

SRIS y SDOM Constructos Asociados a Sepsis

SRIS and SDOM Constructs Associated with Sepsis

Carlos Manterola*,**

MANTEROLA, C. SRIS y SDOM. Constructos asociados a sepsis. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 3(4):997-1002, 2016.

RESUMEN: La sepsis es un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que se activa por infección. Por su parte, el síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) es el fallo de la función de órganos y sistemas críticos en pacientes que han desarrollado una SRIS. Debido a que SRIS y SDOM son consecuencias de una excesiva activación inflamatoria. El objetivo de este artículo es ofrecer una revisión sobre algunos aspectos fisiopatológicos del constructo SRIS / SDOM de origen infeccioso, utilizando a la colangitis aguda como un ejemplo de esta cadena de eventos.

PALABRAS CLAVE: Sepsis; Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; Síndrome de disfunción orgánica múltiple; Colangitis.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), constituye una respuesta inicial a una serie de circunstancias clínicas como traumatismos, quemaduras, cuadros inflamatorios, etc. Sus manifestaciones clínicas incluyen fiebre > 38 °C o hipotermia < 36 °C; taquicardia > 90 latidos por minuto; taquipnea > 24 respiraciones por minuto; y leucocitosis > 12.000 células/mm³ o de un 10 % de formas inmaduras (Fig. 1). Se plantea SRIS cuando se verifica la presencia de dos o más de las condiciones antes señaladas. Sin embargo, cuando un SRIS ocurre ante un estímulo infeccioso se le denomina sepsis (Levy *et al.*, 2003; Tarlowe *et al.*, 2005; Cawcutt & Peters, 2014).

El constructo SRIS-sepsis (Fig. 2), se ha desarrollado a partir de estudios en "voluntarios sanos" y mandriles, a los que se les se inyectó vía intravenosa endotoxinas y dosis letales de *E. Coli* vivas respectivamente; y consecutivamente, mediadores proinflamatorios o antiinflamatorios, posterior a lo cual se midió la respuesta clínica y el efecto sobre diferentes órganos sistemas (Hesse *et al.*, 1988; Kumar *et al.*, 2005).

Se ha planteado que la definición de SRIS requiere de una puesta al día, pues se han identificado al menos tres problemas asociados con la actual definición: gran parte de los paciente hospitalizados en una UCI cumplen los criterios diagnósticos (definición muy sensible); no permite distinguir una respuesta normal del huésped de una respuesta patológica del mismo que produce SDOM; y, que existe dificultad para determinar el rol de la infección en la respuesta inflamatoria, y que ésta puede desencadenarse a partir de noxas no infecciosas (Vincent *et al.*, 2013).

La sepsis y sus diversas secuelas, como el shock séptico, el síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) y la disfunción orgánica múltiple (SDOM), continúan siendo una de las causas de muerte más frecuentes en la unidad de cuidados intensivos no coronarios (Balk, 2014). Entendiendo como SDOM como una condición progresiva generalmente caracterizada por fallo combinado de varios órganos o sistemas como pulmones, hígado, riñón, junto con algunos mecanismos de coagulación.

* Departamento de Cirugía, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

** Centro de Excelencia en Estudios Morfológicos y Quirúrgicos (CEMyQ).Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

Se ha observado que diferentes mediadores proinflamatorios, son capaces de generar un incremento de la concentración sérica de mediadores antiinflamatorios; y éstos, serían la manifestación de una respuesta inmunosupresiva compensatoria y tardía (Levy *et al.*, 2003; Pinheiro da Silva & Nizet, 2009). Entre estos mediadores, se encuentran las interleucinas; que son polipéptidos que actúan como mensajeros intercelulares modulando muchas de las respuestas biológicas, e involucrándose de forma directa o indirecta en la patogénesis de diversas entidades nosológicas.

Las interleucinas son producidas tanto por células endoteliales como por cualquier célula del sistema inmunológico; y se caracterizan por jugar un rol clave en la inmunomodulación. Estas moléculas tienen un peso molecular entre 8 y 30 KD y poseen actividad biológica a concentraciones muy pequeñas (picomoles); sin embargo, juegan un papel fundamental en los modelos de sepsis.

