

**Asociación entre la Mortalidad y las Metaloproteinasas y sus inhibidores  
en pacientes sépticos.**

**Marelbi Stella Sanabria Reyes  
Ricardo Giovanni Puerto Chaparro**

**Protocolo de trabajo de grado presentado como requisito para optar por el  
título de Especialista en Medicina Critica del Adulto**

**Universidad Autónoma de Bucaramanga  
Facultad de Salud- Escuela de Medicina  
Departamento de Medicina  
Especialización en Medicina Critica del Adulto  
Bucaramanga  
2017**

**Asociación entre la Mortalidad y las Metaloproteinasas y sus inhibidores en  
pacientes sépticos.**

**Marelbi Stella Sanabria Reyes  
Ricardo Giovanni Puerto Chaparro**

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar por el título de  
Especialista en Medicina Critica del Adulto**

**Dr. Diego Torres Dueñas  
MD., MSc., PhD. Farmacología  
Post Doctorado en Inmuno-Farmacología**

**Dr. Francisco Fernando Naranjo Junoy.  
Especialista en Medicina Interna.  
Subespecialista en Neumología y Medicina Crítica del adulto  
Coordinador Programa Medicina Crítica y Cuidado intensivo del adulto  
UNAB, Coordinador UCIs FOSCAL**

**Dr. Héctor Julio Meléndez Flores  
Magister en Epidemiología Clínica, UIS. Especialista en Anestesiología y  
Reanimación UIS. Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo del  
Adulto, Universidad Militar Nueva Granada. Especialista en Docencia  
Universitaria, UIS.  
Coordinador UCI FOSCAL Internacional.**

**Universidad Autónoma de Bucaramanga  
Facultad de Salud- Escuela de Medicina  
Departamento de Medicina  
Especialización en Medicina Critica del Adulto  
Bucaramanga  
2017**

## Tabla de contenido

INTRODUCCION .....	10
1. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACION DEL PROBLEMA .....	11
2. PREGUNTA DE INVESTIGACION .....	14
3. MARCO TEÓRICO.....	15
3.1 DEFINICION DE SEPSIS .....	15
3.2 EPIDEMIOLOGÍA .....	17
3.3 CLASIFICACIÓN Y ESCALAS DE SEVERIDAD.....	18
3.4 FISIOPATOLOGÍA: INMUNOPATOGENESIS .....	20
3.5 METALOPROTEINASAS.....	21
3.6 DISFUNCIÓN CARDIOVASCULAR, DMF FMO .....	23
4. ESTADO DEL ARTE.....	24
5.1 OBJETIVOS .....	25
5.1 Objetivo general .....	25
5.2 Objetivos específicos .....	26
6. DISEÑO METODOLOGICO.....	27
6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO .....	27
6.2 POBLACION.....	27
6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	27
6.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	27
6.5 MUESTREO .....	27
6.6 VARIABLES .....	28
6.7 PROCEDIMIENTOS PARA RECOLECCION DE INFORMACION.....	30
6.8 PROCESAMIENTO DE LOS DATOS .....	30
7. ANALISIS ESTADISTICO DE LAS VARIABLES .....	31
7.1 ANALISIS UNIVARIADO .....	31
7.2 ANALISIS BIVARIADO .....	32
8. CONSIDERACIONES ETICAS .....	32
9. RESULTADOS.....	34

9.1 CONSTRUCCION DE LA COHORTE .....	34
9.2 ANALISIS UNIVARIADO .....	34
9.3 ANALISIS BIVARIADO .....	37
9.4 REGRESION LOGISTICA BIVARIADA.....	37
9.5 REGRESION LOGISTICA MULTIVARIADA .....	38
9.6 EVALUACION DEL DESEMPEÑO.....	39
9.7 OBSERVACIONES INFLUYENTES .....	40
10. DISCUSION .....	40
11. CONCLUSIONES .....	44
12. BIBLIOGRAFIA .....	45

## ÍNDICE DE TABLAS

No se encuentran elementos de tabla de ilustraciones.

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Distribución de la edad.....	36
<b>Figura 2.</b> Curva ROC modelo final .....	39
<b>Figura 3.</b> Observaciones influyentes (leverage).....	40

**inhibidores en pacientes sépticos.**

**Investigadores principales:**

Marelbi Stella Sanabria Reyes Especialista en Anestesiología y Reanimación.  
Residente de Medicina Crítica del Adulto

Ricardo Giovanni Puerto Chaparro. Especialista en Medicina Interna.  
Subespecialista en Nefrología... Residente de Medicina Crítica del Adulto

**Director de tesis:**

Diego Torres Dueñas .MD., MSc., PhD. Farmacología .Post Doctorado en  
Inmuno-Farmacología

**Codirector de tesis:**

Francisco Fernando Naranjo Junoy. Especialista en Medicina Interna.  
Subespecialista en Neumología y Medicina Crítica del adulto

**Asesor Epidemiológico:**

Héctor Julio Meléndez Flórez. Especialista en Anestesiología y Reanimación.  
Msc. en Epidemiología y Subespecialista en Medicina Crítica del adulto

**Entidad:** Universidad Autónoma de Bucaramanga

**Representante legal:** C.C:

**Dirección:** Avenida 42 No. 46-29 Campus el Jardín

**Teléfono:** Fax:

**Nit:** E-mail:

**Ciudad:** Bucaramanga **Departamento:** Santander

**Sede de la entidad:** Avenida 42 No. 46-29 Campus el Jardín

**Tipo de entidad:**

Universidad Pública: Universidad Privada: X Entidad Pública:

ONG:

Centro de Investigación Privado: Instituto de Investigación Público:

Empresa:

Centro Empresarial o Gremio de la Producción:

**Tipo de contribuyente:** Entidad de Derecho Público: Entidad de Economía

Mixta: X

Entidad Industrial y Comercial del Estado

**Lugar de Ejecución del Proyecto:**

Fundación Oftalmológica de Santander Clínica Carlos Ardilla Lulle – FOSCAL-  
Clínica Chicamocha – Hospital Universitario de Santander HUS- Fundación  
Cardiovascular (FCV)

**Ciudad:** Bucaramanga - Floridablanca **Departamento:** Santander

**Duración del proyecto:** 03 meses

**Tipo de Proyecto:**

Investigación Básica:    Investigación Aplicada: **X**    Desarrollo Tecnológico o Experimental:

**Tipo de Financiación Solicitada:** ninguna

**Descriptores / Palabras claves:****Programa Nacional de Ciencia y Tecnología sugerido:**

Ciencia y Tecnología de la salud: **X**    Ciencias Básicas:    Ciencia y Tecnología del Mar:

Estudios Científicos de la Educación:    Biotecnología:    Ciencias Sociales y Humanas:

Ciencias del Medio Ambiente y Hábitat:

Ciencia y Tecnologías Agropecuarias:    Desarrollo Tecnológico Industrial y Calidad:

Investigaciones en Energía y Minería:    Electrónica, Telecomunicaciones e Informática:

## RESUMEN

**Título:** Asociación entre la Mortalidad y las Metaloproteinasas y sus inhibidores en pacientes sépticos.

**Autores:** Torres Diego, Naranjo Francisco, Meléndez Héctor, Sanabria Marelbi,  
Puerto Ricardo

**Palabras claves:** sepsis, Metaloproteinasas (MMPs), Inhibidores tisulares de Metaloproteinasas (TIMPs)

**Introducción:** la sepsis es un problema de salud pública que permanece con una alta incidencia y morbimortalidad, El uso de biomarcadores puede mejorar el diagnóstico e inicio de terapia tempranos y por lo tanto influir en el desenlace de morbilidad y mortalidad. En las últimas dos décadas, las Metaloproteinasas de matriz extracelular (MMPs) y sus inhibidores tisulares (TIMPs) han sido involucrados en diversas enfermedades de carácter inflamatorio, se perfilan como importantes biomarcadores para establecer el pronóstico del curso y desenlace de pacientes con sepsis o choque séptico. No obstante, es necesario aclarar controversias de su valor predictivo en este escenario.

**Objetivo General:** Establecer la asociación entre las MMPs, los TIMPs y la mortalidad en pacientes sépticos.

**Metodología:** se realizó un estudio de cohorte prospectivo de pacientes mayores de 18 años, captados en los proyectos G-SEPSIS Y MMACDyS en un grupo de pacientes hospitalizados en el servicio de urgencias y Unidades de Cuidados Intensivos adultos de 4 clínicas del área metropolitana de Bucaramanga, con diagnóstico de sepsis de acuerdo a la definición del tercer Consenso Internacional para sepsis y choque séptico (SEPSIS-3) de JAMA 2016. Se realizó análisis descriptivo, bivariado, capacidad discriminativa (curvas ROC) y modelo logístico multivariado.

**Resultados:** de 289 pacientes con edades entre los 18 y 92 años, la incidencia de muerte fue de 28.4/100.000. En el análisis bivariado las concentraciones plasmáticas de TIMPs y MMP2 fueron mayores en los que fallecieron, en tanto que las de la MMP9 fueron mayores en los sobrevivientes. Los índices MMP/TIMPS, las actividades y las actividades ajustadas por concentración no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que fallecieron y los sobrevivientes. En el modelo multivariado se encontró que los factores asociados a la mortalidad a 30 días eran el choque séptico, la edad, el BUN y el puntaje de Charlson.

**Conclusión:** los factores encontrados que se asocian a la mortalidad a 30 días fueron el choque séptico, la edad, el BUN y el puntaje de Charlson. No se encontró asociación estadísticamente significativa para los índices MMP/TIMPS, las actividades de MMPs, y TIMPs y las actividades ajustadas por concentración y mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico.

**Asociación entre la Mortalidad y las Metaloproteinasas y sus inhibidores tisulares en pacientes sépticos**

## **INTRODUCCION**

La sepsis es definida como “la disfunción de órganos que atentan contra la vida y es causada por una respuesta inadecuada del organismo frente a la infección” (1) siendo responsable de cerca del 10 % de todas las admisiones en las Unidades de Terapia Intensiva en los Estados Unidos. La disfunción o falla múltiple de órganos (DMO, FMO, respectivamente) incluyendo la disfunción cardiovascular, DCV, son la principal causa de mortalidad de este síndrome (2).

