

## TRABAJO FIN DE GRADO



---

# Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

Asociación entre el polimorfismo IL-6 rs1800795 y la mortalidad por shock séptico

ALUMNA: Marta Castellanos Calvo

TUTOR: Eduardo Tamayo Gómez

COTUTORA: M<sup>a</sup> Fe Muñoz Moreno

## ÍNDICE

RESUMEN.....	2
INTRODUCCIÓN .....	3
MATERIAL Y MÉTODOS .....	4
Diseño del estudio.....	4
Grupos control.....	4
Datos clínicos.....	5
Genotipado del DNA .....	6
Variable resultado .....	6
Análisis estadístico.....	6
RESULTADOS .....	7
Características de la población de estudio .....	7
Características del polimorfismo IL-6 rs1800795.....	8
Polimorfismo de IL-6 y muerte en pacientes con shock séptico.....	8
DISCUSIÓN.....	13
CONCLUSIONES .....	16
BIBLIOGRAFÍA.....	17
PÓSTER .....	21

## **RESUMEN**

**Introducción:** La sepsis es una disfunción orgánica causada por una respuesta descontrolada del huésped a la infección, constituyendo la principal causa de muerte por infección, especialmente si no es reconocida y tratada precozmente. El objetivo de este estudio es analizar si existe una relación entre el polimorfismo IL-6 rs1800795 y la mortalidad por shock séptico en pacientes europeos de raza blanca sometidos a cirugía mayor.

**Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo en 202 pacientes con shock séptico sometidos a cirugía mayor cardíaca o abdominal procedentes de una base de datos anonimizada. El diagnóstico de shock séptico se estableció de acuerdo a la definición internacional de shock séptico. El polimorfismo IL-6 rs1800795 fue genotipado empleando la plataforma Sequenom's MassARRAY. El análisis de asociación se realizó bajo un modelo de herencia genética recesiva (CC vs GG/CG).

**Resultados:** Los pacientes con genotipo CC para el polimorfismo IL-6 *rs1800795* tuvieron una tasa de mortalidad más alta que los pacientes con genotipo GG/CG a los 7 días [31.6% (6/19) vs 10.4% (19/183); test log-rank ( $p=0.005$ )], 28 días [57.9% (11/19) vs 33.3% (61/183); test log-rank ( $p = 0.009$ )], y 90 días [68.4% (13/19) vs. 53.5% (98/183); test log-rank ( $p = 0.006$ )]. El genotipo IL-6 rs1800795 CC se asoció con un mayor riesgo de muerte por shock séptico durante los primeros 7 días [hazard ratio ajustada (aHR) 4.65;  $p = 0.002$ ], 28 días (aHR 2.50;  $p = 0.006$ ), y 90 días (aHR 2.28;  $p = 0.006$ ) tras el diagnóstico de shock séptico. Al estratificar a los pacientes en función del tipo de cirugía, se observó que en el grupo sometido a cirugía cardíaca, aquellos con genotipo IL-6 rs1800795 CC tuvieron mayor riesgo de muerte los primeros 7 días (aHR 18.39;  $p = 0.001$ ) y 28 días (aHR 6.1;  $p = 0.025$ ) en comparación con los pacientes con genotipo GG/GC. En cambio, en el grupo de pacientes sometidos a cirugía abdominal, aquellos con genotipo IL-6 rs1800795 CC tuvieron mayor riesgo de muerte únicamente al final del seguimiento (90 días) (aHR 1.98;  $p = 0.050$ ) en comparación con los pacientes con genotipo GG/GC.

**Conclusiones:** El genotipo IL-6 rs1800795 CC se asocia a un mayor riesgo de muerte por shock séptico en pacientes sometidos a cirugía mayor.

**Palabras clave:** IL-6; SNPs; shock séptico; cirugía mayor.

## **INTRODUCCIÓN**

La sepsis es una condición potencialmente mortal consistente en una disfunción orgánica causada por una respuesta descontrolada del huésped a la infección, constituyendo la principal causa de muerte por infección, especialmente si no es reconocida y tratada precozmente (1). El shock séptico constituye un subgrupo dentro de la sepsis en el que las anomalías circulatorias, celulares y metabólicas subyacentes son lo suficientemente importantes como para suponer un incremento sustancial de la mortalidad (1). A pesar de los avances en el tratamiento y los cuidados de soporte en los últimos años, aún constituye un grave problema sanitario, afectando a millones de personas en todo el mundo, cada año y siendo la causa de muerte de un gran porcentaje de pacientes a nivel hospitalario (1), especialmente en las unidades de cuidados intensivos (2,3). En estos pacientes, un tratamiento precoz y agresivo no ha demostrado un aumento de supervivencia (4), y aquellos pacientes que sobreviven siguen teniendo un riesgo de muerte aumentado en los siguientes meses e incluso años (5).

La disfunción inmunológica constituye la base fisiopatológica de la sepsis. En estos pacientes la respuesta a la infección va a ser insuficiente para erradicar los microorganismos patógenos invasores (6), lo cual puede condicionar su supervivencia (7,8) ya que va a suponer una perpetuación de esta respuesta inflamatoria del huésped por mecanismos moleculares que la convierten en excesiva o incontrolada. Las células de la inmunidad innata expresan receptores de reconocimiento de patrones (RRP) capaces de reconocer patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP), de forma que ante la infección se van a activar diferentes cascadas de señalización que llevan a la liberación de citocinas proinflamatorias (incluyendo TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6), las cuales al acceder al torrente sanguíneo pueden provocar una hipercitoquinemia (9). Estas citocinas proinflamatorias juegan un papel importante en la activación de la vía de señalización JAK/STAT, constituyendo el principal ligando del receptor de superficie de esta vía. Tras su unión al mismo, se ponen en marcha una serie de fosforilaciones que terminan con la dimerización de las proteínas STAT, las cuales son translocadas al núcleo celular, donde promueven la transcripción de diversos genes con el fin de elaborar una respuesta específica contra el agente patógeno (9). Además, las citocinas inflamatorias pueden activar la proteína 3 supresora de la señalización de citocinas (SOCS3) con el objetivo de modular la señalización de las citocinas. Esta proteína juega un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis del sistema inmune tanto en condiciones fisiológicas como patológicas, aunque en el paciente séptico en algunos casos su activación

pueda condicionar un agravamiento (9). Así mismo, estas citocinas proinflamatorias también pueden conducir a daño endotelial y coagulación intravascular, con la formación de coágulos en los vasos sanguíneos de pequeño calibre, fallo multiorgánico, desarrollo de shock séptico y muerte (9,10). En concreto, los niveles plasmáticos de IL-6 se han asociado a un mayor riesgo de sepsis, shock séptico y muerte (11-14).

