

Desregulación de la función inmune en sepsis y biomarcadores actuales.

Solís-Martínez Raúl Antonio, Gómez-Mar Sheila Gerald, Solís-Novelo Alicia, Silos-Rodríguez Humberto y Vázquez-Castillo Tannya Verónica.

Autor para correspondencia

Raúl Solís Martínez, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, Sierra Mojada 800, Col. Independencia, 44340 Guadalajara, Jal, México. Tel: 3336170060 Ext. 31024. Contacto al correo electrónico: raulsolis12357@gmail.com.

Palabras clave: Inflamación, sepsis, shock séptico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
Keywords: Inflammation, sepsis, septic shock, systemic inflammatory response syndrome.



Desregulación de la función inmune en sepsis y biomarcadores actuales

Solís-Martínez RA^{a,b}, Gómez-Mar SG^b, Solís-Novelo A^b, Silos-Rodríguez H^b, Vázquez-Castillo TV^b

Resumen

Sepsis representa una enfermedad progresiva donde el componente inflamatorio juega un papel determinante. La sepsis es una significativa causa de muerte en todo el mundo y por las características propias de las lesiones un nuevo problema en trauma. En los últimos años, muchos esfuerzos han sido realizados para mejorar el entendimiento en la desregulación de la respuesta del hospedero en esta enfermedad, como resultado, mucho se ha aprendido de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, permitiendo nuevas y mejores oportunidades en el diagnóstico temprano y favoreciendo una intervención terapéutica oportuna. Esta revisión se enfoca en los mecanismos y componentes moleculares involucrados en la patogénesis y los diversos biomarcadores de utilidad existentes en el manejo clínico de la sepsis.

Palabras clave: *Inflamación, sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, shock séptico.*

Female toddler with visual hallucinations and hemiconvulsions

Abstract

Sepsis represents a continuum disease due to systemic inflammatory response caused by chronic infection. Sepsis is a significant cause of death worldwide and represents a serious problem in trauma. In recent years, many efforts have been made to improve the understanding of the deregulation of the host response in this disease, as a result, much has been learned from the underlying pathophysiological mechanisms, enabling new and better opportunities for early diagnosis and favoring timely therapeutic intervention. This review article focuses on the mechanisms and molecular components involved in the pathogenesis and various biomarkers of existing utility in the clinical management of sepsis.

Key words: *Inflammation, sepsis, systemic inflammatory response syndrome, septic shock.*

a. Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas Orientación Inmunología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, 44340 Guadalajara, Jal, MX.

b. Departamento de Biología Molecular, Laboratorios Diagnóstica, Villahermosa, Tab. MX

Autor para correspondencia

Raúl Solís Martínez, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, Sierra Mojada 800, Col. Independencia, 44340 Guadalajara, Jal, México. Tel: 3336170060 Ext. 31024. Contacto al correo electrónico: raulsolis2357@gmail.com

Introducción

Sepsis es un severo síndrome de disfunción endotelial en respuesta a una infección intra o extravascular que provoca daño reversible o irreversible en la microcirculación, siendo esto la responsable de la falla orgánica múltiple.¹ Se considera la principal causa del síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS) en la unidad de cuidados intensivos.^{2,3} Datos epidemiológicos enfatizan un creciente aumento de casos, quizá como consecuencia de la edad avanzada, inmunosupresión e infecciones por patógenos resistentes a múltiples fármacos.

A nivel mundial, incluyendo México, se reportó en el año 2013 una incidencia de 3 casos por cada 1,000 habitantes con una mortalidad del 30%, datos estadísticos que la colocaron entre las diez principales causas de muerte.^{4,5}

La sepsis afecta a cualquier grupo etario, con estancias hospitalarias prolongadas y costos de atención elevados, siendo además una de las principales causas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Ocurre en la comunidad, en cualquier tipo de especialidad médica y atención hospitalaria, sin embargo, puede ser considerado como riesgo altamente potencial en cirugías de traumatología debido al tipo de heridas y los tiempos de evolución, que en nuestro medio oscilan entre 10 y 15 días.

