

Medicina genómica aplicada a la neumonía aguda comunitaria

Dres. Pablo Cardinal*, Gloria Rieppi†, Milka Bengochea‡

Resumen

Las infecciones del tracto respiratorio inferior constituyen un enorme flagelo para la humanidad. La neumonía aguda comunitaria es la principal enfermedad respiratoria por frecuencia y severidad. A pesar de los avances de la medicina moderna, su morbilidad y mortalidad permanecen prácticamente incambiadas.

La respuesta ante un agravio infeccioso es estrictamente individual al estar influida por la estructura genética del huésped.

La medicina genómica procura personalizar y optimizar el diagnóstico, pronóstico y tratamiento mediante el reconocimiento de la influencia que ejercen determinadas variantes genéticas, denominadas polimorfismos, en la susceptibilidad y evolución de las diversas patologías.

Los polimorfismos genéticos son capaces de modificar el riesgo de padecer determinado evento o suceso en una enfermedad específica por lo cual su reconocimiento permite personalizar la interacción entre ambiente y huésped.

En el presente artículo se describen los polimorfismos que están asociados positivamente con la evolución de la neumonía aguda comunitaria y qué aplicaciones clínicas podría tener la medicina genómica.

Palabras clave: NEUMONÍA - genética.
INFECCIONES COMUNITARIAS ADQUIRIDAS.
GENOMICA.

Keywords: PNEUMONIA - genetics.
COMMUNITY-ACQUIRED INFECTIONS.
GENOMICS.

* CASMU-IAMPP. Programa de Investigación Biomédica (PROINBIO). Uruguay.

† Prof. Agregada de la Cátedra de Medicina Intensiva. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

‡ Prof. Agregada del Instituto de Donación y Trasplante de Células, Tejidos y Órganos. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

Correspondencia: Dr. Pablo Cardinal
18 de Julio 1866. Apto. 901- Montevideo, Uruguay
Correo electrónico: pablocardinal@hotmail.com
Recibido: 7/2/11.
Aceptado: 25/4/11.

Introducción

Las infecciones del tracto respiratorio inferior (ITRI) constituyen un enorme flagelo para la humanidad siendo responsables de al menos 1,6 millones de muertes en individuos mayores de 59 años de edad⁽¹⁾. En términos relativos, 6% y 4% del total de decesos en Latinoamérica y en las regiones desarrolladas del mundo, respectivamente, son debidas a ITRI⁽²⁾.

Específicamente en Uruguay, los últimos datos publicados por el Ministerio de Salud Pública (MSP) corresponden al año 2008 y establecen que las enfermedades respiratorias fueron responsables de 2.890 (9,21%) de los 31.363 decesos registrados⁽³⁾. A pesar que la exacta incidencia de la neumonía aguda comunitaria (NAC) en nuestro medio se desconoce dada la no obligatoriedad en su notificación, las dificultades diagnósticas y los pocos estudios epidemiológicos publicados se estima que más de 10% de las personas que consultan por patología respiratoria en el primer nivel de asistencia podrían tener una NAC⁽⁴⁾. La NAC grave que requiere el ingreso a terapia intensiva fue analizada por los grupos de los doctores Bagnulo⁽⁵⁾, Soca⁽⁶⁾ y Correa⁽⁷⁾. La mortalidad entre los 348 pacientes incluidos en las tres series osciló entre 29% al 48%, siendo el *Streptococcus pneumoniae* el germen más frecuente.

El shock séptico es una de las principales complicaciones en la NAC pudiendo ser reconocido hasta en 50% de los pacientes ingresados a áreas de terapia intensiva⁽⁸⁾. Es una emergencia infectológica con muy elevada mortalidad^(9,10), tanto en agudo como a largo plazo^(11,12).

La razón por la cual un individuo puede adoptar una evolución benigna y autolimitada o una severa que evolucione al shock séptico y la muerte se desconoce. Indudablemente, las comorbilidades y el envejecimiento incrementan la susceptibilidad individual, sin embargo, la mitad de los adultos que fallecen por NAC neumocócica tienen menos de 65 años de edad y muchos sin enfermedades asociadas⁽¹³⁾. La virulencia de los gérmenes explica solo de forma parcial esta realidad, factores no vinculados al microorganismo agresor podrían tener una influencia aun más importante que estos⁽¹⁴⁾.