Entre ellas, destacan la IL-1 y el factor de necrosis tumoral (TNF); que son las que dan inicio al proceso fisiopatológico de la sepsis por sus efectos sobre la termorregulación, resistencia vascular periférica, permeabilidad endotelial, inotropismo cardíaco, gasto energético y función de la médula ósea. Del mismo modo, tanto IL-1 como TNF, estimulan la producción de otras interleucinas, a través de un efecto de amplificación en cascada (Bantel, 2009; Jorgensen & Miao, 2015). Por otra parte, y aunque inicialmente se describió un efecto predominantemente pro-inflamatorio de estos mediadores, otras interleucinas son producidas para regular este efecto, entre las que destacan IL-4, IL-6, IL-10 (Gilbert *et al.*, 2016).

Sin embargo, además de las interleucinas, existe una serie de otras cascadas de mediadores involucradas en la interacción de SRIS/sepsis, entre las que se han descrito la del complemento, la de la coagulación, la del óxido nítrico y Kininógeno/Kinina (entre otras) (Bone, 1996; de Werra *et al.*, 1997; Balk, 2000; Dellinger, 2003).

No obstante parece indiscutible que en cuadros abdominales agudos, la respuesta ini-

cial del huésped sería proinflamatoria, existen evidencia que demuestra lo contrario. En un estudio de 56 pacientes con diagnóstico histopatológico de apendicitis aguda, se encontró un importante incremento de interleucinas IL-1ra, IL-4, IL-6 e IL-10 en el periodo preoperatorio, tanto en sangre periférica como en líquido peritoneal (Rivera-Chávez *et al.*, 2003). En contraste a los resultados antes señalados, niveles de interleucinas proinflamatorias e interferón, fueron detectables y en niveles bajos, sólo en la mitad de los pacientes; y el TNF fue encontrado presente sólo en el 10 % de muestras preoperatorias (Groeneveld *et al.*, 2003).

DE SRIS A SDOM

Por otra parte, la desregulación inmunológica que se desencadena en estos casos, puede producir un agravamiento del SRIS, generando una disfunción progresiva de los diferentes órganos y sistemas, conocida como síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) (Balk, 2000; Ferreira & Sakr 2011; Cawcutt & Peters, 2014); que constituye a su vez una de las principales causas de mortalidad en un paciente crítico.

Algunos de los mecanismos de involucrados en la progresión del SRIS a SDOM conocidos son: regulación inadecuada de mediadores inflamatorios por parte del huésped, activación desregulada de múltiples cascadas de mediadores inflamatorios, daño endotelial generalizado, daño por síndrome isquemia-reperfusión (entre otros). Ahora bien, en todos estos mecanismos se encuentran directamente involucradas diversas interleucinas, siendo su papel e interacción entendidas de manera incompleta (Talmor *et al.*, 1999; Ferreira & Sakr 2011).

Durante la sepsis, la hipotensión sistémica, la perfusión alterada de la microcirculación y la toxicidad tisular directa causada por la reacción inmunitaria inflamatoria, pueden no sólo producirse, sino que contribuir al desarrollo de un SDOM; que corresponde a condición crítica asociada con alta morbilidad y mortalidad (Rossaint & Zarbock, 2015).

Por otra parte, la muerte celular que con-

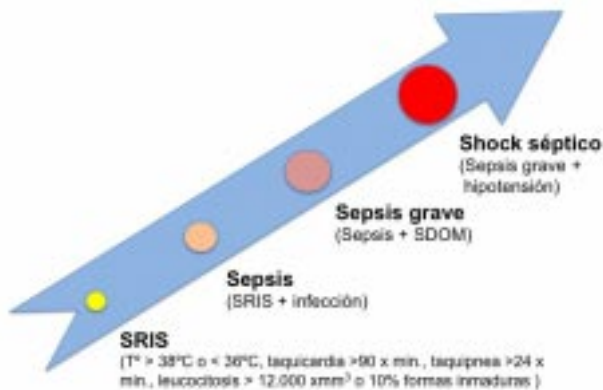


Fig. 1. Progresión desde SRIS a shock séptico.