A pesar de que aún no está claro por qué en circunstancias similares algunos pacientes son capaces de eliminar los microorganismos invasivos con mayor facilidad, mientras que otros desarrollan sepsis y shock séptico, cada vez parece más evidente que en esta variabilidad interindividual la genética juega un papel fundamental, habiéndose relacionado diversos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) tanto con la fisiopatología como con el pronóstico de la sepsis (15). Entre ellos se encuentra el SNP rs1800795 en el promotor del gen de la IL-6, que se ha asociado con el riesgo de sepsis y muerte, pero con resultados variables según el estudio (17,21), de forma que aún no está claro su papel en pacientes sometidos a cirugía mayor. El mayor conocimiento sobre los mecanismos moleculares y genéticos implicados en la patogenia de la sepsis y el shock séptico podría contribuir a un manejo más preciso y dirigido de estas patologías y, con ello, a una disminución de la morbimortalidad asociada.

El objetivo de este estudio es analizar si existe una relación entre el polimorfismo *IL-6* rs1800795 y la muerte por shock séptico en pacientes europeos de raza blanca sometidos a cirugía mayor.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

Con la aprobación del Comité Ético del Hospital Clínico (Valladolid), se llevó a cabo un estudio retrospectivo unicéntrico en 202 pacientes europeos de raza blanca mayores de 18 años que desarrollaron shock séptico, procedentes de una base de datos anonimizada. Estos pacientes habían sido sometidos a cirugía mayor cardíaca o abdominal en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (España) entre abril de 2008 y noviembre de 2012. Se consideró cirugía mayor aquel proceso quirúrgico en el que el paciente se encontraba bajo anestesia general con asistencia respiratoria.

### **Grupos control**

Se incluyó un grupo control de 262 pacientes sometidos a cirugía mayor en el mismo periodo de tiempo y que únicamente desarrollaron síndrome de respuesta inflamatoria

sistémica (SIRS) (22), de edad y género similares al grupo de pacientes que desarrolló shock séptico y que procedían de la misma base de datos anonimizada.

Además, se recogieron las frecuencias alélicas y genotípicas para el polimorfismo estudiado en la población sana utilizando el sitio web 1000 Genomes Project (<http://www.1000genomes.org/home>), que a través de la secuenciación completa del genoma de diferentes grupos de individuos procedentes de múltiples poblaciones, proporciona una amplia representación de la variabilidad genética normal (23). Se seleccionó la población Ibérica en España (IBS), que incluía 107 individuos.

### **Datos clínicos**

Los datos demográficos y clínicos se obtuvieron de los registros médicos: edad, sexo, tipo de cirugía, comorbilidades como hipertensión arterial (HTA), obesidad, diabetes, cardiopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia renal crónica (IRC), enfermedad hepática y cáncer y otras condiciones preoperatorias como tabaquismo y enolismo.

La cirugía cardiaca incluyó cirugía valvular, coronaria y mixta, y en todas ellas se realizó derivación cardiopulmonar. La cirugía abdominal incluyó dehiscencia de la herida, perforación, cirugía biliar, isquemia, cirugía pancreática, absceso abdominal y perforación de vejiga.

Para evaluar la severidad de la sepsis, se emplearon dos escalas de puntuación calculadas en las primeras 24 horas posteriores al diagnóstico: escalas APACHE-II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), que evalúa 12 variables fisiológicas y 2 variables relacionadas con la enfermedad, y varía de 0 a 71; y SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), que evalúa la disfunción de distintos órganos a través de 6 variables y cuya puntuación varía de 0 a 24.

El diagnóstico de shock séptico se estableció en base a los criterios determinados por la Conferencia Internacional para las Definiciones de Sepsis SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS (22). La presencia de infección se documentó o bien se presumió en base a los hallazgos clínicos. En aquellos casos con alta sospecha de infección, pero sin confirmación microbiológica, dos clínicos con experiencia debatieron los hallazgos exploratorios y analíticos y llegaron a un diagnóstico consensuado.

## **Genotipado del DNA**

El DNA total se extrajo de sangre periférica utilizando el equipo High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Las muestras de DNA fueron enviadas al Centro Nacional de Genotipado de España (CeGen; <http://www.cegen.org/>) para el genotipado del polimorfismo IL-6 rs1800795 empleando la plataforma MassARRAY de Sequenom (San Diego, CA, USA) y el sistema de diseño IPLEX<sup>R</sup> Gold.

## **Variable resultado**

El objetivo final era estudiar el impacto del polimorfismo IL-6 rs1800795 en la muerte por shock séptico a lo largo de los 90 días posteriores al diagnóstico. Para ello, se emplearon 3 puntos de seguimiento: 7 días (mortalidad muy precoz), 28 días (mortalidad precoz) y 90 días (mortalidad tardía). El objetivo secundario era estudiar el impacto del polimorfismo IL-6 rs1800795 en la muerte por shock séptico en función del tipo de cirugía.

## **Análisis estadístico**

Para la descripción de la población de estudio, se emplearon pruebas no paramétricas: la prueba U de Mann-Whitney se usó para las variables continuas y la prueba Chi-cuadrado/prueba exacta de Fisher para las variables categóricas.

Para comparar las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo IL-6 rs1800795 en los pacientes con shock séptico frente a los grupos control (SIRS y población sana) se empleó la prueba Chi-cuadrado. Además, se analizó si el polimorfismo IL-rs1800795 se encontraba en equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE).

En el estudio de asociación genética con la mortalidad, se utilizaron el análisis de supervivencia de Kaplan Meier y la regresión de Cox para comparar la muerte en los primeros 7, 28 y 90 días posteriores al diagnóstico en función del genotipo *IL-6* rs1800795. El análisis estadístico se llevó a cabo bajo modelos de herencia dominante, recesiva y codominante, y se evaluó la adecuación del ajuste de cada uno utilizando el criterio de información de Akaike (AIC) y el criterio de información Bayesiano (BIC).

