	<i>Egreso</i>
PAM (mmHg)	55	70 ± 2	72 ± 3	47
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	80	140 ± 20	180 ± 30	70
Lactato (mmol/L)	7	5 ± 3	6 ± 4	12
Dimero D (ng/mL)	10,000	36,000 ± 3,000	10,000 ± 5,000	20,000
PCR (mg/L)	200	180 ± 30	200 ± 20	250
Procalcitonina (ng/mL)	5	4 ± 1.5	3 ± 2.5	4
APACHE II	23	18 ± 2	17 ± 2	25
SOFA	10	8 ± 1	9 ± 2	13
Norepinefrina (mcg/Kg/min)	0.25	1.5 ± 0.4	2 ± 0.5	4
Vasopresina (U/min)				0.04

PAM: presión arterial media, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relación presión inspirada de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno, PCArH: proteína C reactiva recombinante humana



**Figura 1.** Diagrama fisiopatológico del potencial del virus de la influenza humana A H1N1 para inducir sepsis, de manera semejante a los grampositivos y negativos. FT: Factor Tisular IPA-1: Inhibidor del activador de plasminógeno-1

células dendríticas activadas, hipercitocinemia y alteración inmunológica.

La interacción entre los receptores Toll, en especial TLR-4 con los virus de la influenza, favorece la activación de factores de transcripción citosólicos que a su vez activan a genes de respuesta inflamatoria. El virus de la influenza A se replica en células epiteliales de la vía respiratoria y en leucocitos, lo que da como resultado la producción de citocinas inflamatorias. Las citocinas, como producto humoral de la inmunidad innata, favorecen una respuesta antiviral

e inmunológica mediada por células TH-1. También se induce la síntesis de citocinas proinflamatorias, entre las que destacan RANTES, proteínas quimioatrayentes de monocitos, proteína alfa 1 inflamatoria derivada de macrófagos, interferón gama, interleucinas 8, 6 y 18 y factor de necrosis tumoral. Esta “tormenta de citocinas” media en buena parte la lesión tisular y es semejante a la descrita en la influenza aviar H5N1.<sup>11,12</sup> Cada subtipo de virus de la influenza se caracteriza por tener diferente potencial inmunopatogénico y una capacidad de alteración inmunológica

variable, como por ejemplo los subtipos H7 y H9, que a diferencia del aviar inducen una respuesta inflamatoria moderada y autorregulable cuando se comparan con la variante H5N1, que induce como parte de la tormenta de citocinas leucopenia, linfopenia, infiltración masiva de macrófagos al pulmón y una alteración inmunológica grave.<sup>13</sup> Este patrón diferencial de respuesta fue corroborado en células dendríticas plasmocitoides infectadas por diferentes subtipos virales.<sup>14</sup> Zhou<sup>15</sup> demostró una expresión diferencial en la respuesta de células mononucleares al virus de la influenza en la producción de citocinas entre las obtenidas de neonatos *versus* de adultos, que fue significativamente más intensa en las de adultos. Chan<sup>16</sup> demostró que la inducción de citocinas proinflamatorias en los alvéolos y bronquios está relacionada directamente con la letalidad del virus de la influenza, lo que se amplifica por un retardo en la apoptosis de células mononucleares, como fue demostrado por Mock,<sup>17</sup> fenómeno que amplifica el proceso inflamatorio y la lesión tisular. Esos hallazgos fueron corroborados por Wang<sup>18</sup> quien demostró que los virus de influenza H1N1 y H5N1 inducen en las células de microglia y en los astrocitos apoptosis, citopatía y una respuesta proinflamatoria, con incremento de citocinas, en especial interleucina 1 beta, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral. Lee<sup>19</sup> demostró, en 39 enfermos portadores de la forma grave de influenza A, la hipercitocinemia que correlaciona con la gravedad de la enfermedad y de la lesión pulmonar y con la hiperactivación de la proteína C cinasa activada por mitógeno p-38 en linfocitos CD4, evento molecular que puede atenuarse al disminuir la carga viral con antivirales.

La inflamación induce la activación de la coagulación, lo que se traduce clínicamente en un estado protrombótico. Keller<sup>20</sup> demostró, en un modelo murino de influenza, un estado procoagulable y antifibrinolítico intenso caracterizado por incremento en la generación de trombina, depósito de fibrina en la microcirculación, fibrinólisis y disminución en la capacidad para generar proteína C, hallazgos semejantes a los que se presentan en sepsis.<sup>21</sup>

El caso del paciente descrito en este reporte tuvo síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), choque vasodilatado con requerimiento de dosis elevadas de vasopresores, leucopenia, linfopenia, hipoperfusión tisular, acidosis láctica, elevación de los niveles de dímero D, proteína C reactiva (PCR) y disfunción orgánica múltiple, que

cumplen con los criterios diagnósticos de sepsis grave y choque séptico en su fisiopatología, presentación y patrón evolutivo.<sup>22-26</sup> La sepsis grave y el choque séptico de origen bacteriano y las variantes graves de influenza A (H1N1, H5N1) cursan con hipercitocinemia y alteración inmunológica debido a la activación de la inmunidad innata (receptores Toll), en caso de la sepsis bacteriana por la endotoxina bacteriana y en la influenza por el virus *per se* y sus antígenos. La variabilidad individual relacionada con la intensidad de la activación de la inmunidad innata y respuesta inflamatoria tiene una estrecha relación con los polimorfismos genéticos, lo que se ha descrito para sepsis e influenza, lo que explica, en parte, la heterogeneidad en la presentación clínica de estas dos entidades.<sup>27-30</sup>