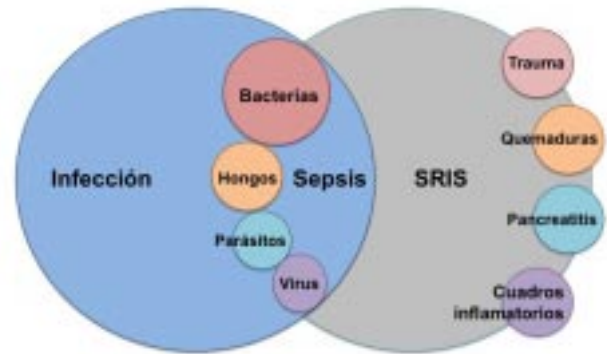


Fig. 2. Relación infección, sepsis, SRIS.

lleva a la disfunción de los diferentes órganos y sistemas puede ocurrir a partir de oncosis o necrosis y apoptosis o muerte celular programada. Los diferentes eventos que inician la activación de estas vías, así como su significado en la desregulación de la función de órganos y sistemas aún es materia de controversia; sin embargo en estos procesos celulares están también directamente involucradas las interleucinas (Jawa *et al.*, 2006; Ferreira & Sakr, 2011; Cawcutt & Peters, 2014).

Es así, como existe evidencia del rol que juegan algunos órganos en el proceso de inmunoregulación. Entre los más estudiados está el pulmón y el intestino, encontrándose a nivel pulmonar una mayor concentración de mediadores inflamatorios que la plasmática en diversos modelos. Por su parte, el intestino ha sido involucrado en diferentes modelos de translocación bacteriana e injuria por reperusión (Muehlstedt *et al.*, 2002; Ferreira & Sakr, 2011; Vaishnavi, 2013; Klingensmith & Coopersmith, 2016). Existe evidencia reciente en términos de manipular el microbioma intestinal a modo de estrategia terapéutica con éxito variable en pacientes con SDOM (Klingensmith & Coopersmith, 2016; Cabrera-Perez *et al.*, 2017).

Diversos mediadores asociados al riesgo de infecciones, SDOM y mortalidad han sido propuestos a partir de diversos modelos experimentales de SRIS. Entre estos, existe bastante evidencia del importante rol que juegan IL-6 e IL-8 (Ikuta *et al.*, 2003; Tarlowe *et al.*, 2005;

Jawa *et al.*, 2006; Ozturk *et al.*, 2008; Lvovschi *et al.*, 2011; Andaluz-Ojeda *et al.*, 2012; Xu *et al.*, 2013; Kraft *et al.*, 2015).

Existe evidencia respecto del rol de la disfunción bioenergética (disfunción mitocondrial) para explicar la paradoja de la insuficiencia orgánica clínica y bioquímica en la sepsis, pero con una muerte celular mínima, manteniendo la oxigenación tisular y la recuperación en los supervivientes. (Singer, 2014; Jeger *et al.*, 2013).

COLANGITIS. COMO EJEMPLO DE SEPSIS GENERADORA DE SRIS Y SDOM.

La enfermedad obstructiva de la vía biliar por litiasis, abarca un amplio espectro clínico que va desde la coledocolitiasis no complicada y asintomática hasta la colangitis aguda y sepsis secundaria (Bapat & Supe, 1996; Williams *et al.*, 2008; Lee, 2009; Lee *et al.*, 2015).

A pesar que la colangitis es una entidad clínica prevalente (en especial en Hispanoamérica), aún no hay consenso respecto de su definición; lo que atenta entre otras cosas, con la posibilidad de realizar investigación que a su vez permita producir mayor conocimiento respecto de patogénesis, fisiopatología, terapéutica médica, quirúrgica y mixta; de pruebas diagnósticas y estándar de referencia; y de factores pronósticos, respecto de los cuales sólo existe un estudio relacionado (Tsujino *et al.*, 2007).

Existe a nivel nacional una definición de colangitis aguda con base en el consenso internacional de estados inflamatorios; la que fue denominada sepsis de origen biliar; y comprende la definición operativa de sepsis acompañado de dilatación de la vía biliar o presencia de coledocolitiasis. Esta fue validada en comparación con la triada de Charcot. Es una aproximación inicial a un modelo fisiopatológico de colangitis aguda (Losada *et al.*, 2004); sin embargo, no existen estudios posteriores aplicando esta propuesta, por lo que no está claro cual es su aporte final.

El modelo de sepsis de origen biliar tiene poco estudio a nivel fisiopatológico; por ende, no es mucho lo que se conoce respecto de producción de mediadores inflamatorios en colangitis. No obstante ello, al intentar extrapolar los eventos que se desarrollan en otros modelos de sepsis, es posible que el comienzo del cuadro clínico se desarrolle como un fenómeno inflamatorio local a nivel de la vía biliar, que lleva a activación del sistema inmune y desencadena la producción de interleucinas proinflamatorias y antiinflamatorias; seguido de una regulación de esta respuesta inflamatoria local, a través del sistema inmune asociado al intestino; para generalizar el fenómeno inflamatorio local, con paso de interleucinas y mediadores inflamatorios a la sangre, vía portal; y por reflujo colangiovenoso.