En etapas iniciales, las manifestaciones clínicas de éste proceso son inespecíficas y generalmente subapreciadas en la práctica médica. Sin embargo, el reconocimiento temprano de éste síndrome y una rápida intervención, es vital para reducir la mortalidad por sepsis. Como resultado de concertados esfuerzos para entender los mecanismos patogénicos subyacentes han habido significativos avances que permiten entender no solo el desarrollo de la sepsis, sino también, principios fundamentales que modulan las interacciones hospedero-patógeno. En esta revisión discutiremos la panoplia de defectos inducida por sepsis tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa y en qué medida los biomarcadores disponibles pueden ayudar a superar la actual incertidumbre en el diagnóstico.

Sepsis, SIRS y choque séptico

Aunque el concepto de sepsis se originó desde los tiempos de Hipócrates, no fue hasta principios de la década de 1990 que el Colegio Americano de Tórax y la Sociedad Médica de Cuidados Críticos (ACCP/SCCM) convocaron una conferencia de consenso y propusieron los criterios para definir sepsis, sepsis severa y choque séptico; además, introdujeron el concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS); todo esto con la intención de clarificar la terminología utilizada hasta ese entonces, ya que de manera indistinta se empleaban los términos de sepsis, bacteremia y septicemia.⁶ Este síndrome fue concebido como un continuo empeoramiento de la inflamación, empezando con SIRS y evolucionando de sepsis a sepsis severa y choque séptico.

SIRS se definió en ese consenso, como la respuesta del hospedero a una enfermedad crítica en donde no se confirma un diagnóstico de infección. Causas no infecciosas de SIRS incluyen: quemaduras, traumas, cirugías y pancreatitis.

esa misma conferencia, se determinó un diagnóstico de SIRS positivo cuando el paciente tenga al menos dos de los siguientes cuatro signos:

- Hipertermia mayor a 38°C o hipotermia menor a 36°C
- Taquicardia más de 90 latidos en un minuto
- Hiperventilación, evidenciada por frecuencia respiratoria mayor a 20 en un minuto o PaCO₂ arterial menor a 32 mm/Hg
- Cuenta de leucocitos mayor a 12,000 células/μL o menor a 4,000 células/μL

Información asequible que permite realizar el diagnóstico a un costado de la cama del paciente.

Por otro lado, sepsis quedó definida cuando un SIRS sea el resultado de una infección, la cual puede ser de origen bacteriano, viral, fúngico, parasitario o cualquier molécula proveniente de alguno de los agentes antes mencionados, por lo que la diferencia entre SIRS y sepsis se centró en sospecha de un foco infeccioso. Siguiendo con los criterios del consenso, se consideró que si un paciente con sepsis evidencia disfunción de algún órgano o sistema ya entra en la definición de sepsis severa y que para establecer un caso de choque séptico es necesario que el paciente con sepsis presente signos de hipotensión a pesar de una adecuada rehidratación con líquidos (Figura 1). La severidad correlaciona con incremento en la mortalidad, la cual puede llegar hasta el 70% en los casos de choque séptico.⁷

Fisiopatología de la sepsis

La sepsis se desarrolla cuando la inicial y apropiada respuesta del hospedero a una infección se amplifica y luego se desregula. En el desarrollo patogénico de éste síndrome podemos visualizar una serie de etapas y su progresión dependerá de la interacción de varios factores como: la bacteria causal (Gram negativa o Gram positiva), el hospedero (estado inmunológico, clínico, metabólico y genético) y la magnitud del trauma (grado, duración y sitio anatómico).⁸