Diversos mediadores inflamatorios han aparecido como responsables, por lo menos en parte, de la, DCV, DMO y la FMO, entre otros, interleukinas, citokinas, radicales libres de oxígeno y nitrógeno (3). En los últimos años, las metaloproteinasas de matriz extracelular (MMPs, del inglés matriz Metalloproteinases,) y sus inhibidores tisulares endógenos (TIMPs), del inglés Tissue Inhibitor Metalloproteinases), han sido involucrados en diversas enfermedades de carácter inflamatorio (4). El incremento en la actividad de las MMPs e inhibiciones de las acciones de sus reguladores endógenos (TIMPs) ya fueron demostrados ampliamente durante la isquemia e infarto del miocardio y en la cardiomiopatía dilatada (5). Además, se ha observado que participan en la DMO en modelos inflamatorios no sépticos (6). Durante la sepsis (en modelos experimentales animales), la expresión y actividad de las MMPs se encuentran aumentadas, los neutrófilos activados liberan y activan MMPs, las cuales, se encuentran asociadas con lesión tisular pulmonar, y su inhibición disminuye la mortalidad (7). En pacientes sépticos se ha encontrado evidencia que señala a las MMP9 como biomarcadores de mortalidad, aunque hay estudios que no han demostrado este potencial biomarcador (8). Por otro lado, no se ha establecido aún con claridad la relación (positiva o negativa) de las concentraciones plasmáticas de estos biomarcadores con desenlaces tipo mortalidad (9). Adicionalmente la mayoría de estudios solo han determinado las concentraciones

plasmáticas de las MMPs, más la relación entre la actividad de las MMPs y la mortalidad no ha sido adecuadamente estudiada. Por tanto, en este proyecto de investigación se pretende cuantificar las concentraciones plasmáticas de las MMPs, la actividad enzimática de las mismas y establecer la relación entre estas variables y la mortalidad en pacientes sépticos hospitalizados en UCI

## **1. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACION DEL PROBLEMA**

La sepsis ha sido definida en tres Consensos mundiales, el primero lo definió como una respuesta sistémica a la infección (10), posteriormente, en el segundo Consenso y Conferencia Internacional de Definiciones de Sepsis (11), afirmó que el diagnóstico de sepsis debería ser considerado si hay presencia de infección o sospecha de esta, simultáneamente con algunos marcadores de enfermedad general, inflamación, anormalidad hemodinámica, disfunción orgánica o falla de perfusión tisular. Finalmente, en el tercer y último Consenso y Conferencia Internacional se ha definido la sepsis como la disfunción de órganos que atentan contra la vida y es causada por una respuesta inadecuada del organismo frente a la infección(1).

En USA se presenta una mortalidad de 20 - 40 % en las unidades de cuidado crítico, siendo responsable por más de 200.000 muertes cada año y es una de las diez principales causas de muerte en los países desarrollados del mundo(12). Los estimados sugieren que la incidencia de sepsis severa (asociada a disfunción múltiple de órganos, DMO; disfunción cardiovascular, DCV moderada) y choque séptico (asociada a DMO, DCV severa), es de 300.000 y 750.000 casos cada año(2). En Colombia se ha encontrado que el 62% de los pacientes con sospecha de infección tenían al menos 1 criterio de sepsis grave, y de estos el 11% tenían disfunción cardiovascular (DCV); con una mortalidad del 22.3% y del 45.6%, respectivamente(13).

Es un hecho que durante la sepsis ocurre una elevada producción de mediadores inflamatorios, los cuales son responsables por la disfunción y/o falla de órganos (3). Estos mediadores generalmente inducen otros procesos finales de lesión tisular tales como, la producción de radicales libres (14) y la activación de otras vías enzimáticas. Esencialmente, durante un proceso infeccioso, receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) del tipo Toll Like Receptor (TLR) (3) y los complejos de receptores intracelulares unidos a dominios de oligomerización, NODs-LRR (15) son activados por patrones moleculares asociados a patógenos, PAMPs, (microorganismos o fragmentos de ellos), con el fin de organizar una respuesta de defensa que restrinja localmente la infección (16). Entre esos mediadores inflamatorios se encuentran las metaloproteinasas de matriz extracelular (Matriz extracelular Metalloproteinases, MMPs). Las MMPs y sus inhibidores tisulares endógenos (Tissue Inhibitor Metalloproteinases, TIMPs), mantienen en equilibrio la matriz extracelular y la estructura y función de diversos tejidos y órganos (4),(17). En los últimos años , crecientes evidencias experimentales sugieren un desequilibrio entre las MMPs y los TIMPs en diferentes modelos de patología cardiovascular (5) e inflamatoria.

Las evidencias en modelos animales experimentales de sepsis y endotoxemia, señalan a las MMPs como parte de esos procesos finales de lesión endotelial, vascular (18) y cardiaca (19) entre otras.

Las MMPs y los TIMPs, parecen ser prometedores Biomarcadores pronósticos en pacientes sépticos (20), no obstante no son claras las evidencias. En este sentido, fue observada una asociación entre la mortalidad y niveles elevados de MMP9 MMP2 y TIMP1 en pacientes sépticos (8). En contraste, Lorente et al., encontraron bajas concentraciones plasmáticas de MMP9 y más bajos los índices de MMP9/TIMP1 en los no sobrevivientes (21). Posteriormente, en un estudio con 192 pacientes con sepsis grave se observó asociación entre el índice TIMP1/MMP9 y la mortalidad (22). No obstante, Wang et al., 2014, en un estudio

de 360 pacientes de los cuales 180 tenían o sepsis grave o choque séptico, el índice MMP9/TIMP1 no evidenció un valor predictivo de mortalidad (9). Por tanto, es necesario realizar estudios adicionales que ayuden a definir el valor predictivo de mortalidad y otros desenlaces de estos tipos de biomarcadores. Además, la mayoría de los estudios solo han realizado cuantificaciones de las concentraciones plasmáticas de estos biomarcadores en pacientes sépticos. Este estudio, no obstante, realizara determinaciones de la **actividad enzimática** de las MMPs así como la cuantificación de las concentraciones plasmáticas de las mismas, lo que permitirá establecer asociaciones **entre estas dos variables y la mortalidad** de los pacientes de la cohorte de pacientes sépticos de los proyectos G-SEPSIS y MMACDYS (ver más adelante en metodología).

## **2. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Existe asociación entre las Metaloproteinasas de matriz, sus inhibidores tisulares y la Mortalidad en pacientes sépticos?

### **3. MARCO TEÓRICO**

#### **3.1 DEFINICION DE SEPSIS**

Las definiciones de sepsis y choque séptico, fueron centradas durante muchos años en la respuesta inflamatoria del huésped.

En la literatura encontramos que la sepsis ha sido definida en tres Consensos mundiales, el primero lo definió como una respuesta inflamatoria sistémica a la infección (10), posteriormente, en el segundo Consenso y Conferencia Internacional de Definiciones de Sepsis (11), afirmó que el diagnóstico de sepsis debería ser considerado si hay presencia de infección o sospecha de esta, simultáneamente con algunos marcadores de enfermedad general, inflamación, anormalidad hemodinámica, disfunción orgánica o falla de perfusión tisular.

En el Consenso Campaña sobreviviendo a la sepsis, se ratifica la definición de infección probable o documentada con manifestaciones sistémicas y se continua con el termino sepsis grave, para aquel cuadro de sepsis que induce disfunción de órganos o hipoperfusión tisular y choque séptico para el estado de choque con hipotensión o hiperlactatemia (23).

Debido a los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la sepsis, entendida hoy como una respuesta del huésped a la infección más amplia, que involucra no solo la activación de respuestas pro y anti-inflamatorias, sino también modificaciones en vías no inmunológicas ( cardiovascular, autonómica, neuronal, hormonal, energética, metabólica y de coagulación) ha llevado a revisar las definiciones

Es por esta razón que en el tercer y más reciente consenso Internacional se ha definido la sepsis como “la disfunción de órganos que atentan contra la vida y es causada por una respuesta inadecuada del organismo frente a la infección” (1).

Esta nueva definición comporta la búsqueda de una nueva herramienta clínica que sustituya a los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en la identificación de los pacientes con sepsis, ya que estos criterios no están presentes en todos los pacientes con infección, y no necesariamente reflejan una respuesta anómala por parte del huésped que condicione una amenaza para la supervivencia, y, por lo tanto, resultan inespecíficos.

Para la identificación de la disfunción orgánica, el grupo de trabajo SEPSIS-3 (1) recomienda emplear una variación de 2 ó más puntos en la escala SOFA (Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment), considerando una puntuación basal de 0 a menos que se conozca que el paciente tuviera una disfunción orgánica previamente a la aparición de la infección. Una puntuación de  $SOFA \geq 2$  refleja un riesgo de mortalidad global de aproximadamente un 10% en la población general.

Además, se desarrolla una nueva escala, denominada qSOFA (quick SOFA), que incluye exclusivamente criterios clínicos fáciles y rápidamente medibles al pie de la cama. Los criterios del qSOFA son: • Alteración del nivel de conciencia, definido como una puntuación en la escala de Glasgow  $\leq 13$  • Tensión arterial sistólica  $\leq 100$  mmHg • Frecuencia respiratoria  $\geq 22$  rpm Cuando al menos 2 de los 3 criterios están presentes presenta una validez predictiva similar al SOFA para la detección de aquellos pacientes con sospecha de infección y probabilidad de presentar una evolución desfavorable.

La medición del lactato no aumentó su validez predictiva, pero podría ayudar a identificar a los pacientes con un riesgo intermedio.