Existe evidencia tanto experimental como en humanos, respecto del incremento de los niveles de un tipo determinado de interleucina en sangre periférica de pacientes con colangitis (Scotte *et al.*, 1991; Kimura *et al.*, 1999; Hsieh *et al.*, 2001; Padillo *et al.*, 2002).

Por otra parte, aún no está claramente definido el rol que juegan los gérmenes en la patogenia de la colangitis aguda, debido a que existe evidencia de la existencia de colonización bacteriana de la bilis en pacientes con obstrucción de la vía biliar con y sin sepsis; a modo de ejemplo, existen estudio en los que se encontró alta positividad de cultivos de bilis en pacientes con obstrucción de la vía biliar con y sin colangitis (Maluenda *et al.*, 1989; Csendes *et al.*, 1996; Flores *et al.*, 2003).

En un estudio realizado en Temuco, se evi-

denció positividad de cultivos de bilis para bacterias aerobias de 96 % en pacientes con colangitis aguda; con una carga bacteriana de >105 UFC en el 83 % del mismo grupo; siendo las bacterias más frecuentes las enterobacteriáceas; no obstante lo cual, también se encontraron bacterias nosocomiales como *Morganella morganii* y *Citrobacter freundii* (Losada *et al.*, 2006).

MANTEROLA, C. SRIS and SDOM. Constructs associated with sepsis. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 3(4):997-1002, 2016.

SUMMARY: Sepsis is a systemic inflammatory response syndrome (SIRS) that is triggered by infection. On the other hand, multiple organ dysfunction syndrome (MODS) is the failure of critical organ function in patients suffering from SIRS. Because SIRS and SDOM are consequences of excessive inflammatory activation. The aim of this article is to provide a review of some pathophysiological aspects of the SRIS / SDOM construct of infectious origin, using the acute cholangitis as an example of this chain of events.

KEY WORDS: "Sepsis"[Mesh]; "Systemic Inflammatory Response Syndrome"[Mesh]; "Multiple Organ Failure"[Mesh]; "Cholangitis"[Mesh].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andaluz-Ojeda, D.; Bobillo, F.; Iglesias. V.; Almansa, R.; Rico, L.; Gandía, F.; Resino, S.; Tamayo, E.; de Lejarazu, R. O. & Bermajo-Martin, J. F. A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis. *Cytokine*, 57(3):332-6, 2012.
- Balk, R. A. Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit. Care Med.*, 16(2):179-92, 2000.
- Balk, R. A. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Where did it come from and is it still relevant today? *Virulence*, 5:20-6, 2014.
- Bapat, R. D.; Supe, A. N.; Patwardhan, A.; Kocher, H. M.; Parab, S. & Sathe, M. J. Biliary sepsis: an ascending infection. *Indian J. Gastroenterol.*, 15:126-8, 1996.
- Bantel, H. & Schulze-Osthoff, K. Cell death in sepsis: a matter of how, when, and where. *Crit. Care.*, 13(4):173, 2009.