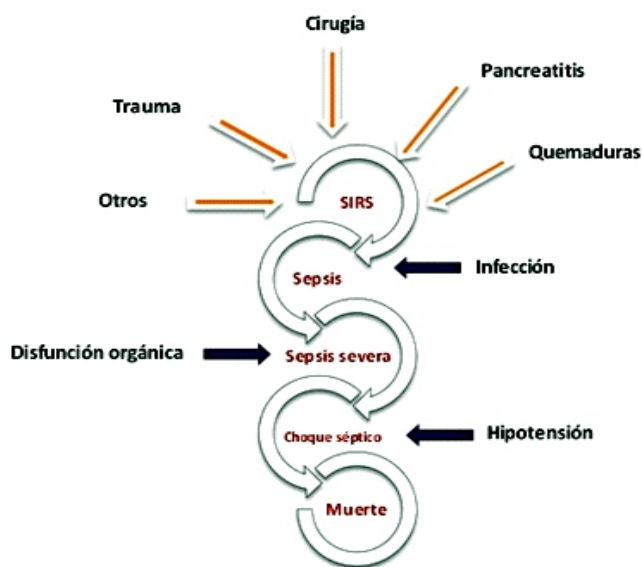


Figura 1. El concepto de SIRS. Respuesta común a muchas circunstancias iniciales.

Interacciones hospedero-patógeno

Determinar los componentes estructurales bacterianos responsables del inicio del proceso séptico ha sido importante no solo para el entendimiento de los mecanismos subyacentes, sino también para la identificación de potenciales blancos terapéuticos. Estas estructuras conocidas como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS), son reconocidos por el sistema inmune innato a través de los receptores de reconocimiento de patógenos (RPR), entre los que destacan principalmente cuatro: receptores tipo Toll, tipo lectina C, tipo gen 1 del ácido retinoico y el tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD), este último participa en la formación de complejos proteicos llamados inflamosomas.⁹

Los mismos RPR que reconocen estructuras microbianas, también censan moléculas endógenas liberadas por el daño celular, estos son los llamados patrones moleculares asociados a daño (DAMS), tales como proteína B1 del grupo de alta movilidad (HMGB1, proteína no histona componente estructural de los cromosomas), histonas, DNA y RNA extracelular. Estos DAMS son liberados durante daños estériles, como traumas o cirugías, lo que respalda el concepto de que la falla orgánica múltiple en sepsis, no es fundamentalmente diferente a la enfermedad crítica no infecciosa (Figura 2).⁹

Dentro de los componentes de la membrana externa de las bacterias Gram negativas se puede mencionar la fracción del lípido A del lipopolisacárido (LPS; endotoxina), ácido lipoteicoico y peptidoglicanos; moléculas que hicieron que originalmente el síndrome de sepsis fuese descrito y

relacionado a bacterias Gram negativas.” Estudios epidemiológicos más recientes revelan que las bacterias Gram positivas son actualmente las causas más comunes de sepsis, en éstas no hay endotoxina, pero su pared celular está compuesta de peptidoglucanos y ácido lipoteicoico, solo que dichas estructuras son menos activas que los LPS para desencadenar una respuesta inflamatoria, por lo que su papel permanece incierto en el desarrollo de sepsis, sin embargo, una importante característica de las bacterias Gram positivas es la producción de potentes exotoxinas, algunas de las cuales han sido implicadas en choque séptico, el mejor ejemplo conocido es la toxina-1 del síndrome de choque séptico tóxico (TSST-1) producida por el *Staphylococcus aureus* y las exotoxinas pirogénicas del *Streptococcus pyogenes*. Actualmente se reconoce que la sepsis puede ocurrir como consecuencia a una infección no solo por bacterias, también pueden provocarla, hongos, parásitos y virus.¹⁰

Los hongos han aumentado su papel como causantes de sepsis, la razón de esto es el aumento de las sepsis postquirúrgicas y nosocomiales, siendo las especies de *Candida* los principales patógenos.¹¹

El sitio, tipo y magnitud de la infección tienen un impacto significativo en el pronóstico, ya que esto iniciará una respuesta de parte del hospedero ante el insulto al cual es objeto.