En el seguimiento posterior al diagnóstico de shock séptico, se diferenciaron 3 puntos del tiempo: 7, 28 y 90 días. Para comparar la probabilidad de supervivencia en función del genotipo se utilizaron el método del límite de producto de Kaplan Meier y el test log-rank a los 7, 28 y 90 días. La regresión de Cox se utilizó para estudiar la asociación entre el polimorfismo IL-6 rs1800795 y la variable resultado en los primeros 7, 28 y 90 días. En primer lugar, se llevó a cabo un análisis univariante incluyendo

únicamente el genotipo IL-6 rs1800795 y, posteriormente, se realizó un análisis multivariante ajustando por las covariables clínicas y epidemiológicas más significativas para cada variable resultado, evitando el exceso de ajuste de la regresión. Las covariables se seleccionaron mediante un algoritmo por pasos hacia delante. Se incluyó el SNP [introducir algoritmo (introducción forzada del SNP)], y las covariables más significativas fueron seleccionadas a través del algoritmo por pasos: en cada paso, se evalúa la inclusión o eliminación de la covariable (p-valor de inclusión y eliminación de 0,15 y 0,20 respectivamente). Las covariables utilizadas fueron la puntuación en la escala APACHE II, sexo, edad, tratamiento antibiótico, tipo de cirugía (cardíaca o abdominal), programación de la cirugía (electiva o emergente), peritonitis, comorbilidades (obesidad, diabetes, cardiopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión, neoplasia, enfermedad hepática), tabaquismo y abuso de alcohol.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa IBM SPSS Statistics para Windows, versión 21.0 (IBM Corp, Chicago, Armonk, NY, USA). Todos los contrastes de hipótesis eran bilaterales y la significación estadística se definió como  $p < 0.05$

Por su parte, el análisis de equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) se realizó con el software Haploview 4.2, considerando que existe equilibrio cuando  $p > 0.05$ .

## **RESULTADOS**

### **Características de la población de estudio**

En la **Tabla 1** se muestran las características demográficas y clínicas de los pacientes con shock séptico en función del genotipo IL-6 rs1800795. Como resumen, la mediana de edad de los pacientes era de 73 años, el 63,4% eran varones, y más del 40% de los pacientes tenían cardiopatía o hipertensión. En cuanto al tipo de cirugía, el 40.1% fueron sometidos a cirugía cardíaca frente a un 59.9% sometidos a cirugía abdominal, y el 63.4% fueron intervenciones urgentes. Los patógenos aislados con mayor frecuencia fueron gram-negativos (52.5%) y más del 40% de los pacientes padecieron peritonitis o neumonía. Cuando se estratificó la población en función del genotipo IL-6 rs1800795, sólo se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ( $p=0.018$ ).

En la **Tabla 2** se muestran las características demográficas y clínicas de los pacientes con shock séptico estratificadas según el tipo de cirugía (cardíaca y abdominal). El grupo de cirugía cardíaca tenía un mayor porcentaje de pacientes con obesidad ( $p=0.045$ ), cardiopatía ( $p < 0.001$ ) e hipertensión ( $p=0.014$ ) que el grupo de cirugía

abdominal. Además, el grupo de cirugía cardíaca tuvo mayor puntuación en la escala SOFA ( $p=0.030$ ) y APACHE ( $p=0.032$ ) que el grupo de cirugía abdominal. En lo que a la infección se refiere, el grupo de cirugía cardíaca tuvo mayor frecuencia de bacteriemia relacionada con el catéter ( $p<0.001$ ), endocarditis ( $p<0.001$ ) y neumonía ( $p<0.001$ ) y una menor frecuencia de peritonitis ( $p<0.001$ ). En cuanto a la programación de la cirugía, el grupo sometido a cirugía abdominal tuvo un mayor porcentaje de intervenciones urgentes ( $p<0.001$ ) que el de cirugía cardíaca.

### **Características del polimorfismo IL-6 rs1800795**

Las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo IL-6 rs1800795 en los pacientes con shock séptico en y en los grupos control de pacientes SIRS y sujetos sanos de la población ibérica (IBS) se muestran en la **Tabla 3**. El polimorfismo IL-6 rs1800795 se encontraba en equilibrio de HWE ( $p>0.05$ ) tanto en los pacientes con shock séptico como en los SIRS, lo cual expresa una muestra biológicamente creíble. No se encontraron diferencias significativas en las frecuencias alélicas y genotípicas al comparar entre grupos.

La **Tabla 4** muestra las frecuencias del polimorfismo IL-6 rs1800795 en función del tipo de cirugía. Se encontraron frecuencias alélicas y genotípicas similares en los grupos sometidos a cirugía cardíaca y abdominal y tampoco se encontraron diferencias significativas con los pacientes con SIRS ni con la población sana de referencia (IBS).

### **Polimorfismo de IL-6 y muerte en pacientes con shock séptico**

Se seleccionó un modelo de herencia recesiva (CC vs GG/CG) para el estudio de asociación genética, ya que fue el que mejor se ajustó a nuestros datos.

La probabilidad de supervivencia a los 7, 28 y 90 días después del diagnóstico de shock séptico se muestran en la **Tabla 5**. De los 202 pacientes, 111 (55%) murió con una mediana de supervivencia de 39 días (95% CI 30.7; 47.2). Los pacientes con genotipo IL-6 rs1800795 CC tuvieron menor probabilidad de supervivencia que aquellos con genotipo IL-6 rs1800795 GG/CG a los 7 ( $p=0.005$ ), 28 ( $p=0.009$ ) y 90 días ( $p=0.006$ ).

En la **Tabla 6** se muestra el riesgo de muerte a los 7, 28 y 90 días en función el genotipo IL-6 rs1800795 según el análisis de regresión Cox. El genotipo IL-6 rs1800795 CC se asoció a un mayor riesgo ajustado de muerte por shock séptico en los primeros 7 días [Hazard ratio ajustada (aHR) 4.65;  $p = 0.002$ ], 28 días (aHR 2.50;  $p=0.006$ ), y 90 días (aHR 2.28;  $p = 0.006$ ) en comparación con los pacientes con genotipo IL-6 rs1800795 GG/GC.