- Bone, R. C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit. Care Med.*, 24:1125-8, 1996.
- Cabrera-Perez, J.; Badovinac, V. P. & Griffith, T. S. Enteric immunity, the gut microbiome, and sepsis: Rethinking the germ theory of disease. *Exp. Biol. Med.*, 242(2):127-39, 2017.
- Cawcutt, K. A. & Peters, S. G. Severe sepsis and septic shock: clinical overview and update on management. *Mayo. Clin. Proc.*, 89(11):1572-8, 2014.
- Csendes, A.; Mitru, N.; Maluenda, F.; Diaz, J. C, Burdiles, P.; Csendes, P. & Pinones, E. Counts of bacteria and pyocytes of choledochal bile in controls and in patients with gallstones or common bile duct stones with or without acute cholangitis. *Hepatogastroenterology*, 43(10):800-6, 1996.
- Dellinger, R. P. Inflammation and coagulation: implications for the septic patient. *Clin. Infect. Dis.*, 36:1259-65, 2003.
- de Werra, I.; Jaccard, C.; Corradin, S. B.; Chiroléro, R.; Yersin, B.; Gallati, H.; Assicot, M.; Bohuon, G.; Baumgartner, J. D; Glauser, M. P. & Heumann, D. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit. Care Med.*, 25(4):607-13, 1997.
- Ferreira, A. M. & Sakr, Y. Organ dysfunction: general approach, epidemiology, and organ failure scores. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 32:543-51, 2011.
- Flores, C.; Maguilnik, I.; Hadlich, E. & Goldani, L. Z. Microbiology of choledochal bile in patients with choledocholithiasis admitted to a tertiary hospital. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 18(3):333-6, 2003.
- Gilbert, M.; Livingston, R.; Felberg, J. & Bishop, J. J. Multiplex single molecule counting technology used to generate interleukin 4, interleukin 6, and interleukin 10 reference limits. *Anal. Biochem.*, 503:11-20, 2016.
- Groeneveld, A. B.; Tacx, A. N.; Bossink, A. W.; van Mierlo, G. J. & Hack, C. E. Circulating inflammatory mediators predict shock and mortality in febrile patients with microbial infection. *Clin. Immunol.*, 106(2):106-15, 2003.
- Hesse, D. G.; Tracey, K. J.; Fong, Y. et al. Cytokine appearance in human endotoxemia and primate bacteremia. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 166(2):147-53, 1988.
- Hsieh, C. S.; Huang, C. C.; Wu, J. J.; Chaung, H. C.; Wu, C. L.; Chang, N. K.; Chang, Y. M.; Chou, M. H. & Chuang, J. H. Ascending cholangitis provokes IL-8 and MCP-1 expression and promotes inflammatory cell infiltration in the cholestatic rat liver. *J. Pediatr. Surg.*, 36(11):1623-8, 2001.
- Ikuta, S.; Ono, S.; Kinoshita, M.; Tsujimoto, H.; Yamauchi, A. & Mozhizuki, M. Interleukin-18 concentration in the peritoneal fluid correlates with the severity of peritonitis. *Am. J. Surg.*, 185(6):550-5, 2003.
- Jawa, R. S.; Kulaylat, M, N.; Baumann, H. & Dayton, M. T. What is new in cytokine research related to trauma/critical care. *J. Intensive Care. Med.*, 21(2):63-85, 2006.
- Jeger, V.; Djafarzadeh, S.; Jakob, S. M. & Takala, J. Mitochondrial function in sepsis. *Eur. J. Clin. Invest.*, 43(5):532-42, 2013.
- Jorgensen, I. & Miao, E. A. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens. *Immunol. Rev.*, 265(1):130-42, 2015.
- Kimura, F.; Miyazaki, M.; Suwa, T.; Supiura, T.; Shinoda, T.; Itoh, H.; Ambiru, S.; Shimizu, H. & Nakagawa, K. Serum interleukin-6 levels in patients with biliary obstruction. *Hepatogastroenterology*, 46(27):1613-7, 1999.
- Klingensmith, N. J. & Coopersmithm C. M. The Gut as the Motor of Multiple Organ Dysfunction in Critical Illness. *Crit. Care. Clin.*, 32(2):203-12, 2016.
- Kraft, R.; Herndon, D. N.; Finnerty, C. C.; Cox, R. A.; Song, J. & Jeschke, M. G. Predictive Value of IL-8 for Sepsis and Severe Infections After Burn Injury: A Clinical Study. *Shock*, 43(3):222-7, 2015.
- Kumar, A.; Zanotti, S.; Bunnell, G.; Habet, K.; Añel, R.; Neumann A.; Cheang, M.; Dinarello, C. A.; Cutler, D. & Parrillo, J. E. Interleukin-10 blunts the human inflammatory response to lipopolysaccharide without affecting the cardiovascular response. *Crit. Care. Med.*, 33:331-40, 2005.
- Lee, J. G. Diagnosis and management of acute cholangitis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 6:533-41, 2009.
- Lee, J. M.; Lee, S. H.; Chung, K.H.; Park, J. M.; Lee, B. S.; Paik, W. H.; Park, J. K.; Ryu, J. K. & Kim, Y. T. Risk factors of organ failure in cholangitis with bacteriobilia. *World. J. Gastroenterol.*, 21(24):7506-13, 2015.
- Levy, M. M.; Fink, M. P.; Marshall, J. C.; Abraham, E.; Angus, D. & Cook, D. International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*, 29(4):530-8, 2003.
- Losada, H.; Manterola, C.; Vial, M. & Pineda, V. Sepsis de origen biliar ¿Alternativa diagnóstica en pacien-

tes con colangitis aguda litiásica? *Rev. Chil. Cir.*, 56:562-6, 2004.