Otro factor que incide en el tipo y magnitud de la respuesta, es la extensión y localización anatómica de la herida traumática o quirúrgica, es entendible que mientras más grande sea ésta, mayor es el estímulo, y por ende, se exacerba la liberación de citocinas. Tampoco olvidar que es de considerable importancia el lugar de la pérdida de solución de continuidad de los tejidos, si ésta es abdominal, cerebral, cardíaca o renal, tendrá pronósticos variables y múltiples resultados. Un sitio anatómico con una rica y abundante microbiota favorecerá más fácilmente el desarrollo de sepsis.¹²

Citocinas

Después de la interacción hospedero-microbiana inicial, hay una activación generalizada de la inmunidad innata, cuyo propósito es coordinar una respuesta defensiva que implique tanto componentes humorales como celulares, lo que conllevará a la liberación de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), interleucina 1 beta (IL-1β), interleucina 6, 12 y 18 (IL-6, IL-12 e IL-18) y otros mediadores de la inflamación (Tabla 1) que actuarán sobre células endoteliales, fibroblastos y otras del entorno histológico, pero también, la misma respuesta inflamatoria inicial da paso a un síndrome de respuesta anti inflamatoria compensatoria,⁸ ambos mecanismos contribuyen al aclaramiento de la infección y a la recuperación tisular por un lado o al daño orgánico e infecciones secundarias por otro.

El estado de salud del paciente, características genéticas, enfermedades preexistentes, juegan un papel importante en la progresión de la inflamación.

Las citocinas son importantes componentes del sistema inmune al actuar como segundos mensajeros entre las células y también están involucrados en muchos aspectos patológicos de la cascada que conlleva a SIRS; una sepsis severa se caracteriza por la sobreexpresión de citocinas

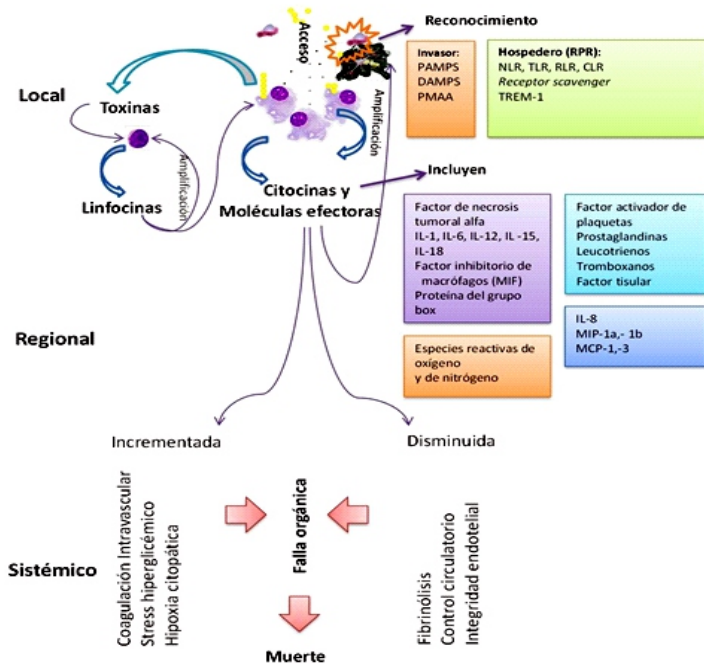


Figura 2. Fisiopatología de la sepsis.
 *PAMPS: Patrones moleculares asociados a patógenos, DAMPS: Patrones moleculares asociados a daños, PMAA: Patrones moleculares asociados al ambiente, RPR: Receptores de los patrones de reconocimiento, NLR: Receptores tipo NOD, RLR: Receptores tipo Rig, TLR: Receptores tipo Toll, CLR: Receptores tipo Lectina C, MIP: Proteínas inflamatorias de macrófagos, MCP: Proteínas quimiotácticas de monocitos, IL: interleucina, TREM: activador del receptor expresado en células mieloides.