La **Tabla 7** muestra el riesgo de muerte a los 7, 28 y 90 días según el genotipo IL-6 rs1800795 y en función del tipo de cirugía. En el grupo sometido a cirugía cardíaca, aquellos con genotipo IL-6 rs1800795 CC tuvieron mayor riesgo de muerte los primeros 7 días (aHR 18.39;  $p = 0.001$ ) y 28 días (aHR 6.1;  $p = 0.025$ ) en comparación con los pacientes con genotipo GG/GC. En cambio, en el grupo de pacientes sometidos a cirugía abdominal, aquellos con genotipo IL-6 rs1800795 CC tuvieron mayor riesgo de muerte únicamente al final del seguimiento (90 días) (aHR 1.98;  $p = 0.050$ ) en comparación con los pacientes con genotipo GG/GC.

Tabla 1. Tabla de descriptivos: Características demográficas y clínicas de los pacientes con shock séptico según el genotipo IL-6 rs1800795

Características	Total de pacientes	GG/GC	CC	p-valor
Nº de pacientes	202	183	19	
Género (masculino)	128 (63.4%)	115 (62.8%)	13 (68.4%)	0.631
Edad (años)	73 (23)	73 (23)	73 (23)	0.974
<b>Comorbilidades</b>				
HTA	111 (55.0%)	100 (54.6%)	11 (57.9%)	0.786
Diabetes	26 (12.9%)	23 (12.6%)	3 (15.8%)	0.690
Cardiopatía	92 (45.5%)	82 (44.8%)	10 (52.5%)	0.515
EPOC	35 (17.3%)	28 (15.3%)	7 (36.8%)	<i>0.018</i>
IRC	30 (14.9%)	28 (15.3%)	2 (10.5%)	0.578
Hepatopatía	9 (4.5%)	8 (4.4%)	1 (5.3%)	0.858
Neoplasia	47 (23.3%)	41 (22.4%)	6 (31.6%)	0.368
Obesidad	30 (14.9%)	27 (14.8%)	3 (15.8%)	0.904
Tabaquismo	36 (17.8%)	35 (19.1%)	1 (5.3%)	0.133
Enolismo	15 (7.4%)	14 (7.7%)	1 (5.3%)	0.706
<b>Tipo de cirugía</b>				
Cardíaca	81 (40.1%)	75 (41.0%)	6 (31.6%)	0.426
Abdominal	121 (59.9%)	108 (59.0%)	13 (68.4%)	0.426
Emergente (vs programada)	128 (63.4%)	116 (63.4%)	12 (63.2%)	0.984
<b>Índices de gravedad</b>				
Score SOFA	9 (4)	9 (4)	9 (4)	0.932
APACHE-II	16 (5)	17 (5)	15 (8)	0.758
<b>Infección</b>				
Gram positivos	99 (49.0%)	92 (50.3%)	12 (63.2%)	0.265
Gram negativos	106 (52.5%)	100 (54.6%)	6 (31.6%)	0.055
Hongos	39 (19.3%)	35 (19.1%)	4 (21.1%)	0.839
Bacteriemia del catéter	68 (33.7%)	63 (34.4%)	5 (26.3%)	0.476
Infección herida quirúrgica	48 (23.8%)	45 (24.6%)	3 (15.8%)	0.391
ITU	24 (11.9%)	21 (11.5%)	3 (15.8%)	0.580
Endocarditis	10 (5.0%)	8 (4.4%)	2 (10.5%)	0.239
Peritonitis	95 (47.0%)	86 (47.0%)	9 (47.4%)	0.975
Neumonía	95 (47.0%)	89 (48.6%)	6 (31.6%)	0.156

Los valores de las variables categóricas se expresan como valor absoluto (porcentaje) y los de las continuas como mediana (rango intercuartílico). El p-valor se calculó utilizando la prueba Chi-cuadrado/prueba exacta de Fisher para las variables categóricas y la prueba de Mann-Whitney para las variables continuas. Las diferencias significativas se muestran en cursiva ( $p < 0.05$ ).

Tabla 2. Tabla de descriptivos: Características demográficas y clínicas de los pacientes con shock séptico según el tipo de cirugía

Características	Cirugía cardíaca	Cirugía abdominal	p-valor
Nº de pacientes	81 (40.1%)	121 (59.9%)	
Género (masculino)	53 (65.4%)	75 (62.0%)	0.618
Edad (años)	73 (14)	74 (23)	0.861
<b>Comorbilidades</b>			
HTA	53 (65.4%)	58 (47.9%)	<i>0.014</i>
Diabetes	14 (17.3%)	12 (9.9%)	0.125
Cardiopatía	56 (69.1%)	36 (29.8%)	<i>&lt;0.001</i>
EPOC	15 (18.5%)	20 (16.5%)	0.714
IRC	12 (14.8%)	18 (14.9%)	0.990
Hepatopatía	2 (2.5%)	7 (5.8%)	0.263
Neoplasia	8 (9.9%)	39 (32.2%)	<i>&lt;0.001</i>
Obesidad	17 (21.0%)	13 (10.7%)	<i>0.045</i>
Tabaquismo	14 (17.3%)	22 (18.2%)	0.870
Enolismo	5 (6.2%)	10 (8.3%)	0.578
<b>Tipo de cirugía</b>			
Emergente (vs programada)	29 (35.8%)	99 (81.8%)	<i>&lt;0.001</i>
<b>Índices de gravedad</b>			
Score SOFA	9 (4)	8 (3)	<i>0.030</i>
APACHE-II	15 (5)	17 (7)	<i>0.032</i>
<b>Infección</b>			
Gram positivos	46 (56.8%)	53 (43.8%)	0.070
Gram negativos	49 (60.5%)	57 (47.1%)	0.062
Hongos	14 (17.3%)	25 (20.7%)	0.551
Bacteriemia del catéter	43 (53.1%)	25 (20.7%)	<i>&lt;0.001</i>
Infección herida quirúrgica	16 (19.8%)	32 (26.4%)	0.273
ITU	11 (13.6%)	13 (10.7%)	0.541
Endocarditis	10 (12.3%)	0 (0.0%)	<i>&lt;0.001</i>
Peritonitis	0 (0.0%)	95 (78.5%)	<i>&lt;0.001</i>
Neumonía	58 (71.6%)	37 (30.6%)	<i>&lt;0.001</i>

Los valores de las variables categóricas se expresan como valor absoluto (porcentaje) y los de las continuas como mediana (rango intercuartílico). El p-valor se calculó utilizando la prueba Chi-cuadrado/prueba exacta de Fisher para las variables categóricas y la prueba de Mann-Whitney para las variables continuas. Las diferencias significativas se muestran en cursiva ( $p < 0.05$ ).