Losada, H.; Manterola, C.; Vial, M. & Pineda, V. Recuento bacteriano en la bilis de pacientes con colangitis aguda. *Rev. Chil. Cir.*, 58:35-9, 2006.

Lvovschi, V.; Arnaud, L.; Parizot, C.; Freund, Y.; Juillien, G. & Ghillani-Dalbin, P. Cytokine profiles in sepsis have limited relevance for stratifying patients in the emergency department: a prospective observational study. *PLoS One*, 6(12):e28870, 2011.

Maluenda, F.; Csendes, A.; Burdiles, P. & Diaz, J. Bacteriological study of choledochal bile in patients with common bile duct stones, with or without acute suppurative cholangitis. *Hepatogastroenterology*, 36(3):132-5, 1989.

Muehlstedt, S. G.; Richardson, C. J.; Lyte, M. & Rodriguez, J. L. Systemic and pulmonary effector cell function after injury. *Crit. Care Med.*, 30(6):1322-6, 2002.

Ozturk, H.; Yagmur, Y. & Ozturk, H. The prognostic importance of serum IL-1beta, IL-6, IL-8 and TNF-alpha levels compared to trauma scoring systems for early mortality in children with blunt trauma. *Pediatr. Surg. Int.*, 24(2):235-9, 2008.

Padillo, F. J.; Muntane, J.; Montero, J. L.; Briceño, J.; Miño, G. & Solorzano, G. Effect of internal biliary drainage on plasma levels of endotoxin, cytokines, and C-reactive protein in patients with obstructive jaundice. *World J. Surg.*, 26(11):1328-32, 2002.

Pinheiro da Silva, F. & Nizet, V. Cell death during sepsis: integration of disintegration in the inflammatory response to overwhelming infection. *Apoptosis*, 14(4):509-21, 2009.

Rivera-Chavez, F. A.; Wheeler, H.; Lindberg, G.; Munford, R. S. & O'Keefe, G. E. Regional and systemic cytokine responses to acute inflammation of the vermiform appendix. *Ann. Surg.*, 237(3):408-16, 2003.

Rossaint, J. & Zarbock, A. Pathogenesis of Multiple Organ Failure in Sepsis. *Crit. Rev. Immunol.*, 35(4):277-91, 2015.

Scotte, M.; Daveau, M.; Hiron, M.; Lemeland, J. F.; Teniere, P. & Lebreton, J. P. Interleukin-6 (IL-6) and acute-phase proteins in rats with biliary sepsis. *Eur. Cytokine Netw.*, 22:177-82, 1991.

Singer, M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*, 5(1):66-72, 2014.

Talmor, M.; Hydo, L. & Barie, P. S. Relationship of systemic inflammatory response syndrome to organ

dysfunction, length of stay, and mortality in critical surgical illness: effect of intensive care unit resuscitation. *Arch. Surg.*, 134:81-7, 1999.

Tarlowe, M. H.; Duffy, A.; Kannan, K. B.; Itagaki, K.; Lavery, R. F. & Livingston, D. H. Prospective study of neutrophil chemokine responses in trauma patients at risk for pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 171:753-9, 2005.

Tsujino, T.; Sugita, R.; Yoshida, H.; Yagioka, H.; Kogure, H. & Sasaki, T. Risk factors for acute suppurative cholangitis caused by bile duct stones. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 19(7):585-8, 2007.

Vaishnavi, C. Translocation of gut flora and its role in sepsis. *Indian J. Med. Microbiol.*, 31:334-42, 2013.

Vincent, J. L.; Opal, S. M.; Marshall, J. C. & Tracey, K. J. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*, 381(9868):774-5, 2013.

Williams, E. J.; Green, J.; Beckingham, I.; Parks, R.; Martin, D. & Lombard, M. Guidelines on the management of common bile duct stones. *Gut*, 57(7):1004-21, 2008.

Xu, X. J.; Tang, Y. M.; Song, H.; Yang, S. L.; Xu, W. Q. & Shi, S. W. A multiplex cytokine score for the prediction of disease severity in pediatric hematology/oncology patients with septic shock. *Cytokine*, 64(2):590-6, 2013.

Dirección de correspondencia:
Dr. Carlos Manterola
Departamento de Cirugía y CEMyQ
Universidad de La Frontera.
Manuel Montt 112, Oficina 408.
Temuco
CHILE.

Email: carlos.manterola@ufrontera.cl

Recibido : 11-09-2016
Aceptado: 12-10-2016