Por último, el grupo de trabajo SEPSIS-3, define choque séptico como aquella situación en la que las anomalías de la circulación, celulares y del metabolismo subyacentes son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad. Se identifica clínicamente por la necesidad de vasopresores para mantener una tensión arterial media  $\geq 65$  mmHg y por presentar un lactato sérico  $\geq 2$  mmol/l (18 mg/dl) en ausencia de hipovolemia. Esta situación refleja tasas de mortalidad superior al 40 %

El término sepsis severa, el cual fue referido a la sepsis que se asociaba a hipoperfusión tisular (lactato elevado, oliguria) o a disfunción de órganos (creatinina elevada, coagulopatía) ya no es más usado, puesto que las definiciones de sepsis y de choque séptico incluyen pacientes con evidencia de hipoperfusión tisular y disfunción orgánica.

### **3.2 EPIDEMIOLOGÍA**

La sepsis es un problema de salud pública (24) que permanece con una alta incidencia 437-270 /100.000 personas-año para sepsis y sepsis severa respectivamente (25) y morbimortalidad, En USA, la mortalidad es de 14 -27 % en las unidades de cuidado crítico, y del 17- 36% a nivel Hospitalario, siendo la tercera causa de muerte después del Infarto agudo del Miocardio y las Neoplasias (26) . La mortalidad en sepsis está asociada a DMO; disfunción múltiple de órganos y /o choque (2) . Los estimados sugieren que la incidencia de sepsis (asociada a disfunción múltiple de órganos, DMO; disfunción cardiovascular, DCV moderada) y choque séptico (asociada a DMO, DCV severa), es elevada entre 300.000 y 750.000 casos cada año (2). En Colombia se ha encontrado que el 62% de los pacientes con sospecha de infección tenían al menos 1 criterio de sepsis grave, y de estos el 11% tenían disfunción cardiovascular (DCV); con una mortalidad del 22.3% y del 45.6%, respectivamente (13) en otro estudio realizado

por Dueñas y col, se encontró una mortalidad 45% para choque séptico y 23% para sepsis severa (27).

### **3.3 CLASIFICACIÓN Y ESCALAS DE SEVERIDAD**

En todos los estudios ha sido fundamental establecer la presencia de sepsis y su severidad para la evaluación de los pacientes y de esta manera enfocar rápida y lo más precozmente posible un enfoque terapéutico adecuado.

En la clasificación de los pacientes se han utilizado y validado varias escalas, una de las más conocidas y utilizadas es la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) que fue inicialmente diseñada para evaluar secuencialmente la severidad de la disfunción de órganos en pacientes críticamente enfermos de sepsis. El SOFA original fue derivado de una cohorte de 1449 pacientes admitidos en 40 UCIs en 16 países (28) su principal utilidad es describir la secuencia de complicaciones en los pacientes críticamente enfermos. Aunque cualquier evaluación de la morbilidad se relaciona con la mortalidad; es claro que no está diseñado para este fin, solo aplica para la evaluación de falla de órganos. A su vez, el puntaje SOFA individualiza la función de cada órgano obteniendo indicadores diarios de su función (28)

Además de la clasificación inicial, los estudios de validación de estas escalas han evaluado la capacidad de discriminación del puntaje al ingreso con el desenlace final de los pacientes luego de la admisión a la unidad de cuidado crítico. Por ejemplo, el puntaje SOFA ha sido evaluado con este fin y se ha encontrado que al tomar en cuenta el puntaje total el área bajo la curva ROC fue de 0.68 p (0.001), modesta comparada con el área obtenida al tercer día 0.86 p (<0.001). Los puntajes por órganos también se relacionaron con la sobrevida al tercer día, (cardiovascular, neurológica, respiratoria, coagulación, renal y hepática) con áreas bajo la curva ROC de 0.8, 0.81, 0.66, 0.62. Excepto

la hepática cuya área no tuvo relación alguna con la supervivencia al primer o tercer día de ingreso a cuidado crítico, área bajo la curva 0.54 p(0.46) (29)

El qSOFA fue introducido en febrero del 2016, en el tercer consenso de definición SEPSIS-3 como evaluación inicial para predecir pobres resultados en pacientes infectados (1) Incluye 3 parámetros: Alteración del estado mental, FR>22 y PAS <= 100. Es interpretado de esta manera: con un criterio, no tiene riesgo alto de sepsis, se debe continuar monitoria y aplicaciones posteriores del score, con 2 o más criterios, tiene alto riesgo, se debe evaluar disfunción orgánica con laboratorios incluyendo lactato y realizar score completo de SOFA.

Se han utilizado otras escalas para tratar de medir la severidad de la enfermedad y predecir resultados, típicamente mortalidad y estancia hospitalaria.

APACHE (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation): es extensamente utilizado en USA, existen 4 versiones, requiere el ingreso de un gran número de variables clínicas de donde el score de severidad es derivado mediante un análisis computarizado usando una ecuación de regresión logística. El APACHE II, incluye doce variables fisiológicas y dos de enfermedad relacionada, se da una puntuación por parámetros fisiológicos, edad y por enfermedad crónica. La mortalidad predicha desde menor a mayor puntuación oscila entre un 4 y 85% respectivamente. (30)

El índice de Comorbilidad de Charlson, define diversas condiciones clínicas que predicen mortalidad al año, depende de la edad en que se evalúa y de las comorbilidades, fue descrito en 1987, consta de 19 comorbilidades. Es interpretado de esta manera: ausencia de comorbilidad 0-1 punto, comorbilidad baja 2 puntos y comorbilidad alta > 3 puntos (30).

SAPS el ( Simplified Acate Physiologic Score), 3 versiones, score de severidad utilizando variables dentro de las primeras horas de admisión a UCI, el número de variables es más pequeño que en el score APACHE. Un estudio de validación en Italia encontró que El SAP3 sobre predice mortalidad (30).

MPMo (Mortality Prediction Model) tiene 3 versiones, la mayoría de variables son también dicotómicas (30).

### **3.4 FISIOPATOLOGÍA: INMUNOPATOGENESIS**

Son diversos los mecanismos que un organismo posee para resistir los ataques de microorganismos: las uniones epiteliales estrechas, las defensinas (31), la cascada del complemento (32), la IgM natural (33), y los neutrófilos (34), entre otros. Esencialmente, durante un proceso infeccioso receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) del tipo Toll Like Receptor (TLR) (3), y los complejos de receptores intracelulares unidos a dominios de oligomerización, NODs-LRR (35) son activados por patrones moleculares asociados a patógenos, PAMPs, (microorganismos o fragmentos de ellos), con el fin de organizar una respuesta de defensa que restrinja localmente la infección (16). En el caso específico del lipopolisacárido (LPS), componente de la pared celular de las bacterias Gram negativas, se forma un complejo con la proteína que une al LPS (LBP) y este complejo se une al receptor de superficie celular CD14 que interactúa con los TLR4.

Esta interacción resulta en respuestas celulares mediadas por el factor NFkB que inducen la síntesis de mediadores inflamatorios; de forma semejante a como sucede con el ácido lipoteicoico, componente de las bacterias Gram positivas (3). Lo anterior resulta en la producción de mediadores inflamatorios como el TNFalfa, IL-1, IL-6, IL- 12 e IL-8, inducción de la sintasa del óxido nítrico iNOS (Jiménez et al., 2005). Durante la sepsis, a pesar de esta respuesta inflamatoria elevada, no es

posible controlar el proceso infeccioso, y en cambio, esta conlleva a múltiples eventos fisiopatológicos deletéreos e inclusive a muerte (36), o apoptosis (37) de una variedad de células y tejidos del organismo. De esta forma, la sepsis resulta de la inhabilidad del organismo para evitar la diseminación bacteriana y la respuesta inflamatoria sistémica secundaria (38), que conlleva a DCV, DMO.

### **3.5 METALOPROTEINASAS**

la sepsis y el choque séptico, permanecen como una de las mayores causas de mortalidad en UCI, que puede llegar hasta a un 80% cuando se comprometen o disfuncionan 4 órganos (39).

El uso de biomarcadores puede mejorar el diagnóstico e inicio de terapia tempranos y por lo tanto influir en el desenlace de morbilidad y mortalidad.

En las últimas dos décadas, las Metaloproteinasas de matriz extracelular (MMPs) han sido involucradas en diversas enfermedades de carácter inflamatorio.

Las metaloproteinas y sus inhibidores prometen ser una nueva clase de biomarcadores para el pronóstico y severidad de la sepsis. (20).

La matrix de metaloproteinasas (MMPs) son una familia de metalo endopeptidasas que contienen zinc, las cuales son capaces de escindir componentes de matriz extracelular (MEC) (4); (17). Son clasificadas en sus substratos gelatinasas (MMP-2 y MMP-9) colagenasas (MMP-1, MMP-8 y MMP-13), elastasas (MMP-7 y MMP-12) y tipo membrana (MMPs).(21) Esas proteasas son secretadas en la forma de pro-enzimas y su activación requiere la escisión proteolítica en la porción amino terminal (40). En condiciones fisiológicas, la actividad tisular de las MMPs presenta regulación pre-transcripcional, transcripcional y por inhibidores tisulares endógenos de metaloproteinasas (TIMPs) (41).

De hecho, la expresión y actividad de las MMPs se encuentran aumentadas durante la sepsis. Estos inhibidores tisulares de la matrix de metaloproteinasas (TIMP-1, TIMP-2) son un grupo de proteínas que regulan la actividad de las MMPs. Estudios recientes sugieren que adicionalmente tienen un rol en la degradación de proteínas y remodelación tisular, crecimiento tumoral, aterosclerosis e hiporreactividad a los vasoconstrictores.

La importancia pronostica de estas enzimas ha sido demostrado en diferentes enfermedades como la arterioesclerosis, linfomas, gran quemado, fibrosis.(6) En este contexto, fue observado que neutrófilos activados liberan y activan proteasas y MMPs, las cuales, están asociadas a lesión tisular en cuadros de endotoxemia (7). En ratas pre-tratadas con inhibidores de MMPs y sometidos a sepsis polimicrobiana (CLP) fue observada una disminución de la mortalidad y de la lesión hepática (42). Se observó inclusive, una resistencia al choque endotóxico en animales deficientes para MMP-9 (17).