Tabla 3. Frecuencias alélicas y genotípicas: frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo IL-6 rs1800795 en los pacientes con shock séptico en comparación con pacientes con SIRS y con la población ibérica sana (IBS).

SNP	Población IBS	Pacientes SIRS	Pacientes shock séptico	p-valor <sup>a</sup>	p-valor <sup>b</sup>	
N	107	263	202			
HWE (p-valor)	-	0.430	0.750			
Alelos						
	G	65%	63%	68%	0.684	0.306
	C	35%	37%	32%	-	-
Genotipos						
	GG	41.1%	40%	46%	0.481	0.229
	GC	47.7%	44%	45%	0.730	0.903
	CC	12.2%	15%	9%	0.490	0.071

El p-valor se calculó mediante la prueba Chi-cuadrado: (a) diferencias entre la población IBS y los pacientes con shock séptico; (b) diferencias entre los pacientes SIRS y los pacientes con shock séptico.

Tabla 4. Frecuencias alélicas y genotípicas: frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo IL-6 rs1800795 en los pacientes con shock séptico en comparación con pacientes con SIRS y con la población ibérica sana (IBS), en función del tipo de cirugía

CIRUGÍA CARDÍACA	SNP	Población IBS	Pacientes SIRS	Pacientes shock séptico	p-valor <sup>a</sup>	p-valor <sup>b</sup>
N		107	152	81		
HWE (p-valor)		-	0.120	0.450		
Alelos	G	65%	62%	69%	0.674	0.358
	C	35%	38%	31%	-	-
Genotipos	GG	41.1%	41%	46%	0.610	0.551
	GC	47.7%	41%	47%	0.958	0.458
	CC	12.2%	18%	7%	0.351	0.036

CIRUGÍA ABDOMINAL	SNP	Población IBS	Pacientes SIRS	Pacientes shock séptico	p-valor <sup>a</sup>	p-valor <sup>b</sup>
N		107	152	81		
HWE (p-valor)		-	0.680	0.840		
Alelos	G	65%	64%	68%	0.735	0.613
	C	35%	36%	32%	-	-
Genotipos	GG	41.1%	39%	46%	0.541	0.347
	GC	47.7%	49%	43%	0.563	0.431
	CC	12.2%	12%	11%	0.940	0.973

El p-valor se calculó mediante la prueba Chi-cuadrado: (a) diferencias entre la población IBS y los pacientes con shock séptico; (b) diferencias entre los pacientes SIRS y los pacientes con shock séptico. Las diferencias significativas se muestran en cursiva ( $p < 0.05$ ).

Tabla 5. Análisis de supervivencia: Probabilidad de supervivencia a los 7, 28 y 90 días después del diagnóstico de shock séptico (método del límite de producto de Kaplan Meier) en función del genotipo IL-6 rs1800795 en pacientes sometidos a cirugía mayor (cardíaca o abdominal)

Puntos de seguimiento (días)	Total de pacientes (%)	IL-6 rs1800795 GG/CG (%)	IL-6 rs1800795 CC (%)	p-valor (log-rank test)
7	87.6	89.6	68.4	0.005
28	64.4	66.7	42.1	0.009
90	45.0	46.4	31.6	0.006

Tabla 6. Análisis univariante y multivariante: Riesgo de muerte por shock séptico a los 7, 28 y 90 días en función del genotipo IL-6 rs1800795 en pacientes sometidos a cirugía mayor (cardíaca o abdominal)

	Univariante			Multivariante		
	HR	95% CI	p valor	aHR	95% CI	p valor
<b>7 días</b>						
rs1800795 CC	3.43	1.37;8.58	0.009	4.65	1.78;12.13	<i>0.002</i>
Obesidad				2.43	0.93;6.30	0.069
Enolismo				3.56	1.15;11.05	<i>0.028</i>
Cirugía cardíaca				7.95	0.89;71.15	0.064
Peritonitis				11.53	1.37;97.36	<i>0.025</i>
Score APACHE II				1.12	1.05;1.19	< <i>0.001</i>
<b>28 días</b>						
rs1800795 CC	2.28	1.20;4.34	0.012	2.50	1.31;4.80	<i>0.006</i>
Enolismo				1.77	0.84;3.72	0.135
Cardiopatía				2.04	1.23;3.36	<i>0.005</i>
Cirugía emergente				1.91	1.00;3.62	<i>0.050</i>
Peritonitis				2.26	1.32;3.87	<i>0.003</i>
Score APACHE II				1.04	1.00;1.08	0.052
<b>90 días</b>						
rs1800795 CC	2.21	1.23;3.97	0.008	2.28	1.26;4.12	<i>0.006</i>
Cardiopatía				1.73	1.14;2.63	<i>0.010</i>
Hepatopatía				2.01	0.86;4.70	0.107
Cirugía emergente				1.84	1.18;2.88	<i>0.008</i>
Peritonitis				1.87	1.21;2.89	<i>0.005</i>

Los valores de p se calcularon mediante la regresión de Cox ajustando por las covariables clínicas y epidemiológicas más importantes (ver sección de análisis estadístico). También se expresan la Hazard Ratio ajustada y el intervalo de confianza al 95%. Las diferencias significativas se muestran en cursiva ( $p < 0.05$ ).

Tabla 7. Análisis univariante y multivariante: Riesgo de muerte por shock séptico a los 7, 28 y 90 días en función del genotipo IL-6 rs1800795 según el tipo de cirugía: cardíaca o abdominal

CIRUGÍA CARDÍACA	Univariante			Multivariante		
	HR	95% CI	P valor	HR	95% CI	p valor
<b>7 días</b>						
rs1800795 CC	8.99	2.14;37.76	0.003	18.39	3.31;102.1	<i>0.001</i>
<b>28 días</b>						
rs1800795 CC	4.27	1.20;15.12	0.024	6.10	1.25;29.8	<i>0.025</i>
<b>90 días</b>						
rs1800795 CC	4.27	1.20;15.12	0.024	3.48	0.77;15.64	0.103

CIRUGÍA ABDOMINAL	Univariante			Multivariante		
	HR	95% CI	P valor	HR	95% CI	p valor
<b>7 días</b>						
rs1800795 CC	1.91	0.55;6.65	0.309	2.78	0.73;10.56	0.133
<b>28 días</b>						
rs1800795 CC	1.63	0.77;3.46	0.202	1.89	0.88;4.04	0.101
<b>90 días</b>						
rs1800795 CC	1.69	0.86;3.30	0.126	1.98	1.00;3.93	<i>0.050</i>

Los valores de p se calcularon mediante la regresión de Cox ajustando por las covariables clínicas y epidemiológicas más importantes (ver sección de análisis estadístico). También se expresan la Hazard Ratio ajustada y el intervalo de confianza al 95%. Las diferencias significativas se muestran en cursiva ( $p < 0.05$ ).