La publicación del Proyecto Genoma Humano (PGH), hace aproximadamente una década, marcó el inicio de la era posgenómica al tiempo que cambió radical e irreversiblemente nuestra forma de concebir la salud y la enfermedad^(15,16). Sir William Osler (1849-1919) fue el primero en reconocer que "la variabilidad es la regla de la vida, al igual que no existen dos rostros iguales, no hay dos cuerpos iguales ni dos individuos que reaccionen igual ante circunstancias anormales como la enfermedad"⁽¹⁷⁾. La medicina genómica transforma el teórico pensamiento del reconocido médico canadiense en algo práctico pues per-

sonaliza la interacción entre el ambiente y el huésped.

Los polimorfismos son variantes frecuentes y normales dentro de la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN) del huésped y a diferencia de las mutaciones no son responsables de enfermedades específicas, sin embargo sí son capaces de modificar el riesgo de padecer determinado evento o suceso en una patología determinada. Por ejemplo, la NAC es desencadenada evidentemente por un agravio infeccioso y no existe un único polimorfismo que sea el responsable de su desarrollo, sin embargo la variabilidad observada en la susceptibilidad y en la gravedad entre distintos individuos sí está influida por estos factores genéticos.

Polimorfismo se define a la existencia, en una posición específica dentro del gen, de al menos dos secuencias (alelos) distintas cuyas frecuencias poblacionales superan el 1%. Por convención, al alelo más frecuente se lo denomina nativo y al otro (u otros) polimórfico (ismos). Dado que las frecuencias alélicas son específicas para cada región geográfica, raza y población, los alelos son nativos o polimórficos para cada comunidad específica.

Los polimorfismos pueden ser de diferentes tipos:

a. De nucleótido simple (single nucleotide polymorphism, SNP), consisten en la sustitución de un único nucleótido por otro. En el genoma humano se encuentran registrados más de 3,1 millones de SNP, constituyendo el tipo más frecuente^(18,19).

b. De longitud de fragmentos de restricción (restriction fragment length polymorphism, RFLP). Se trata de secuencias específicas de nucleótidos capaces de ser reconocidas y cortadas por enzimas de restricción. Un individuo puede tener o no la secuencia y, por consiguiente, ser polimórfico o no.

c. Repetición en tándem de número variable (variable number tandem repeat, VNTR). Consiste en secuencias específicas de ADN que se repiten; el alelo que presenta el número de repeticiones más frecuente en la población se denomina nativo y el resto son polimórficos⁽²⁰⁾.

En el presente artículo se describen los polimorfismos que están asociados positivamente con la evolución de la NAC y qué aplicaciones clínicas podría tener la medicina genómica.

Lectina de unión a la manosa

La lectina de unión a la manosa es una colectina que se sintetiza en el hígado y es secretada al torrente sanguíneo, su función es unirse a estructuras repetidas de azúcares presentes en una amplia variedad de bacterias y microorganismos promoviendo su eliminación mediante la activación del complemento⁽²¹⁾.

Los SNP localizados en las posiciones 223, 230 y 239 de los codones 52 (rs5030737; variante D), 54 (rs1800450,

variante B) y 57 (rs1800451; variante C), respectivamente, modifican la estructura molecular de la lectina de unión a la manosa, alteran su polimerización y determinan una deficiencia en su función⁽²²⁾. La presencia de al menos uno de los tres SNP antes descritos se denomina alelo O y al otro alelo A. Otro polimorfismo localizado en la posición -220 (rs7096206), constituido por los alelos X e Y, también es importante por influir en la transcripción de los alelos A/O. En conjunto se consideran a los genotipos O/O y XA/O hiposecretores respecto al resto⁽²³⁾.

Pérez y colaboradores⁽²⁴⁾ encontraron que los pacientes polimórficos en el gen de manosa de unión a la lectina tenían menores niveles séricos en la fase aguda (863 ± 675 versus 4.298 ± 2.109 ; $p=0,001$) y evolucionada (695 ± 523 versus 3.576 ± 1.246 ; $p=0,001$) de la neumonía, sin embargo no identificaron asociación respecto a la severidad de la enfermedad. Inesperadamente los pacientes con alelos nativos presentaron un mayor riesgo de bacteriemia que el resto (OR 2,7; IC95% 1,0-7,5).

García Laorden y colaboradores⁽²⁵⁾ demostraron que el genotipo hiposecretor se asoció a un riesgo incrementado de ingresar a terapia intensiva (OR 1,8; IC95% 1,1 - 2,9), de falla multiorgánica (OR 1,9; IC95% 1,0- 3,5), de presentar un síndrome de distrés respiratorio agudo (OR 1,9; IC 95% 1,2 - 3,2) y de morir antes de los 90 días (OR 2,3; IC95% 1,3- 4,1); sin embargo, sólo el SNP -221 X/Y influyó en la susceptibilidad de la neumonía (OR 0,8; IC95% 0,7-1,0).