Adicionalmente, la participación de las MMPs en la fisiopatología de la sepsis ha sido sugerida por varios estudios que describen un aumento de la expresión de las MMP-2 y MMP-9 en el pulmón después de la CLP, con una gran correlación entre el aumento de la actividad de las MMPs y la mortalidad de los animales (43). De la misma forma, fue observada significativa lesión pulmonar aguda relacionada al incremento de la actividad de la MMP-9, en animales neutropénicos sometidos a CLP, destacando la importancia de la activación de la MMP-9 en este proceso (44). Se observó también que los niveles de inhibidores tisulares endógenos (TIMPs) de la MMP-9 en el plasma pueden ser indicadores de gravedad y pronóstico en el choque séptico en humanos (45).

La MMP-9 es derivada del macrófago en inflamación, mientras que la mayoría de las MMP-2 son de origen mesenquimal. (Longo J Clin Invest 2002) en condiciones de infección grave, las MMPs, promueven la extravasación y migración de

leucocitos por proteólisis de la membrana basal y por modulación de la respuesta inflamatoria. La MMP-2 está implicada en varios aspectos de inflamación incluyendo remodelación y tisular. La MMP-9 es secretada por los neutrófilos en respuesta a la endotoxina, FNT e IL-8.

El TIMP-1 puede activar granulocitos humanos normales y protegerlos de la apoptosis durante la inflamación. Varios estudios han investigado los niveles de MMPs y TIMPs y su valor pronostico en mortalidad en sepsis severa pero su alteración durante la terapia permanece desconocida (8)(20)

### **3.6 DISFUNCIÓN CARDIOVASCULAR, DMF FMO**

La disfunción multiorganica, es definida por la conferencia de consenso SCCM/ESICM 2016, como un incremento de 2 o más puntos en la escala SOFA. Este síndrome hace referencia a la disfunción orgánica progresiva en pacientes críticamente enfermos, cuya homeostasis no puede ser mantenida sin intervención, se encuentra en el espectro de severidad tanto de condiciones infecciosas (sepsis , choque séptico) como no infecciosas ( pancreatitis, SRIS), se describe como síndrome clínico caracterizado por la disfunción de 2 o más órganos o sistemas de órganos que inducen

Desde un Editorial clásico de 1975 por Baue, el concepto de múltiple, progresiva y falla sistémica secuencial fue formulada sobre la base de un nuevo síndrome clínico, diferentes términos han sido propuestos, (falla orgánica múltiple, falla orgánica multisistemica, falla sistémica de múltiples órganos)

#### 4. ESTADO DEL ARTE

La sepsis es un complejo multisistémico y variable proceso clínico producido por microorganismos patógenos que causan una respuesta deletérea en el huésped.

(1) En los USA, la incidencia de sepsis severa se estima en 300 casos por 100.000 personas. (2). Se han realizado numerosas investigaciones, que se enfocan en la búsqueda de biomarcadores que permitan el diagnóstico temprano de sepsis, que puedan mejorar su curso y por lo tanto disminuyan su alta morbi-mortalidad. En este sentido, se han usado una gran variedad de ellos, entre los cuales encontramos: interleukinas, citokinas, proteína c reactiva, procalcitonina, lipoproteína de la unión, factores de coagulación, péptido natriuretico auricular y péptido natriuretico cerebral entre otros (3)

La matrix de metaloproteinasas (MMPs) son proteinasas que participan en la degradación de la Matrix Extracelular (ECM) (4). La actividad de las MMPs es regulada en el nivel de transcripción y activación de precursores zimógenos

(5). Los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMPs) son inhibidores específicos de MMPs y participan en el control local de actividades tisulares. El balance de la Matrix extracelular depende grandemente de la interacción entre MMPs y TIMPs. Han sido descritas en diferentes procesos tales como síndrome coronario, enfermedad vascular, falla cardiaca e inmunopatogenesis entre otros.

La MMPs y sus inhibidores TIMPs podrían ser promisorios biomarcadores para establecer pronóstico y mortalidad en sepsis.(20) Específicamente Hoffman et al., observaron una asociación entre mortalidad y niveles elevados de MMP9, TIMP2, TIMP1 en pacientes sépticos (8). También encontraron niveles significativamente elevados de TIMP1 en no sobrevivientes comparado con los sobrevivientes. Sin embargo no se encontró la misma relación entre los niveles de MMP9. Ellos establecieron para el TIMP1 un valor sérico de corte de 3200ng/ml, el cual fue asociado con 4.5 veces más riesgo de mortalidad (8) Lorente et al., encontraron niveles bajos de MMP9 y MMP9/TIMP1 en pacientes sépticos no sobrevivientes. Encontraron un valor de corte de la concentración plasmática de TIMP1 de

531ng/ml (21) el cual fue considerablemente más bajo que el descrito por Hoffmann et al., en el 2006 (8). Recientemente un estudio con 192 pacientes con sepsis severa se observó una asociación entre el índice MMP9/TIMP1 con mortalidad a 30 días. (22). Sin embargo, Wang et al., 2014 en un estudio de 360 pacientes (180sepsis, 90 sepsis severa y 90 choque séptico) no encontró valor predictivo del índice MMP9/TIMP1, solo encontraron un valor predictivo de mortalidad con niveles significativamente elevados de TIMP1 (9).

Bajo estas consideraciones y hallazgos se hace necesario clarificar la relación entre la MMPs y sus inhibidores tisulares TIMPs y la mortalidad por sepsis, haciéndose recomendable realizar estudios que puedan hallar asociación entre estos biomarcadores y las escalas de severidad de enfermedad como APACHE y SOFA.

Por esta razón, nosotros hicimos un análisis multivariado, que incluye MMPs, sus inhibidores tisulares (TIMPs), el índice de actividad MMPs/ [MMPs] p, con otros variables bioquímicas, clínicas, epidemiológicas y escalas de severidad, en un grupo de pacientes con 289 participantes, con el fin de determinar el rol biológico y el significado de estos biomarcadores inflamatorios y su relación con la severidad y mortalidad de los pacientes con sepsis

## **5.1 OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo general**

- Establecer la asociación entre las MMPs, los TIMPs y la mortalidad en pacientes sépticos.

## **5.2 Objetivos específicos**

- Describir las variables sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes sépticos.
- Cuantificar la actividad enzimática y concentraciones plasmáticas de las MMPs de los pacientes sépticos
- Cuantificar las concentraciones plasmáticas de los TIMPs de los pacientes sépticos
- Determinar el índice de actividad enzimática y concentraciones plasmáticas (MMPs-act/MMPs-[plasmáticas]) de las MMPs de los pacientes sépticos
- Determinar el índice de concentraciones plasmáticas de MMPs y sus inhibidores tisulares endógenos (MMPs/TIMPs) de los pacientes sépticos

## **6. DISEÑO METODOLOGICO**

### **6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

El presente es un estudio de cohorte anidada con análisis secundario de datos del estudio original denominado: Genetic, Serologic and Echocardiographic Prognosis Score In Sepsis G-SEPSIS y Matrix Metalloproteinases Activity and Cardiovascular Dysfunction in Sepsis – MMACDyS.

### **6.2 POBLACION**

Pacientes con sepsis o choque séptico que se encuentran en la base de datos captados en los estudios G-SEPSIS y MMADCDyS en 4 instituciones del área metropolitana de Bucaramanga: Fundación Oftalmológica de Santander / Clínica Carlos Ardila Lülle (FOSCAL), Hospital Universitario de Santander (HUS), Clínica Chicamocha y Fundación Cardiovascular durante el periodo 2008 a 2013

### **6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes que cumplan con los criterios de sepsis y choque séptico de acuerdo a la Definición de sepsis del tercer consenso Internacional de Definiciones para sepsis y choque séptico (Sepsis -3) JAMA., 2016

### **6.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

El presente estudio no tiene criterios de exclusión

### **6.5 MUESTREO**

En el estudio original se realizó un muestreo no probabilístico, en el presente estudio se incluirán todos los pacientes de la base datos que cumplan con la definición de población y criterios de inclusión.

## 6.6 VARIABLES

Variable	Definición clasificación	Tipo de variable	Función variable
Edad	Número de años cumplidos desde el momento del nacimiento del participante	Cuantitativa de razón discreta	independiente
Sexo	Características morfo fisiológicas sexuales primarias presentes al momento del nacimiento	Cualitativa nominal dicotómica	Independiente
PCR	Concentración plasmática de proteína C reactiva en mg/L	Cuantitativa de razón continua	Independiente
proBNP	Concentración plasmática de péptido natriuretico tipo B en g/mL	Cuantitativa de razón continua	Independiente
procalcitonina	Concentración plasmática de procalcitonina en ng/mL	Cuantitativa de razón continua	Independiente
Troponinal	Concentración plasmática de troponina I en ng/mL	Cuantitativa de razón continua	Independiente
Creatinina	Concentración plasmática de creatinina en mg/dL	Cuantitativa de razón continua	Independiente
BUN	Concentración de nitrógeno ureico en sangre en mg/dL	Cuantitativa de razón continua	Independiente
TIMP 1	Concentración plasmática de TIMP1 en pico gramos/ml	Cuantitativa de razón continua	Independiente