## **DISCUSIÓN**

En principio, este estudio es el primero en el que se describe la relación entre el polimorfismo IL-6 rs1800795 y el riesgo de muerte relacionada con shock séptico en pacientes europeos sometidos a cirugía mayor cardíaca o abdominal.

La variabilidad genética en los genes de las citocinas puede influir en el riesgo de sepsis y de muerte por sepsis (15). Entre estas variaciones genéticas se encuentran los SNPs del promotor de IL-6, que podrían estar asociados con el riesgo de sepsis y la mortalidad (17). A lo largo de este estudio, se analizó la influencia del polimorfismo IL-6 rs1800795 en mortalidad por shock séptico, observándose un mayor riesgo de muerte por shock séptico en aquellos pacientes con genotipo IL-6 rs1800795 CC, y sugiriendo estos resultados que el polimorfismo IL-6 rs1800795 podría desempeñar un papel importante en la patogenia del shock séptico. Al comparar las frecuencias alélicas y genotípicas de dicho polimorfismo entre los pacientes con shock séptico y los dos grupos control (pacientes con SIRS y población sana) no se encontraron diferencias significativas, indicando que no existían sesgos de distribución del polimorfismo IL-6 rs1800795.

El polimorfismo IL-6 rs1800795 se había asociado previamente a la sepsis y la mortalidad, pero con resultados discordantes (17-21). En la población europea, el genotipo IL-6 rs1800795 GG se asoció con la protección frente al desarrollo de shock séptico en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (17) y a una menor tasa de mortalidad (17,21). En población griega, el genotipo IL-6 rs1800795 GG no mostró ninguna asociación con la sepsis severa ni con la mortalidad (18). En la población asiática, los portadores del alelo IL-6 rs1800795 C tuvieron mayor riesgo de shock séptico, pero no mayor riesgo de muerte (19). En un metaanálisis reciente, Gal et Al. (20) encontraron una asociación estadísticamente significativa entre el genotipo IL-6 rs1800795 CC y la mortalidad relacionada con sepsis (CC vs GC/GG: OR 1.92  $p=0.03$ ), que desapareció tras la corrección de Bonferroni. En este sentido, hay que tener en cuenta que únicamente seis estudios, cuatro de ellos con un tamaño muestral limitado ( $n<60$ ) fueron incluidos en el metaanálisis de la mortalidad relacionada con sepsis. Concluyeron que la evidencia actual no respalda un efecto directo del polimorfismo IL-6 rs1800795 sobre el riesgo de sepsis y que se requieren más investigaciones para evaluar el efecto de este polimorfismo en la mortalidad por sepsis.

La IL-6 es una citocina proinflamatoria que tiene un papel determinante en la regulación de la respuesta inmune del huésped en la sepsis, y la sobreexpresión de la

misma se asocia al desarrollo de sepsis grave y a la mortalidad (11-14). Esta asociación podría estar mediada por una expresión variable de la IL-6 codificada por el huésped. Las variaciones polimórficas C/G en la posición 174 del gen de la IL-6 (rs1800795) resultan en una diferente actividad del promotor que regula la transcripción del gen de la IL-6, promoviendo unos niveles más altos de IL-6 circulante en aquellos pacientes portadores del alelo G (16). Estas discrepancias entre estudios, incluyendo el nuestro, podrían deberse al hecho de que el polimorfismo rs1800795 no sea la mutación causal o no sea la única responsable. De este modo, es posible que el efecto del polimorfismo rs1800795 esté relacionado también con otros SNPs en el promotor de la IL-6 que muestran un alto desequilibrio de ligamiento con el polimorfismo rs1800795 a la hora de formar haplotipos (26,27). En este estudio, la medición de los niveles plasmáticos de IL-6 podrían ser muy útiles para reforzar la hipótesis de que el efecto del polimorfismo de IL-6 rs1800795 es un resultado biológico real. Sin embargo, estas mediciones no estuvieron disponibles para el estudio.

Por otra parte, tanto la etiología como la patogenia de la sepsis son complejas, y el polimorfismo rs1800795 podría actuar sinérgicamente con otros factores genéticos (15) que podrían contribuir también al riesgo de muerte en los pacientes con shock séptico. Estos factores podrían ser polimorfismos en genes de diferentes tipos de interleucinas con diferentes papeles en el desarrollo de la sepsis y en el resultado clínico de la misma (26,27)

En nuestro estudio, la asociación entre el polimorfismo rs1800795 y la muerte relacionada con shock séptico también se observó tras la estratificación de la población de estudio según el tipo de cirugía. Mientras que los pacientes sometidos a cirugía cardíaca mostraron un riesgo significativo de muerte por shock séptico en los primeros 7 y 28 días, los sometidos a cirugía abdominal únicamente mostraron un mayor riesgo de muerte al finalizar el seguimiento (90 días). Esta diferencia podría ser intrínseca al tipo de cirugía, pero no debemos olvidarnos del bajo tamaño muestral en cada grupo de cirugía. Respecto a la asociación encontrada en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, la circulación extracorpórea y el daño inducido por la propia cirugía, producen complejas respuestas inflamatorias que pueden llevar a grados variables de lesión por isquemia-reperusión y/o respuesta inflamatoria (28). En estas circunstancias, el papel del polimorfismo IL-6 rs1800795 podría verse intensificado, y esto justificaría el hecho de que se encontrara un mayor riesgo de muerte durante las primeras 4 semanas de seguimiento. Por otra parte, la asociación encontrada en el grupo sometido a cirugía abdominal podría deberse al desarrollo de sepsis con mayor rapidez que los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, puesto que

las infecciones intraabdominales normalmente ocurren en los primeros días tras la intervención (4). En este caso, la influencia del polimorfismo IL-6 rs1800795 en el desarrollo de muerte relacionada con shock séptico parece ser mantenida en el tiempo, pero el efecto solo es significativo al final del seguimiento (90días).