Tabla 1. Principales productos de los macrófagos implicados en la patogénesis de sepsis

| Producto | Efecto típico |
|---|--|
| Citocinas | |
| IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, TNF- α , MIF, HMGB1, IL-10. | Activa neutrófilos, linfocitos y endotelio vascular; estimula las moléculas de adhesión celular, induce prostaglandinas, sintetasa de óxido nítrico y proteínas de fase aguda; induce fiebre. Note que la IL-10 es un regulador negativo de estos efectos. |
| Quimiocinas | |
| IL-8, MIP-11 α , MIP-1 β , MCP-1, MCP-3. | Moviliza y activa células inflamatorias, especialmente neutrófilos; activa macrófagos. |
| Mediadores lipídicos | |
| Factor activador de plaquetas, prostaglandinas, leucotrienos, tromboxano, factor tisular. | Activa endotelio vascular; regula el tono vascular. Activa la cascada de la coagulación. |
| Radicales de Oxígeno | |
| Superóxido, hidroxilos y óxido nítrico. | Propiedades antimicrobianas; regulación del tono vascular. |

HMGB1: proteína B1 del grupo de alta movilidad, IL: Interleucina, MCP: proteína quimiotáctica del monocito, TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa, MIF: factor inhibitorio de macrófagos, MIP: proteína inflamatoria de macrófagos.

proinflamatorias que puede resultar más dañina que el estímulo inicial e incluso llega a superar la regulación normal de la respuesta inmune, produciendo un desorden inflamatorio patológico como el observado en la sepsis.

Un regulador central de genes y efectores terminales de la respuesta inflamatoria del hospedero que posee sitios de unión a los promotores de estos, es el factor de transcripción nuclear kappa B (NF- κ B), a través de esta interacción es capaz de modular la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), sintetasa inducible de óxido nítrico (iNOS), ciclooxigenasa-2 (COX-2), moléculas de adhesión y del factor tisular.

También es necesario mencionar al factor de transcripción, Proteína Activadora-1 (AP-1), que es fuertemente activado ante estímulos fisiopatológicos, y al igual que el NF- κ B, juega un papel central en la activación de genes inflamatorios como COX-2 o de moléculas de adhesión en las que se incluye la molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM-1).¹³

La cascada de la coagulación

La mayoría de las citocinas tienen actividad pleiotrópica y muestran múltiples efectos funcionales en una amplia variedad de células blancas. Las interleucinas 1 y 6 son potentes inductores de la coagulación en sepsis ya que incrementan la presencia del factor tisular en células endoteliales y macrófagos, lo que provoca la activación de una serie de cascadas proteolíticas que resultan en la conversión de fibrinógeno a fibrina. En cambio, la interleucina 10 (IL-10) realiza un efecto opuesto.¹⁴

La sepsis altera la homeostasis entre los mecanismos pro y anticoagulante, escindiendo en varios puntos críticos de estos procesos; podemos mencionar algunos importantes: uno, la expresión del factor tisular que se incrementa en células endoteliales y macrófagos por las interleucinas antes

mencionadas, lo que provoca mayor producción de trombina a partir de su precursor, la protrombina, con lo cual se genera más fibrina del fibrinógeno; otro punto está en los niveles del inhibidor-1 del activador del plasminógeno, este se aumenta, lo que da por resultado una alterada producción de plasmina, con lo cual, fallan los mecanismos fibrinolíticos normales que conlleva a la fibrina a ser convertida en productos de degradación (FDP); también ocurre en sepsis y no menos importante que las anteriores alteraciones: disminución de la concentración de la anti coagulante y fibrinolítica proteína C, de la antitrombina III y del inhibidor del factor tisular/factor VIIa. Todos estos cambios dan como resultado una incrementada formación de coágulos de fibrina en los vasos sanguíneos pequeños con diezmos de anticoagulación y fibrinólisis (coagulopatía por consumo), lo que origina un déficit en la oxigenación tisular y daño celular, permitiendo que se empiece a manifestar daño orgánico múltiple.¹⁵

Mecanismo de falla orgánica múltiple

Este círculo vicioso de inflamación/coagulación propicia insuficiencia cardiovascular, falla orgánica múltiple y en un porcentaje considerable de casos, la defunción, siendo en la actualidad la primera causa de muerte en la unidad de cuidados intensivos no coronarios.