<b>Variable</b>	<b>Definición clasificación</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Función variable</b>
TIMP 2	Concentración plasmática de TIMP2 en pico gramos/ml	Cuantitativa de razón continua	Independiente
MMP2	Concentración plasmática de MMP2 en pico gramos/ml	Cuantitativa de razón continua	Independiente
MMP 9	Concentración plasmática de MMP9 en pico gramos/ml	Cuantitativa de razón continua	Independiente
Actividad MMP9	Cantidad de actividad realizada por la MMP9	Cuantitativa de razón continua	Independiente
Actividad MMP2	Cantidad de actividad realizada por la MMP2	Cuantitativa de razón continua	Independiente
SOFA	Puntaje obtenido al aplicar la escala SOFA al ingreso a UCI	Cuantitativa de razón discreta	Independiente
Charlson	Puntaje obtenido al aplicar la escala Charlson al ingreso a UCI	Cuantitativa de razón discreta	Independiente
APACHE II	Puntaje obtenido al aplicar la escala APACHE II al ingreso a UCI	Cuantitativa de razón discreta	Independiente
Sepsis	Clasificación de la sepsis (sepsis/Choque séptico)	Cualitativa ordinal dicotómica	Independiente
Fallece	Estado vital de sobrevivida a los 30 días posterior al ingreso a UCI	Cualitativa ordinal dicotómica	Dependiente

## **6.6.1 Desenlace**

### **6.6.1.1 Mortalidad**

## **6.7 PROCEDIMIENTOS PARA RECOLECCION DE INFORMACION**

### **6.7.1. Evaluación Inicial**

En el estudio original se realizaba visita diaria a las UCI de las clínicas del área metropolitana de la ciudad participantes, si se encontraban pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión se le invitaba a participar en el estudio (si el paciente no podía consentir se invitaba a su familiar), en caso de dar su aprobación se recolectaba muestra de sangre, se accedía a su historia clínica y se llenaba un formulario con datos sociodemográficos, clínicos y paraclínicos en el formulario de recolección construido para tal fin, el paciente se seguía durante los siguientes 30 días de hospitalización, en caso de ser dado de alta se verificaba su sobrevivencia a los 30 días mediante una llamada telefónica.

Los datos se depuraron mediante la resolución de discrepancias de transcripción, irregularidades numéricas y conflictos clínicos. Se eliminaron los registros duplicados, los registros con información no confiable y los registros con falta de información del centro de atención.

## **6.8 PROCESAMIENTO DE LOS DATOS**

Toda esta información se recolecto en una base de datos en Excel anonimizada y posteriormente fue exportada a STATA 13.

#### 6.8.1. Conducción del estudio

Durante el desarrollo de la investigación, se establecieron subgrupos de trabajo.

##### 6.8.1.1. Grupo de Base de datos

Grupo de investigación proyectos Genetic, Serologic and Echocardiographic Prognosis Score In Sepsis G-SEPSIS y Matrix Metalloproteinases Activity and Cardiovascular Dysfunction in Sepsis – MMACDyS

##### 6.8.1.2. Supervisión

Conformado por los médicos que están optando por el título de Especialista en Medicina crítica del adulto quienes se encargaron del análisis y discusión de resultados

##### 6.8.1.3. Director del Proyecto

Conformado por un Médico con Maestría y Doctorado en Farmacología y Postdoctorado en Inmuno-Farmacología, quien superviso el diseño metodológico y análisis de los datos.

##### 6.8.1.4. Coinvestigadores del proyecto

Conformado por un Especialista en Medicina interna, subespecialista en Neumología y Medicina Crítica y un Especialista en Anestesiología, subespecialista en Medicina crítica y Epidemiología

## **7. ANALISIS ESTADISTICO DE LAS VARIABLES**

### **7.1 ANALISIS UNIVARIADO**

Se realizo un análisis univariado mediante medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas de acuerdo a la naturaleza de su

distribución (promedio y desviación estándar para la distribución normal y mediana con rango intercuartil para la distribución no normal), las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias relativas (porcentajes).

Se repitió el análisis univariado estratificando cada una de la variable independiente por la sobrevivida al día 30 y se realizó comparación entre los resultados de los participantes que fallecieron y los pacientes que no fallecieron mediante una prueba de diferencia de medias y una prueba de diferencia de proporciones según la naturaleza de la variable.

## **7.2 ANALISIS BIVARIADO**

Se realizó una regresión logística univariada entre la variable dependiente y cada una de las variables independientes, luego mediante el método de selección intencionada de covariables se construyó un modelo multivariado, se realizó el cálculo de las medidas de efecto como Odds Ratio (OR) para todas las variables de interés con sus respectivos IC-95%, escogiendo las que mostraron una mayor asociación definida por un valor de  $p < 0.20$

## **7.3 ANALISIS DE DESEMPEÑO DE LOS MODELOS**

Se evaluó mediante un test de función de enlace, un test de Hosmer – Lemeshov, área bajo la curva ROC y un análisis de observaciones influyentes

## **8. CONSIDERACIONES ETICAS**

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, las Pautas CIOMS y en la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993; y debido a que esta investigación con datos secundarios se consideró como sin riesgo y en

cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 6 de la presente Resolución, este estudio se desarrollará conforme a los siguientes criterios:

- No se afectó el principio de *no maleficencia*, dado que es un estudio observacional, analítico de una cohorte, prospectivo en donde no produciremos daño, hacia los pacientes involucrados en el estudio, no se realizaron cambios en los esquemas terapéuticos.
- No se afectó el principio de *Autonomía*, ya que en este estudio con datos secundarios y los eventos a evaluar ya fueron desarrollados y no se modificó en su momento la toma de decisiones por parte de los pacientes involucrados. Para proteger la información confidencial, sensible y la intimidad de los pacientes, la base de datos se encuentra anonimizada y no se incluirán en ningún formato de recolección ni registro electrónico vinculado a la investigación.
- No se afectó, el principio de *Justicia*, ya que no se expondrá a los individuos a una situación de riesgo real o potencial y no se sacará ventaja de ninguna situación de vulnerabilidad legal o de subordinación académica o laboral de los pacientes con motivo de ésta investigación.
- Este estudio no tendrá efecto directo sobre el principio de *Beneficencia*, ya que es un estudio secundario. El beneficio para este tipo de pacientes es indirecto y derivado de las ventajas potenciales que podrían resultar de la obtención de nuevo conocimiento que favorecería a un mejor tratamiento de los pacientes con EL EVENTO ESTUDIADO.
- Los investigadores participantes en este estudio tienen idoneidad en su formación académica y no presentan conflictos de intereses económicos, legales o personales asociados a este problema de investigación.

•

## **9. RESULTADOS**

### **9.1 CONSTRUCCION DE LA COHORTE**

La cohorte construida para el presente trabajo de investigación fue realizada sobre un análisis secundario de datos de pacientes captados en los proyectos Genetic, Serologic and Echocardiographic Prognosis Score In Sepsis G-SEPSIS y Matrix Metalloproteinases Activity and Cardiovascular Dysfunction in Sepsis – MMACDyS. En cuatro clínicas del área metropolitana de Bucaramanga, se incluyeron pacientes con sepsis o choque séptico de acuerdo a la Definición de del tercer consenso Internacional de Definiciones para sepsis y choque séptico (Sepsis -3) JAMA., 2016, para una muestra total de 289 participantes

### **9.2 ANALISIS UNIVARIADO**

A continuación se presenta el análisis descriptivo para el total de participantes de la cohorte. En la tabla 1. Se muestra la descripción de la población con las variables estratificadas con sobrevivida a 30 días.

Al momento del ingreso a UCI 128(45,6%) participantes presentaban elevación en la creatinina por encima de los valores límite (1.1mg/dL para mujeres y 1,3mg/dL para hombres), 289 (100%) de los participantes presentaban los valores de proteína c reactiva (PCR) por encima de los valores limítrofes (6mg/dL) y el 43,2% presentaba valores de procalcitonina por encima de 2ng/ml.

**Tabla 1. Características de la población de pacientes**

Variable	Fallece		P <sup>ii</sup>	TOTAL		
	Promedio (DS <sup>i</sup> )	No Fallece Promedio (DS)		Promedio(DS*)	IC95%	
Sexo(Masculino) <sup>iii</sup>	52,6	56.1	0.5985	53.6(0.02)	0.4	0.5
Edad(años)	68.5(16.7)	57.8(18.7)	p<0.0001	60.4(1.7)	57.0	63.9
SOFA	5.0(4.3)	3.3(3.2)	0.0003	2.8(0.27)	2.3	3.4
APACHE	17.6(9.5)	12.7(7.1)	0.0000	11.9(0.60)	10.6	13.1
Charlson	2.8(2.9)	2.0(2.0)	0.0095	1.8(0.18)	1.5	2.2
PCR(mg/dL)	167.6(114.5)	158.6(94.7)	0.5981	157.7(9.4)	139.9	176.4
PROBNP(gr/mL)	10,218.5(12,110.1)	6,632.8(10,665.7)	0.0146	6347.7(976.1)	4414.7	8280.6
Procalcitonina(ng/mL)	11.5(23.9)	11.2(22.7)	0.9193	13.2(2.41)	8.4	18.07
Creatinina(mg/dL)	1.7(1.5)	1.8(1.9)	0.8959	1.6(0.15)	1.3	1.9
Nitrógeno ureico (mg/dL)	37.9(25.8)	29.2(20.7)	0.0036	26.9(1.6)	23.6	30.1
TIMP 1	517.7(374.2)	376.3(300.3)	0.0023	463.2(33.3)	397.2	529.2
TIMP2	86.5(43.6)	69.8(35.3)	0.0029	65.7(3.2)	59.2	72.3
MMP2	266.4(86.4)	240.2(69.0)	0.0168	237.2(7.1)	222.9	251.3
MMP9	646.6(590.2)	855.8(576.1)	0.0151	1101.3(51.7)	998.9	1203.7
índice MMP9/TIMP1	2.1(3.4)	4.5(5.9)	0.0040	4.5(0.48)	3.5	5.4
Índice MMP2/TIMP2	4.1(3.3)	4.5(3.3)	0.3587	4.6(0.28)	4.0	5.1
actividad total MMP2	8,290,244.0(5,243,661.0)	7,848,442.0(6,491,014.0)	0.5926	6388455(637348.2)	5126332	7650578
actividad total mmp9	8,380,169.0(5,461,324.0)	8,235,677.0(5,705,176.0)	0.8497	8116607(579724.6)	6968595	9264620
Actividad MMP2 ajustada por concentración	34,714.7(24,646.2)	32,309.6(25,964.7)	0.5358	25874.1(2350.6)	21219.1	30529.1
Actividad MMP9 ajustada por concentración	32,323.2(38,363.8)	45,668.0(318,890.4)	0.7512	9137.2(837.2)	7479.3	10795.1

En la tabla 2 y 3. Se muestra que de los 289 pacientes, el 28% fallecieron, mientras el 72% sobrevivieron de los cuales el 53% tenían sepsis severa y el 47% choque séptico.