La lesión pulmonar aguda secundaria a lesión alveolar y epitelial, edema y hemorragia pulmonar, se manifestó en nuestro paciente por la salida de gran cantidad de material sero-hemático durante la intubación, infiltrados pulmonares extensos e hipoxemia resistente. La proteína C reactiva y procalcitonina fueron los marcadores de inflamación y el dímero D como marcador de fibrinólisis, sus sus concentraciones séricas correlacionaron estrechamente con la extensión de la lesión pulmonar, la gravedad de la enfermedad y las disfunciones orgánicas. El tratamiento con proteína C activada recombinante humana (PCArH) correlacionó con la mejoría del enfermo, que se manifestó con incremento en el índice de oxigenación, disminución de los puntajes de APACHE, SOFA y de las concentraciones séricas de PCR y dímero D, lo que está en estrecha relación con el efecto antiinflamatorio, profibrinolítico e inmunomodulador de la PCArH.<sup>31,32</sup> Este comportamiento es muy semejante a lo descrito en sepsis y choque séptico bacteriano.<sup>33</sup>

## CONCLUSIÓN

Con base en la evidencia científica puede inferirse que la variante grave de la influenza humana AH1N1 es resultado de la interacción entre la carga viral y antígenos virales con la inmunidad innata con base en los polimorfismos genéticos, lo que resulta en una intensa reacción proinflamatoria y procoagulante con alteración de la inmunidad que llevan al enfermo a desarrollar muy rápidamente hipoperfusión tisular, lesión pulmonar aguda y disfunción orgánica múltiple. Esta variante de influenza es semejante en su fisiopatología y presentación clínica



a la sepsis grave y choque séptico, compartiendo en común varios mecanismos moleculares de lesión celular y microcirculatoria, por lo que puede deducirse que el virus de la influenza humana AH1N1 es un disparador y causa de sepsis, sepsis grave y choque séptico. Por lo anterior, es decisivo investigar la repercusión, efectividad y seguridad de diversas alternativas profilácticas y terapéuticas dirigidas a varios eslabones de la cadena fisiopatogénica de esta variante de influenza, en especial la interacción entre vacunas,<sup>34</sup> antivirales,<sup>35</sup> estatinas<sup>36</sup> y la proteína C activada recombinante humana,<sup>37</sup> esta última por su potente efecto inmunomodulador y citoprotector. Así, estaremos preparados para enfrentar y contener una potencial crisis respiratoria masiva de mayores proporciones de la que enfrentamos recientemente. También para evaluar en la población los polimorfismos genéticos que incrementan la susceptibilidad a adquirir la infección y a padecer la forma grave de influenza humana AH1N1, ya que de esta manera se podrán dirigir de una manera más racional las diferentes estrategias terapéuticas a los grupos de más riesgo.