Típicamente, los pacientes primero presentan daño en un órgano y si la enfermedad permanece descontrolada, esto se puede extender a otros. En pacientes con falla de cuatro o cinco órganos, la mortalidad es mayor del 90%, esto independiente del tratamiento. Los factores determinantes de la falla en múltiples órganos son la hipoperfusión tisular y la hipoxia. El infiltrado tisular, principalmente por neutrófilos, promovido por otra citocina proinflamatoria, la interleucina 8 que favorece el daño tisular por la liberación de enzimas

Tabla 2. Biomarcadores utilizados para el manejo clínico de la sepsis

| Grupo | Biomarcador |
|---|--|
| Proteínas (reactantes) de fase aguda | Proteína C reactiva, Procalcitonina, proteína de unión a lipopolisacáridos, pentraxinas |
| Citocinas/quimiocinas | IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, TNF- α , MIF, HMGB1. |
| Proteínas de la coagulación y del complemento | Antitrombina III, proteína C, proteína S, TP/INR, TTP, TT, Dímeros D, Fibrinógeno, Inhibidor del activador del plasminógeno, Trombomodulina, PF, proteínas del complemento: 3, 4, 5-9. |
| Receptores de superficie celular, solubles y otros marcadores | TREM-1, suPAR, CD10, CD11b, CD11c, CD18, CD25, CD64 (index), CD48, HLA-DR, C5aR, ADM, receptores tipo Toll-2 y 4, óxido nítrico, lactato, angiopoyetina 1 y 2, VSG. |

IL: Interleucina 1 β , 4, 6, 8, 10, 12, 15, 18. TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral alfa. Factor Inhibidor de macrófagos: MIF. HMGB1: Proteína B1 del grupo de alta movilidad. TP: Tiempo de Protrombina. INR: Índice internacional normalizado. TTP: Tiempo de Tromboplastina Parcial. TT: Tiempo de Trombina. FP: Factor Plaquetario. TREM-1: Activador del receptor expresado en células mieloides-1. suPAR: receptor soluble activador del plasminógeno tipo urokinasa. CD: Grupo de Diferenciación. C5aR: Receptor para el complemento 5 activado. ADM: Pro-Adrenomedulina. VSG: Velocidad de Eritrosedimentación Globular.

factores determinantes de la falla en múltiples órganos son la hipoperfusión tisular, la hipoxia y el infiltrado tisular, este último dado principalmente por neutrófilos estimulados por la interleucina 8, que favorece el daño tisular por la liberación de enzimas lisosomales y radicales libres derivados del superóxido.¹⁶

El TNF- α y otras citocinas, incrementan la expresión de la sintetasa inducible de óxido nítrico (iNOS). La incrementada producción de óxido nítrico causa vasodilatación y pérdida a nivel capilar que contribuye a depresión cardíaca, insuficiencia que también puede ocurrir a nivel del miocardio como efecto directo del TNF- α .

Además de la hipoxia, las células pueden estar disóxicas, es decir con incapacidad de utilizar el oxígeno disponible, esto se ha observado en los miocitos de pacientes sometidos a biopsia, en donde se encontró evidencia de una alterada respiración mitocondrial, este es otro efecto atribuible al exceso de óxido nítrico.¹⁷

Referencias bibliográficas

- Hawiger J, Veach R.A. and Zienkiewicz J. New paradigms in sepsis: from prevention to protection of failing microcirculation. *J Thrombosis Haemostasis*. 2015;13:1743-1756.
- Wang H and Ma S. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Emerg Med*. 2008;26:711-715.
- Dewar DC and Balogh ZJ. The epidemiology of multiple-organ failure: a definition controversy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:248-249.
- World Health Organization. Repositorio Institucional para Compartir Información. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/82218/1/9789243564586_spa.pdf.
- Martin-Ramírez JF, Domínguez-Borgua A and Vázquez-Flores D. Sepsis. *Med. Int. Mex*. 2014;30:159-75.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20:864-74.
- Mayr FB, Yende S and Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014;5:1,4-11.
- Derek C. Angus, and Tom van der Poll. Severe Sepsis