**Tabla 2 Mortalidad por sepsis**

VARIABLE	Promedio	DE <sub>1</sub>	[95% IC]	
FALLECE	28	0.26	0.24	0.34
NO FALLECE	72	0.26	0,66	0.76

<sup>1</sup> Desviación estándar

**Tabla 3** Distribución de la población por Sepsis/ choque séptico

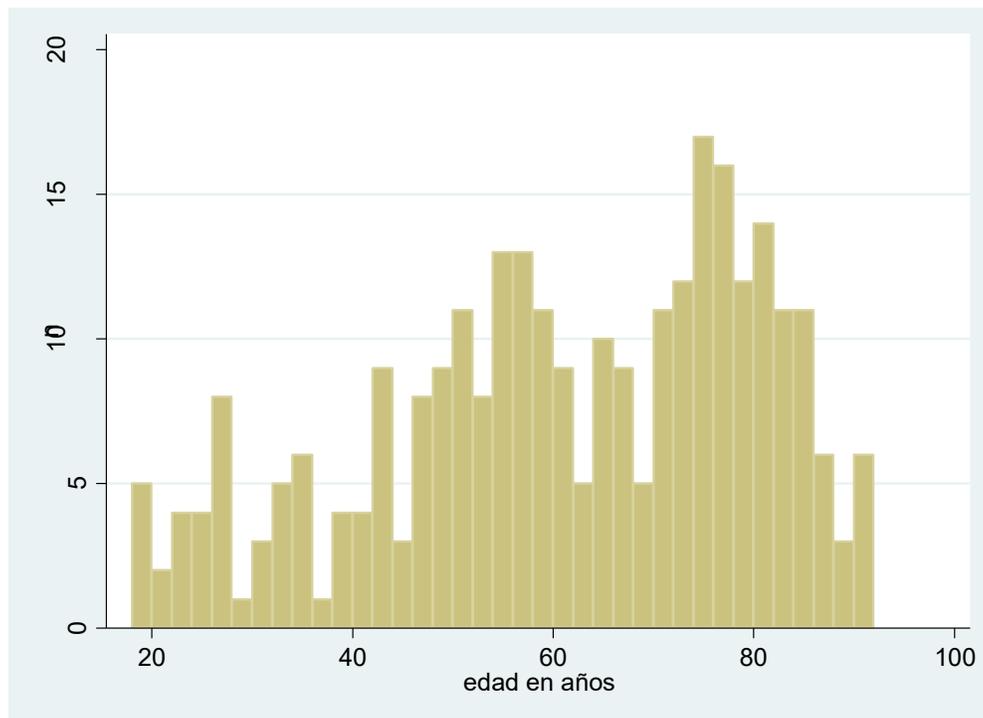
VARIABLE	Promedio	DE <sub>1</sub>	[95% ICI]	
SEPSIS	53	0.29	0.47	0.58
CHOQUE	47	0.29	0,41	0.52

<sup>1</sup> Desviación estándar

De los 289 pacientes la media de edad fue 60.4 con una rango entre los 18 y 92 años. (Figura 1), el 53% eran hombres y el 47% eran mujeres.

La mortalidad tuvo una incidencia de 28,4 casos por cada 100 pacientes/30 días

**Figura 1.** Distribución de la edad



### **9.3 ANALISIS BIVARIADO**

Se encontró que la edad fue mayor en los pacientes que fallecieron que en los pacientes que no fallecieron (68.5 Vs 57.8 años respectivamente) y esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ). Los puntajes de las tres escalas (SOFA, APACHE y Charlson) fueron más altos en los pacientes que fallecieron, esta diferencia también fue estadísticamente significativa ( $P < 0.001$  para las 3 escalas). La procalcitonina y la PCR fueron ligeramente más elevadas en los pacientes que fallecieron pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa, el ProBNP fue marcadamente mayor en los pacientes que fallecieron (10218.5 Vs 6632.8  $P = 0.0146$ ).

Las concentraciones plasmáticas de TIMPs fueron mayores en los pacientes que fallecieron, mientras que las MMPs se comportaron de manera diferencial la MMP2 presentó mayor concentración en los pacientes que fallecieron mientras la MMP9 fue mayor en los pacientes que sobrevivieron. (Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $P < 0.05$ )). Los índices MMP/TIMPs, las actividades y las actividades ajustadas por concentración no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que fallecieron y los sobrevivientes.

### **9.4 REGRESION LOGISTICA BIVARIADA**

Se realiza una regresión logística bivariada de cada una de las variables independientes vs la sobrevida a 30 días, llama la atención que las concentraciones de TIMPs y MMPs se encuentran asociadas de manera estadísticamente significativa a la sobrevida pero su actividad ni su actividad ajustada se asocian de manera significativa a la sobrevida.

Todas las escalas (APACHE, sofá y Charlson), la edad, el choque séptico y el BUN también se asocian de manera significativa a la sobrevida.

**Tabla 4.** Regresiones Logísticas Bivariadas

<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>P</b>
Choque séptico Vs sepsis	6.6	<0.0001
edad (años)	1.03	<0.0001
SOFA	1.12	<0.0001
APACHE	1.076	<0.0001
TIMP1	1.001	0.0030
TIMP2	1.01	0.0040
índice MMP9/TIMP1	0.84	0.0040
Nitrógeno ureico (mg/dL)	1.01	0.0050
Charlson	1.14	0.0120
PROBNP(gr/mL)	1.01	0.0160
MMP9	0.099933	0.0170
MMP2	1.004	0.0190
índice MMP2/TIMP2	0.95	0.3600
Actividad MMP2 ajustada por concentración	1	0.5340
Actividad MMP2	1	0.5910
PCR(mg/dL)	1	0.5960
Actividad MMP9 ajustada por concentración	0.999	0.7580
Actividad MMP9	1	0.8490
Creatinina	0.99	0.8950
Procalcitonina	1	0.9190

### **9.5 REGRESION LOGISTICA MULTIVARIADA**

Posterior a esto mediante el método de selección intencionada de covariables se construyó un modelo logístico multivariado (Tabla 5) que encontró que los factores asociados a la mortalidad a 30 días eran el choque séptico, la edad, el BUN y el puntaje de Charlson.

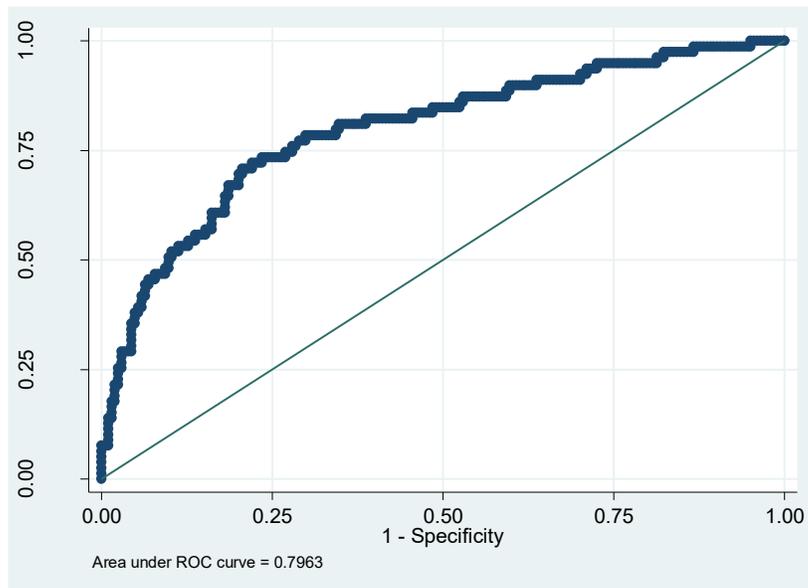
**Tabla 5.** Modelo final

Variable	OR	P	IC95%	
Choque séptico Vs sepsis	6.84	<0.0001	3.59	13.05
Edad(años)	1.02	0.0070	1.01	1.04
BUN(mg/dL)	1.02	0.0180	1.00	1.03
Charlson(Escala)	1.19	0.0080	1.05	1.35

### 9.6 EVALUACION DEL DESEMPEÑO

Para evaluar el modelo, se realizó una prueba de función de enlace (linktest), encontrándose que la función de enlace logit es adecuada (hat  $P < 0.0001$  y hatsq  $P = 0.065$ ), la bondad de ajuste se evaluó mediante el test de Hosmer-Lemeshow, encontrándose una  $P$  de 0.8108 por lo que se considera que los datos se ajustan de manera adecuada a la regresión. Se encontró un área bajo la curva ROC del 79% lo cual indica una adecuada capacidad predictiva (Figura 2)