A pesar de que la tasa de letalidad del shock séptico sigue siendo alta, ha disminuido significativamente en las últimas dos décadas gracias a la combinación de tratamientos antiinfecciosos y tratamientos agresivos de soporte (4). Sin embargo, estos pacientes van a ser susceptibles de sufrir complicaciones relacionadas con su estancia en UCI, lo cual tiene un impacto significativo en su pronóstico (29,30). En un artículo reciente, Daviaud et Al (31) establecen que mientras que la mayor parte de muertes tempranas se deben al fracaso multiorgánico debido a la infección primaria, la principal causa de muertes tardías son las complicaciones relacionadas con la estancia en UCI, tales como infección nosocomial o isquemia mesentérica. En este estudio, además del polimorfismo IL-6 rs1800795, se encontraron otra serie de factores con una asociación significativa con la mortalidad, siendo la puntuación en la escala APACHE II el factor más relevante en la mortalidad precoz, pero desapareciendo en favor de otros como la cirugía emergente, peritonitis y cardiopatía en la mortalidad tardía. Asimismo, se incluyeron en el análisis varios factores pronósticos ya conocidos, pero no se puede descartar que otras variables no recogidas puedan influir en el resultado clínico.

Finalmente, para la correcta interpretación de los resultados deben tenerse en cuenta una serie de limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio con un diseño retrospectivo y una muestra relativamente pequeña, lo cual puede dificultar la obtención de valores estadísticamente significativos en el análisis de asociación, sobre todo cuando se estratifica en función del tipo de cirugía. Además, el limitado tamaño muestral puede incrementar el riesgo de falsos positivos. En segundo lugar, las diferencias encontradas en los pacientes con EPOC se observaron cuando se estratificó a los pacientes en función del genotipo, pero la EPOC se incluyó dentro del análisis multivariante. En tercer lugar, hay que destacar que actualmente existe una gran controversia en cuanto al ajuste del p-valor después de pruebas múltiples en estudios clínicamente orientados (32, 33). Sin embargo, en estudio, la hipótesis se apoyaba en la teoría disponible y en publicaciones previas en pacientes sépticos, de forma que no se estaba realizando una búsqueda al azar de un resultado significativo, y por tanto los resultados no deberían verse afectados por el alto número de análisis estadísticos.

## **CONCLUSIONES**

La presencia del genotipo CC IL-6 rs1800795 se asocia a un mayor riesgo de muerte por shock séptico en pacientes sometidos a cirugía mayor (cardíaca o abdominal). Estos resultados apoyan el papel fisiopatológico de la IL-6 en el desarrollo de sepsis y shock séptico y abren la puerta a la posibilidad de un abordaje más preciso de los pacientes con shock séptico en función de su riesgo individual. Sin embargo, para corroborar estos resultados, se necesitan más análisis que incluyan a un mayor tamaño muestral.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Titmarsh CJ, Moscovis SM, Hall S, Tzanakaki G, Kesanopoulos K, Xirogianni A, et al. Comparison of cytokine gene polymorphisms among Greek patients with invasive meningococcal disease or viral meningitis. *J Med Microbiol.* 2013;62(Pt 5):694–700.
2. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit Care Med.* 2014;42(3):625–31.
3. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, et al. Outcomes of the surviving sepsis campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(12):919–24.
4. 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. *Intensive Care Med.* 2013;39(2):165–228.
5. Endler G, Marculescu R, Starkl P, Binder A, Geishofer G, Muller M, et al. Polymorphisms in the interleukin-1 gene cluster in children and Young adults with systemic meningococemia. *Clin Chem.* 2006;52(3):511–4.
6. Machado JR, Soave DF, da Silva MV, de Menezes LB, Etchebehere RM, Monteiro ML, et al. Neonatal sepsis and inflammatory mediators. *Mediat Inflamm.* 2014;2014:269681.
7. Shao R, Li CS, Fang Y, Zhao L, Hang C. Low B and T lymphocyte attenuator expression on CD4+ T cells in the early stage of sepsis is associated with the severity and mortality of septic patients: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2015;19:308.
8. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med.* 2010;38(2 Suppl.):S26–34.
9. Hwang IR, Kodama T, Kikuchi S, Sakai K, Peterson LE, Graham DY, et al. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin1beta production in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology.* 2002;123(6):1793–803.
10. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity.* 2014;40(4):463–75.
11. Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJ, Nuijens JH, Strack Van Schijndel RJ, Eerenberg-Belmer AJ, et al. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood.* 1989;74(5):1704–10.

12. Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, Kierulf P, Espevik T. The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin 6, interleukin 1, and fatal outcome. *J Exp Med*. 1989;169(1):333–8.
13. Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Braun GG, Radespiel-Troeger M. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis. *J Crit Care*. 2011;26(1):54–64.
14. Andaluz-Ojeda D, Bobillo F, Iglesias V, Almansa R, Rico L, Gandia F, et al. A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis. *Cytokine*. 2012;57(3):332–6.
15. Christaki E, Giamarellos-Bourboulis EJ. The beginning of personalized medicine in sepsis: small steps to a bright future. *Clin Genet*. 2014;86(1):56–61.
16. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Investig*. 1998;102(7):1369–76.
17. Martin-Loeches I, Sole-Violan J, Rodriguez de Castro F, Garcia-Laorden MI, Borderias L, Blanquer J, et al. Variants at the promoter of the interleukin-6 gene are associated with severity and outcome of pneumococcal community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2012;38(2):256–62.
18. Panayides A, Ioakeimidou A, Karamouzou V, Antonakos N, Koutelidakis I, Giannikopoulos G, et al. 572 G/C single nucleotide polymorphism of interleukin-6 and sepsis predisposition in chronic renal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(12):2439–46.
19. Antonelli M, Bonten M, Chastre J, Citerio G, Conti G, Curtis JR, et al. Year in review in intensive care medicine 2011. II. Cardiovascular, infections, pneumonia and sepsis, critical care organization and outcome, education, ultrasonography, metabolism and coagulation. *Intensive Care Med*. 2012;38(3):345–58.
20. Gao JW, Zhang AQ, Pan W, Yue CL, Zeng L, Gu W, et al. Association between IL-6-174G/C polymorphism and the risk of sepsis and mortality: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0118843.
21. Gupta DL, Nagar PK, Kamal VK, Bhoi S, Rao DN. Clinical relevance of single nucleotide polymorphisms within the 13 cytokine genes in North Indian trauma hemorrhagic shock patients. *Scand J trauma Resusc Emerg Med*. 2015;23:96.