Cuando la vasodilatación se generaliza y la hipoperfusión es masiva, el paciente presentará un estado de choque séptico aun cuando esté sometido a un adecuado esquema de rehidratación.¹⁷

Biomarcadores en el manejo clínico

En la siguiente sección discutiremos algunos de los más comunes biomarcadores propuestos para el diagnóstico de sepsis. Es importante señalar que es posible una evaluación adecuada de utilidad clínica solo si los ensayos que se utilizan en este contexto para la medición de biomarcadores proporcionan resultados fiables y reproducibles.¹⁸

Los diferentes biomarcadores utilizados en la actualidad, se pueden clasificar en cuatro grandes grupos como se muestra en la tabla 2.^{19,20} Más de 170 biomarcadores han sido evaluados para utilizarlos en sepsis; ninguno tiene la suficiente especificidad y sensibilidad para ser rutinariamente empleado en la práctica clínica, por lo que la combinación de ellos refleja distintos aspectos de la respuesta del hospedero y ayuda a sobreverter las limitaciones de una sola biomolécula, por lo que es conveniente el empleo de al menos cinco o seis de ellos para un mejor manejo diagnóstico, pronóstico y tratamiento médico.²¹

Conclusiones

La sepsis representa uno de los problemas más antiguos y apremiantes en la medicina. Con los avances en cuidados intensivos, el aumento de la conciencia y difusión de guías basadas en evidencia, se han tenido grandes avances en la práctica médica en la reducción del riesgo de muerte inminente asociado con sepsis.

Un diagnóstico de sepsis temprano incrementa las posibilidades de vida en los pacientes. El uso de guías puede ayudar al abordaje, pero la evaluación clínica sigue siendo de mayor importancia, no se debe olvidar que cada caso tiene un comportamiento, tratamiento y pronóstico diferente, por lo que es necesario no descuidar algún signo o síntoma.

La compleja respuesta contra la sepsis y la necesidad de distinguirla de una condición inflamatoria, exhortan el diseño de paneles que incluyan varios de los biomarcadores existentes para mejorar la efectividad en el manejo del paciente. Aunque las proteínas de fase aguda son las más requeridas en la actualidad, es conveniente incluir otros de los mencionados, que permita evaluar de manera más integral al paciente.

Conflicto de interés

Los autores manifiestan no tener conflicto de interés.

- and Septic Shock. *NEJM*. 2013;369:840-51.
9. Kaukonen J, Bailey M, Pilcher D, Cooper J and Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1629-38.
 10. Mayr FB, Yende S, and Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):4-11.
 11. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(6):701-706.
 12. Pawlinski N and Mackman N. Cellular Sources of Tissue Factor in Endotoxemia and Sepsis. *Thromb Res*. 2010;125 S1:S70-S73.
 13. Garrean S, Gao XP, Brovkovich V, Shimizu J, Zhao YY, Vogel SM, Malik AB. Caveolin-1 regulates NF-kappaB activation and lung inflammatory response to sepsis induced by lipopolysaccharide. *J Immunol*. 2006;177(7):4853-60.
 14. Qureshi K and Rajah A. Septic Shock: Clinical Microbiology Reviews. *BJMP*. 2008;1(2):7-12.
 15. Hotchkiss RS, Monneret G and Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(12):862-74.
 16. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ; ACCP/SCCM. Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992. *Chest*. 2009;136(5):e28.
 17. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013;50(1):23-36.
 18. Mouncey P, Tiffany M, Osborn & et al. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *N Engl J Med*. 2015; 372:1301-1311.
 19. Briceño I. Sepsis: Tratamiento. *MEDICRIT*. 2006;3(1):1-13.
 20. Pierrakos CH and Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care*. 2010;14:R15.
 21. Konrad Reinhart, a Michael Bauer, a,b Niels C. Riedemann, a and Christiane S. Hartog a New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers. *Clinical Microbiology Reviews*. 2012;25(4):609-63.