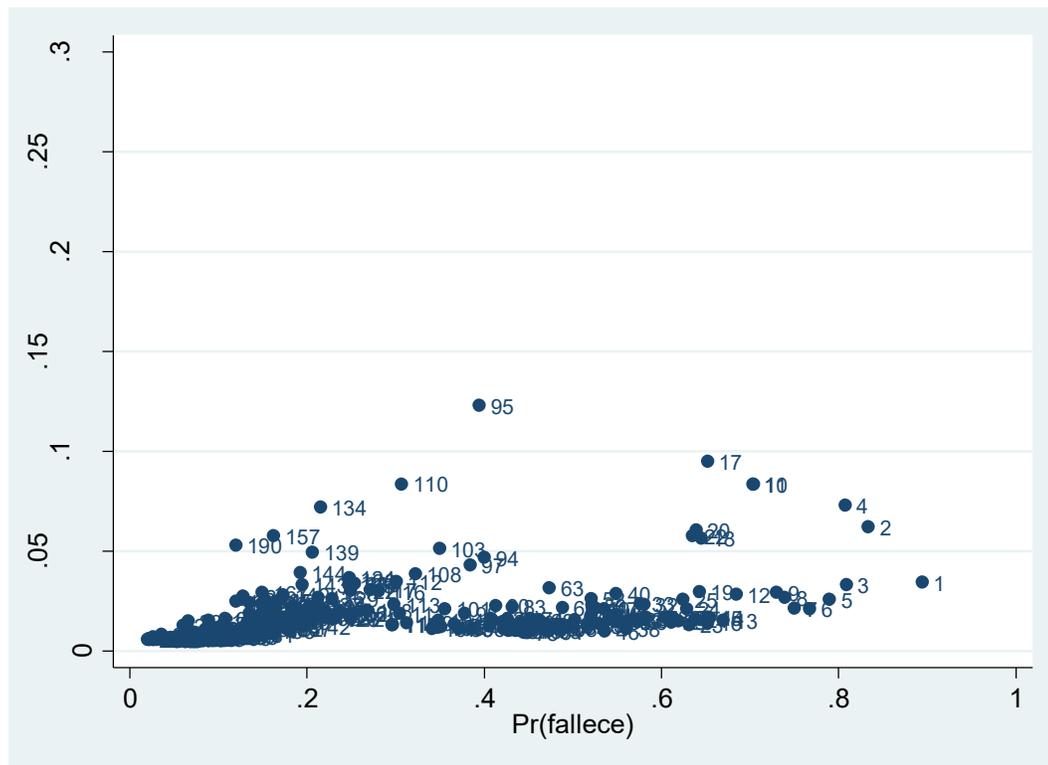
**Figura 2.** Curva ROC modelo final



## 9.7 OBSERVACIONES INFLUYENTES

Para analizar las observaciones influyentes se calcularon los residuales de Pregibon leverage y se graficaron vs la probabilidad del evento (Figura 3) y se observa que ninguno de los valores superan el 0.15 por lo que se considera que no hay observaciones influyentes y el modelo es adecuado.

**Figura 3.** Observaciones influyentes (leverage)



## 10. DISCUSION

La mortalidad en sepsis y choque séptico permanece muy alta a pesar de los avances en el conocimiento de su fisiopatología, en el diagnóstico y manejo, esto debido a múltiples factores relacionados. (18). Estudios recientes sugieren que variables como la enfermedad crónica preexistente, la edad avanzada, el género

masculino y/o raza negra con infección aguda, se deterioran más fácilmente y por lo tanto son más susceptibles a desarrollar sepsis y choque séptico. Por otra parte la epidemiología de la sepsis en países en desarrollo difiere respecto de los desarrollados, aspecto importante a tener en cuenta para futuras investigaciones (19), es por esto que representa un desafío encontrar marcadores biológicos que mejoren la exactitud del diagnóstico y se pueda intervenir rápidamente. (4,20).

Las MMPs y TIMPs, juegan un papel importante en el mantenimiento del balance de la matrix extracelular en diferentes tejidos. (5). Específicamente en sepsis, se han encontrado relacionadas en lesión hepática (21), lesión pulmonar aguda (22), vascular (23), disfunción cardíaca (24), falla orgánica múltiple (25), incapacidad para el control de la infección (26) y alteraciones en la coagulación (27), los cuales incrementan el riesgo de morir. (28). Adicionalmente diferentes estudios muestran una asociación entre MMPs, TIMPs y mortalidad. Sin embargo el grado de asociación no está aún esclarecido.

En un estudio de pacientes con choque séptico, Nakamura et al., (45) encontraron niveles de MMP9 significativamente altos en no sobrevivientes. En un estudio con 360 pacientes sépticos, Wang et al., (9) encontraron niveles elevados significativamente de MMP9 en no sobrevivientes. Hoffmann et al., y Lauhio et al., no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de MMP9 asociados a mortalidad (13,30).

Estos resultados difieren de los encontrados por Lorente et al., 2009 (22) quienes observaron en un estudio de 192 pacientes con sepsis severa niveles significativamente bajos de MMP9 en no sobrevivientes, y en el de Torres-Dueñas et al., 2017 (46) quienes encontraron en un estudio con 563 pacientes niveles elevados de MMP9 en sobrevivientes. En nuestro estudio, como en el de Lorente et al., y Torres-Dueñas et al., encontramos que los niveles bajos de MMP9 se asocian a mortalidad, es decir, niveles altos se encontraron en supervivientes. Sin

embargo en el modelo de predicción multivariado de mortalidad se determinó que ni la actividad ni su actividad ajustada se asocian de manera significativa a la sobrevida.

En nuestro estudio como en otros (6,8,9,20,21,22,46) encontramos que las concentraciones plasmáticas de TIMPs fueron mayores en los pacientes que fallecieron, mientras que las MMPs se comportaron de manera diferencial, la MMP2 presento mayor concentración en los pacientes que fallecieron pero la concentración de MMP9 fue mayor en los pacientes que sobrevivieron. (Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $P < 0.05$ )).

Lorente et al., 2014, encontraron una relación significativa entre la mortalidad y niveles elevados del índice TIMP1/MMP9 en el primero, cuarto y octavo día del estudio, demostraron 3 modelos de predicción de mortalidad multivariados que incluían el índice TIMP1/MMP9, diabetes y escala de SOFA. (22)

En nuestro estudio a diferencia del publicado por Lorente et al., y el de Wang et al. Los índices MMPs/TIMPs, las actividades y las actividades ajustadas por concentración no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que fallecieron y los sobrevivientes, esto probablemente se deba al ajuste realizado en los criterios de inclusión adhiriéndonos a la nueva definición de sepsis, que redujo sustancialmente el tamaño de la muestra.

Nosotros observamos en el modelo univariado, que las concentraciones de TIMPs y MMPs se encuentran asociadas de manera estadísticamente significativa a la sobrevida pero no así su actividad ni su actividad ajustada; es importante mencionar que posteriormente en el modelo multivariado de mortalidad no tienen valor predictivo.

También observamos que todas las escalas (APACHE, SOFA y Charlson), la edad, el choque séptico y el BUN también se asocian de manera significativa a la sobrevida similar a los hallazgos de Lorente et al., 2014 quien encontró adicionalmente a la diabetes como la principal morbilidad asociada.

Es importante anotar que en nuestro estudio el modelo de regresión logística multivariado fue construido por el método de selección intencional de covariables, incluyendo inicialmente variables con  $p < 0.2$  en el análisis bivariado obteniendo al final del modelo 6 variables: las escalas APACHE, SOFA y Charlson, la edad, el choque séptico y el BUN, a diferencia del modelo multivariado de Lorente et al., (21) que mostró que la escala APACHE II no tenía ningún valor predictivo significativo, a diferencia de la escala SOFA y TIMP1.

En los modelos de Lorente y Wang encontraron una área bajo la curva ROC del 70% para cada una de las variables, en nuestro trabajo encontramos un área bajo la curva ROC cercana al 80% (79%) lo cual indica una adecuada capacidad predictiva.

## 11. CONCLUSIONES

- La mortalidad en sepsis es de origen multifactorial, y a pesar de los avances en su fisiopatología y diagnóstico permanece con una alta incidencia y morbimortalidad
- En nuestro estudio en el modelo bivariado Las concentraciones plasmáticas de TIMPs fueron mayores en los pacientes que fallecieron, mientras que las MMPs se comportaron de manera diferencial: la MMP2 presentó mayor concentración en los pacientes que fallecieron la concentración de MMP9 fue mayor en los pacientes que sobrevivieron. (Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $P < 0.05$ ))
- En el modelo multivariado de predicción de mortalidad, no encontramos asociación entre las MMPs y TIMPs y la mortalidad, encontrando solo que los factores asociados a la mortalidad a 30 días fueron el choque séptico, la edad, el BUN y el puntaje de Charlson
- Biomarcadores como las Metaloproteinasas de matriz extracelular (MMPs) y sus inhibidores tisulares endógenos (TIMPs) podrían estar asociados a otros desenlaces diferentes a mortalidad ( estancia, complicaciones cardiovasculares, pulmonares, etc)
- No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que fallecieron y los sobrevivientes, esto probablemente se deba al ajuste realizado en los criterios de inclusión adhiriéndonos a la nueva definición de sepsis (SEPSIS-3), que redujo sustancialmente el tamaño de la muestra
- Se hacen necesarios realizar nuevos estudios para definir mejor el papel fisiopatológico de estos biomarcadores y su valor pronóstico en mortalidad
- Probablemente un estudio con mayor número de pacientes podría generar un resultado diferente.
- Las limitaciones de nuestro estudio radican probablemente en el tamaño de la muestra, ya que con un mayor tamaño las diferencias en el modelo multivariado podrían hacerse significativas, sin embargo se hace necesario resaltar que es una fortaleza la realización en sí misma del estudio buscando diagnosticar y predecir de manera temprana una enfermedad que prevalece con una alta incidencia y mortalidad en nuestra población vulnerable y particular.