22. 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.* 2003;31(4):1250–6.
23. Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM, Korbel JO, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature.* 2015;526(7571):68–74.
24. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818–29.
25. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonca A, Cantraine F, Thijs L, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working group on sepsis related problems of the ESICM. *Intensive Care Med.* 1999;25(7):686–96.
26. Garcia-Ramirez RA, Ramirez-Venegas A, Quintana-Carrillo R, Camarena AE, Falfan-Valencia R, Mejia-Arangure JM. TNF, IL6, and IL1B polymorphisms are associated with severe influenza A (H1N1) virus infection in the Mexican population. *PLoS ONE.* 2015;10(12):e0144832.
27. Zhang AQ, Pan W, Gao JW, Yue CL, Zeng L, Gu W, et al. Associations between interleukin-1 gene polymorphisms and sepsis risk: a metaanalysis. *BMC Med Genet.* 2014;15:8.
28. Wen AQ, Gu W, Wang J, Feng K, Qin L, Ying C, et al. Clinical relevance of IL-1beta promoter polymorphisms (–1470, –511, and –31) in patients with major trauma. *Shock.* 2010;33(6):576–82.
29. Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets—an updated view. *Mediat Inflamm.* 2013;2013:165974.
30. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial. *Crit Care Med.* 2016;44(2):275–81.
31. Daviaud F, Grimaldi D, Dechartres A, Charpentier J, Geri G, Marin N, et al. Timing and causes of death in septic shock. *Ann Intensive Care.* 2015;5(1):16.
32. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ.* 1998;316(7139):1236–8.

33. Sterne JA, Davey Smith G. Sifting the evidence—what's wrong with significance tests? *BMJ*. 2001;322(7280):226–31.

# ASOCIACIÓN ENTRE POLIMORFISMO IL-6 RS1800795 Y LA MORTALIDAD POR SHOCK SÉPTICO

**ALUMNA:** Marta Castellanos Calvo

**TUTOR:** Eduardo Tamayo Gómez

**COTUTORA:** M<sup>a</sup> Fe Muñoz Moreno



Universidad de Valladolid

## INTRODUCCIÓN

### SEPSIS

- › Disfunción orgánica por respuesta descontrolada a la infección.
- › Elevada morbimortalidad.

### IL-6

- › Citocina proinflamatoria.
- › Sobreexpresión -> Sepsis grave y mortalidad.

### IL-6 RS1800795

- › SNP gen promotor IL-6.

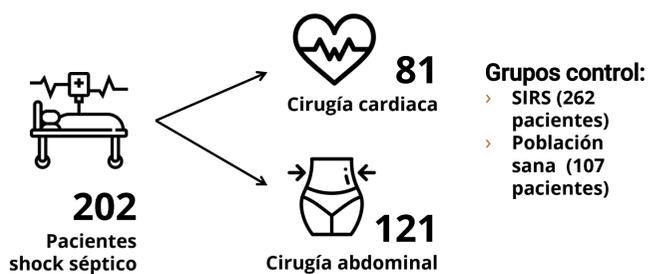
## OBJETIVO

Analizar la relación entre el polimorfismo IL-6 rs1800795 y la mortalidad por shock séptico en pacientes sometidos a cirugía mayor.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Estudio retrospectivo unicéntrico

- › Abril 2008 – Noviembre 2012.
- › Proyecto financiado por fondos del Instituto de Salud Carlos III. Referencia PI 15/01451.



- ✓ Datos clínicos y epidemiológicos.
- ✓ Apache II, SOFA.
- ✓ Genotipado DNA.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- 1) Análisis descriptivo:
  - › Según genotipo.
- 2) Frecuencias alélicas y genotípicas:
  - › Comparación con grupos control.
  - › Equilibrio Hardy-Weinberg.
- 3) Análisis de asociación:
  - › Univariante.
  - › Multivariante (edad, sexo, comorbilidades, APACHE II).

## RESULTADOS

### Polimorfismo IL-6 y mortalidad por shock séptico

	Univariante			Multivariante		
	HR	95% CI	p valor	aHR	95% CI	p valor
7 días						
rs1800795 CC	3.43	1.37;8.58	0.009	4.65	1.78;12.13	0.002
28 días						
rs1800795 CC	2.28	1.20;4.34	0.012	2.50	1.31;4.80	0.006
90 días						
rs1800795 CC	2.21	1.23;3.97	0.008	2.28	1.26;4.12	0.006

Genotipo CC, mayor riesgo de muerte que GG/CG a los 7, 28 y 90 días.

### CIRUGÍA CARDIACA

	Univariante			Multivariante		
	HR	95% CI	p valor	aHR	95% CI	p valor
7 días						
rs1800795 CC	8.99	2.14;37.76	0.003	18.39	3.31;102.1	0.001
28 días						
rs1800795 CC	4.27	1.20;15.12	0.024	6.10	1.25;29.8	0.025
90 días						
rs1800795 CC	4.27	1.20;15.12	0.024	3.48	0.77;15.64	0.103

Cirugía cardíaca: Genotipo CC, mayor riesgo de muerte que GG/CG a los 7 y 28 días.

### CIRUGÍA ABDOMINAL

	Univariante			Multivariante		
	HR	95% CI	p valor	aHR	95% CI	p valor
7 días						
rs1800795 CC	1.91	0.55;6.65	0.309	2.78	0.73;10.56	0.133
28 días						
rs1800795 CC	1.63	0.77;3.46	0.202	1.89	0.88;4.04	0.101
90 días						
rs1800795 CC	1.69	0.86;3.30	0.126	1.98	1.00;3.93	0.050

Cirugía abdominal: Genotipo CC, mayor riesgo de muerte que GG/CG a los 90 días.

## CONCLUSIÓN

El genotipo IL-6 rs1800795 CC (recesivo) se asocia a un mayor riesgo de muerte por shock séptico en pacientes sometidos a cirugía mayor cardíaca y abdominal.

## BIBLIOGRAFÍA

- › Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. Crit Care Med. 2010;38(2 Suppl.): S26–34.
- › Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. Immunity. 2014;40(4):463–75.
- › Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJ, Nuijens JH, Strack Van Schijndel RJ, Eerenberg-Belmer AJ, et al. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. Blood. 1989;74(5): 1704–10.