## REFERENCIAS

- Solovyov A, Palacios G, Brieset T, Lipkin WI, Rabadan R. Cluster analysis of the origins of the new influenza A (H1N1) virus. *Euro Surveill* 2009;14:19244-19246.
- Rabadan R, Levine AJ, Krasnits M. Non-random reassortment in human influenza A viruses. *Influenza Other Respi Viruses* 2008;2:9-22.
- Nelson MI, Viboud C, Simonsen L, et al. Multiple reassortment events in the evolutionary history of H1N1 influenza A virus since 1918. *Plos Pathog* 2008; 29;4:e10000012.
- Zhou NN, Senne DA, Landgraf JS, et al. Genetic reassortment of avian, swine, and human A viruses in American pigs. *J Virol* 1999;73:8851-8856.
- World Health Organization (WHO). Pandemic (H1N1) 2009. Update 74. [http://www.who.int/csr/don/2009\\_11\\_13/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_11_13/en/index.html)
- Secretaría de Salud. Situación actual de la epidemia [http://portal.salud.gob.mx/sites/salud/descargas/pdf/influenza/situacion\\_actual\\_epidemia\\_301009.pdf](http://portal.salud.gob.mx/sites/salud/descargas/pdf/influenza/situacion_actual_epidemia_301009.pdf)
- Gu J. H5N1 infection of the respiratory tract and beyond: A molecular pathology study. *Lancet* 370:1137-1145.
- Trammell RA, Toth LA. Genetic susceptibility and resistance to influenza infection and disease in humans and mice. *Expert Rev Mol Diagn* 2008;8:515-529.
- Baas T, Baskin CR, Diamond DL, Garcia-Sastre A, et al. Integrated molecular signature of disease: analysis of influenza virus-infected macaques through functional genomics and proteomics. *J Virol* 2006;80:10813-10828.
- Baskin CR, Brielefeldt-Ohmann H, Tumpey TM, et al. Early and sustained innate immune response defines pathology and death in nonhuman primates infected by highly pathogenic influenza virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 3455-3460.
- Sládkova T, Kostolanský F. The role of cytokines in the immune response to influenza A virus infection. *Acta Virol* 2006;50:151-162.
- Us D. Cytokine storm in avian influenza. *Mikrobivol Bul* 2008; 42: 365-380.
- Maines TR, Szretter KJ, Perrone L, Belser JA, Bright RA, Zeng H. Pathogenesis of emerging avian influenza viruses in mammals and the host innate immune response. *Immunol Rev* 2008;225:68-94.
- Sandbulte MR, Boon AC, Webby RJ, Riberdy JM. Analysis of cytokine secretion from human plasmacytoid dendritic cells infected with H5N1 or low-pathogenicity influenza viruses. *Virology* 2008;381:22-28.
- Zhou J, Law HK, Cheung CY, Ng IH, Peiris JS, Lau YL. Differential expression of chemokines and their receptors in adult and neonatal macrophages infected with human or avian influenza viruses. *J Infect Dis* 2006; 194:61-70.
- Chan MC, Chung CY, Chui WH, Tsao SW, Nicholls JM, Chan YO, et al. Proinflammatory cytokine responses induced by influenza A (H5N1) viruses in primary human alveolar and bronchial epithelial cells. *Respir Res* 2005;6:135-141.
- Mock CK, Lee DC, Cheung CY, Peiris M, Lau AS. Differential onset of apoptosis in influenza A virus H5N1- and H1N1-infected human blood macrophages. *J Gen Virol* 2007;88:1275-1280.
- Wang G, Zhang J, Li W, et al. Apoptosis and proinflammatory cytokine responses of primary mouse microglia and astrocytes induced by human H1N1 and avian H5N1 influenza viruses. *Cell Mol Immunol* 2008;5:113-120.
- Lee N, Wong CK, Chan PK, Lun SW, Lui G, Wong B, et al. Hypercytokinemia and hyperactivation of phospho-p38 mitogen-activated protein kinase in severe human influenza A virus infection. *Clin Infect Dis* 2007; 45:723-731.
- Keller TT, van der Sluijs KF, de Kruif MD, Gerdes VE, Meijers JC, Florquin S, et al. Effects on coagulation and fibrinolysis induced by influenza in mice with a reduced capacity to generate activated protein C and a deficiency in plasminogen activator inhibitor type 1. *Cir Res* 2006;11:1261-1269.
- Levi M. The coagulant response in sepsis. *Clin Chest Med* 2008;29:627-642.
- Horner C, Bouchon A, Bierhaus A, Nawroth PP, Martin E, Bardenheuer HJ, et al. Role of the innate immune response in sepsis. *Anaesthesist* 2004;53:10-28.
- Cinell I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. *Crit Care Med* 2009;37:291-304.
- Tsujimoto H, Ono S, Efron PA, et al. Role of Toll-like receptors in the development of sepsis. *Shock* 2008;29:315-321.
- Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic Shock. *Lancet* 2005;365:63-73.
- Marshall JC. Biomarkers of Sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 2006;8:351-357.
- Kash JC, Tumpey TM, Proll SC, Carter V, et al. Genomic analysis of increased host immune and cell death responses induced by 1918 influenza virus. *Nature* 2006;443:578-581.

28. Fornek JL, Karth MJ, Katze MG. Use of functional genomics to understand influenza-host interactions. *Adv Virus Res* 2007;70:81-100.
29. Henckaerts L, Nielsen KR, Steffensen R, Van Steen K, Mathieu C, Giulietti A. Polymorphisms in innate immunity genes predispose to bacteremia and death in the medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2009;37:192-201.
30. Kumpf O, Schumann RR. Genetic influence on bloodstream infections and sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32 Suppl 1:S44-S50.
31. Liaw PC. Endogenous protein C activation in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2004;32:S214-S218.
32. Cerchiara E, Tirindelli MC, Giannetti B, Dicuonzo G, Avvisati G. The numerous properties of the anticoagulant protein C. *Clin Ter* 2007;158:181-187.
33. Bauer M, Brunkhorst F, Welte T, Gerlach H, Reinhart K. Sepsis. Update on pathophysiology, diagnostics and therapy. *Anaesthesist* 2006;55:835-845.
34. Jennings LC, Monto AS, Chan PK, Suzcs TD, Nicholson KG. Stockpiling prepandemic influenza vaccines: a new cornerstone of pandemic preparedness plans. *Lancet Infect Dis* 2008;8:650-658.
35. Oshitani H, Kamigaki T, Suzuki A. Major issues and challenges of influenza pandemic preparedness in developing countries. *Emerg Infect Dis* 2008;14: 875-880.
36. Fedson DS. Pandemic influenza: a potential role for statins in treatment and prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2006;43:199-205.
37. Mann HJ, Short MA, Schlichting DE. Protein C in critical illness. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:1089-1096.