## 12. BIBLIOGRAFIA

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* [Internet]. 2016 Feb 23 [cited 2017 Apr 28];315(8):801–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903338>
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Apr 17 [cited 2017 Apr 28];348(16):1546–54. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa022139>
3. Kawai T, Akira S. TLR signaling. *Semin Immunol* [Internet]. 2007 Feb [cited 2017 Apr 28];19(1):24–32. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1044532306001242>
4. Nagase H, Woessner JF. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* [Internet]. 1999 Jul 30 [cited 2017 Apr 28];274(31):21491–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10419448>
5. Creemers EE, Cleutjens JP, Smits JF, Daemen MJ. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? *Circ Res* [Internet]. 2001 Aug 3 [cited 2017 Apr 28];89(3):201–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11485970>
6. Pennanen H, Kuittinen O, Turpeenniemi-Hujanen T. Plasma MMP-2-TIMP-2 complex levels measured during follow-up predict a risk of relapse in patients with malignant lymphoma. *Eur J Haematol* [Internet]. 2007 Nov 19 [cited 2017 Apr 28];0(0):071119202650001–??? Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18028436>
7. Gadek JE, Pacht ER. The interdependence of lung antioxidants and antiprotease defense in ARDS. *Chest* [Internet]. 1996 Dec [cited 2017 Apr 28];110(6 Suppl):273S–277S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8989164>
8. Hoffmann U, Bertsch T, Dvortsak E, Liebetrau C, Lang S, Liebe V, et al. Matrix-metalloproteinases and their inhibitors are elevated in severe sepsis: prognostic value of TIMP-1 in severe sepsis. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 2006 Jan 8 [cited 2017 Apr 28];38(10):867–72. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365540600702058>
9. Wang M, Zhang Q, Zhao X, Dong G, Li C. Diagnostic and prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 for sepsis in the Emergency Department: an observational study. *Crit Care* [Internet]. 2014 Nov 19 [cited 2017 Apr 28];18(6):634. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-014-0634-6>
10. 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* [Internet]. 1992 Jun [cited 2017 Apr 28];20(6):864–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1597042>
11. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* [Internet]. 2003 Apr [cited 2017 Apr 28];31(4):1250–6. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-200304000-00038>
  12. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2002 Feb 4 [cited 2017 Apr 28];28(2):108–21. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-001-1143-z>
  13. Jaimes F. A literature review of the epidemiology of sepsis in Latin America. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2005 Sep [cited 2017 Apr 28];18(3):163–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16269118>
  14. Ferdinandy P, Danial H, Ambrus I, Rothery RA, Schulz R. Peroxynitrite is a major contributor to cytokine-induced myocardial contractile failure. *Circ Res* [Internet]. 2000 Aug 4 [cited 2017 Apr 28];87(3):241–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10926876>
  15. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Bs MB, Annane D, Gerlach H, et al. Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* [Internet]. 2013;41(2):580–637. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-201302000-00024>
  16. Sriskandan S, Altmann DM. The immunology of sepsis. *J Pathol* [Internet]. 2008 Jan [cited 2017 Apr 28];214(2):211–23. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/path.2274>
  17. Dubois B, Starckx S, Pagenstecher A, Oord J van den, Arnold B, Opdenakker G. Gelatinase B deficiency protects against endotoxin shock. *Eur J Immunol* [Internet]. 2002 Aug [cited 2017 Apr 28];32(8):2163–71. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/1521-4141%28200208%2932%3A8%3C2163%3A%3AAID-IMMU2163%3E3.0.CO%3B2-Q>
  18. Lalu MM, Cena J, Chowdhury R, Lam A, Schulz R. Matrix metalloproteinases contribute to endotoxin and interleukin-1beta induced vascular dysfunction. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2006 Sep [cited 2017 Apr 28];149(1):31–42. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1038/sj.bjp.0706823>
  19. Lalu MM, Gao CQ, Schulz R. Matrix metalloproteinase inhibitors attenuate endotoxemia induced cardiac dysfunction: a potential role for MMP-9. *Mol Cell Biochem* [Internet]. 2003 Sep [cited 2017 Apr 28];251(1–2):61–6.

- Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14575305>
20. Hoffmann U, Brueckmann M, Borggrefe M. Matrix metalloproteinases and their inhibitors: promising novel biomarkers in severe sepsis? Crit Care [Internet]. 2009 [cited 2017 Apr 28];13(6):1006. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc8156>
  21. Lorente L, Martín MM, Labarta L, Díaz C, Solé-Violán J, Blanquer J, et al. Matrix metalloproteinase-9, -10, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 blood levels as biomarkers of severity and mortality in sepsis. Crit Care [Internet]. 2009 [cited 2017 Apr 28];13(5):R158. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc8115>
  22. Lorente L, Martín MM, Solé-Violán J, Blanquer J, Labarta L, Díaz C, et al. Association of sepsis-related mortality with early increase of TIMP-1/MMP-9 ratio. Alves-Filho JC, editor. PLoS One [Internet]. 2014 Apr 11 [cited 2017 Apr 28];9(4):e94318. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0094318>
  23. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med [Internet]. 2013 Feb [cited 2017 Apr 28];41(2):580–637. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003246-201302000-00024>
  24. Fridkin SK. Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. Crit Care Med [Internet]. 2001 Apr [cited 2017 Apr 29];29(4 Suppl):N64-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11292878>
  25. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2016 Feb [cited 2017 Apr 29];193(3):259–72. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201504-0781OC>
  26. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. Virulence [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2017 Apr 29];5(1):4–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24335434>
  27. Ortíz G, Dueñas C, Rodríguez F, Barrera L, De La Rosa G, Dennis R, et al. Epidemiología de la sepsis en unidades de cuidado intensivo en Colombia. Biomédica [Internet]. 2013 Aug 2 [cited 2017 May 6];34(1):40. Available from: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1439>
  28. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care Med [Internet]. 1998 Nov [cited 2017 May 6];26(11):1793–800. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9824069>
  29. Vosylius S, Sipylaite J, Ivaskevicius J. Sequential organ failure assessment

- score as the determinant of outcome for patients with severe sepsis. *Croat Med J* [Internet]. 2004 Dec [cited 2017 May 6];45(6):715–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15578805>
30. Vincent J-L, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Crit Care* [Internet]. 2010 [cited 2017 May 6];14(2):207. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20392287>
  31. Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2003 Sep [cited 2017 May 6];3(9):710–20. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nri1180>
  32. GASQUE P. Complement: a unique innate immune sensor for danger signals. *Mol Immunol* [Internet]. 2004 Nov [cited 2017 May 6];41(11):1089–98. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161589004002184>
  33. Boes M, Prodeus AP, Schmidt T, Carroll MC, Chen J. A critical role of natural immunoglobulin M in immediate defense against systemic bacterial infection. *J Exp Med* [Internet]. 1998 Dec 21 [cited 2017 May 6];188(12):2381–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9858525>
  34. Haug R. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: A review. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 1995 Mar [cited 2017 May 6];53(3):349. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0278239195902570>
  35. Mitchell JA, Paul-Clark MJ, Clarke GW, McMaster SK, Cartwright N. Critical role of toll-like receptors and nucleotide oligomerisation domain in the regulation of health and disease. *J Endocrinol* [Internet]. 2007 Jun 1 [cited 2017 May 6];193(3):323–30. Available from: <http://joe.endocrinology-journals.org/cgi/doi/10.1677/JOE-07-0067>
  36. Hehlgans T, Pfeffer K. The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. *Immunology* [Internet]. 2005 May [cited 2017 May 6];115(1):1–20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2567.2005.02143.x>
  37. Faulkner L, Altmann DM, Ellmerich S, Huhtaniemi I, Stamp G, Srisikandan S. Sexual Dimorphism in Superantigen Shock Involves Elevated TNF- $\alpha$  and TNF- $\alpha$ -induced Hepatic Apoptosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2007 Sep [cited 2017 May 6];176(5):473–82. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200611-1712OC>
  38. Shelley O, Murphy T, Paterson H, Mannick JA, Lederer JA. Interaction Between the Innate and Adaptive Immune Systems is Required to Survive Sepsis and Control Inflammation After Injury. *Shock* [Internet]. 2003 Aug [cited 2017 May 6];20(2):123–9. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00024382-200308000-00004>
  39. Yazdan-Ashoori P, Liaw P, Tolti L, Webb B, Kilmer G, Carter DE, et al. Elevated plasma matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in patients with severe sepsis. *J Crit Care* [Internet]. 2011 Dec [cited 2017 May

- 6];26(6):556–65. Available from:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944111000700>
40. Birkedal-Hansen H, Cobb CM, Taylor RE, Fullmer HM. Synthesis and release of procollagenase by cultured fibroblasts. *J Biol Chem* [Internet]. 1976 May 25 [cited 2017 May 7];251(10):3162–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/57961>
  41. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix Metalloproteinases and Cardiovascular Disease. *Circ Res* [Internet]. 1995 [cited 2017 May 7];77(5). Available from: <http://circres.ahajournals.org/content/77/5/863.long>
  42. Maitra SR, Bhaduri S, Valane PD, Tervahartiala T, Sorsa T, Ramamurthy N. Inhibition of Matrix Metalloproteinases by Chemically Modified Tetracyclines in Sepsis. *Shock* [Internet]. 2003 Sep [cited 2017 May 6];20(3):280–5. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00024382-200309000-00014>
  43. Steinberg J, N Halter J, Schiller H, Gatto L, Carney D, Lee H-M, et al. CHEMICALLY MODIFIED TETRACYCLINE PREVENTS THE DEVELOPMENT OF SEPTIC SHOCK AND ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN A CLINICALLY APPLICABLE PORCINE MODEL. *Shock* [Internet]. 2005 Oct [cited 2017 May 6];24(4):348–56. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00024382-200510000-00009>
  44. Hirsh M, Carmel J, Kaplan V, Livne E, Krausz MM. Activity of lung neutrophils and matrix metalloproteinases in cyclophosphamide-treated mice with experimental sepsis. *Int J Exp Pathol* [Internet]. 2004 Jun 16 [cited 2017 May 7];85(3):147–57. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.0959-9673.2004.00385.x>
  45. Nakamura T, Ebihara I, Shimada N, Shoji H, Koide H. Modulation of plasma metalloproteinase-9 concentrations and peripheral blood monocyte mRNA levels in patients with septic shock: effect of fiber-immobilized polymyxin B treatment. *Am J Med Sci* [Internet]. 1998 Dec [cited 2017 May 7];316(6):355–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9856688>
  46. Niño M, Serrano S, Pazin-Filho A, Jaimes F, Cunha F, Schulz, Torres-Dueñas TIMP1 and MMP9 are predictors of mortality in septic patients in the Emergency department and intensive care unit unlike MMP9/TIMP1 ratio: Multivariate model. *One PLOS*. 2017 feb 13.

---

<sup>i</sup> Desviación estándar