Proteína C reactiva

Las propiedades antiinfecciosas de la proteína C reactiva (PCR) incluyen el reconocimiento de moléculas extrañas, la activación del complemento y la unión a la fosfocolina. Los altos niveles séricos son protectores y se correlacionan con la evolución clínica⁽²⁶⁻²⁸⁾.

Mukamal y colaboradores⁽²⁹⁾ encontraron en pacientes de raza negra que el haplotipo 790A/1919A/2667G/3872G/5237A del gen de la PCR se asociaba a una disminución en la susceptibilidad de la NAC (OR 0,5; IC 95% 0,3-0,9).

Receptor de unión a la inmunoglobulina II

La fagocitosis dependiente de la opsonización es uno de los principales mecanismos responsables de la eliminación de microorganismos en la vía aérea. El FcγIIa (CD32) es el único receptor de membrana que está localizado en una amplia variedad de células inmunes y es capaz de interactuar eficientemente con los anticuerpos IgG⁽³⁰⁾. El SNP 494 A/G (rs1891274) determina el reemplazo del aminoácido arginina (R) por histidina (H). El alelo A tiene una mayor afinidad de unión a la Ig G2 que el alelo G, por lo

cual optimiza la fagocitosis bacteriana^(31,32).

Yee y colaboradores⁽³³⁾ encontraron que el genotipo Fcγ-IIa 494GG es un factor de riesgo para la NAC neumocócica bacteriémica (OR no publicado).

Endeman y colaboradores⁽³⁴⁾ hallaron en pacientes hospitalizados por NAC que el genotipo Fcγ-IIa 494GG incrementa el riesgo de sepsis severa (OR 2,6; IC 1,3-5,0) a pesar que cuando se analizó respecto a los controles “sanos” no modificó la susceptibilidad a la enfermedad.

Interleuquinas

Las interleuquinas (IL) son pequeñas proteínas que regulan interacciones entre células del sistema inmune. Su función es esencial en la regulación e integración de la respuesta inmune, de la inflamación y de la hematopoyesis.

Waterer y colaboradores⁽³⁵⁾ encontraron que el genotipo AA en la posición 250 del gen de la linfotoxina se asocia a un mayor riesgo de desarrollar shock séptico (RR 3,6 IC95% 1,3-10,6) y que el GG en la posición -308 del factor de necrosis tumoral alfa (FNTα) (rs1800629) con la falla respiratoria tipo II (OR no publicado).

Schaaf y colaboradores⁽³⁶⁾ demostraron que el SNP IL6 -174GG disminuye el riesgo de diseminación extrapulmonar en la neumonía neumocócica (OR 0,3; IC95% 0,1-0,9).

Solé Violán y colaboradores⁽³⁷⁾ observaron que el genotipo TG en la posición 676 en el receptor del FNTα 2 (rs1061622) se asociaba a un incremento en la mortalidad de la NAC (HR 0,5; IC95% 0,3-0,9).

La influencia genética en la variabilidad de la producción de IL 10, prototipo de mediador antiinflamatorio⁽³⁸⁾, es de 50%-75%^(39,40). Gallagher y colaboradores⁽⁴¹⁾ demostraron que el alelo G en la posición -1082 del gen de la IL10 (rs1800896), fenotipo hipersecretor^(42,43), se asocia a un aumento en el riesgo de muerte en pacientes con NAC (OR 4,3; IC 95% 1,4-13,2).

El factor inhibidor de la migración de macrófagos (FIMM) es una citoquina reguladora de la respuesta inmune innata^(44,45), sus altos niveles séricos han sido asociados con el desarrollo de sepsis severa, shock séptico y aumento en la mortalidad⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. Yende y colaboradores⁽⁴⁹⁾, en un estudio caso-control que incluyó a pacientes añosos pero de baja comorbilidad, encontraron que el haplotipo FIMM -173C/7 disminuye la susceptibilidad a la NAC (OR no publicado). En el grupo de pacientes hallaron que el alelo -173C se asoció a un menor riesgo de shock séptico (OR 0,5; IC95% 0,2-0,9) y de muerte a 90 días (OR 0,6; IC95% 0,4-0,9).

Proteínas de “golpe de calor”

Las proteínas de “golpe de calor” (Heat shock proteins)

son moléculas citoprotectoras liberadas en respuesta a estímulos externos como ser la isquemia y la inflamación⁽⁵⁰⁾. Waterer G y colaboradores⁽⁵¹⁾ encontraron que el SNP HSP 70-2 1267 AA incrementa el riesgo de sepsis severa (RR 3,5; IC95% 1,8-6,8) y que los homocigotos para el haplotipo LTα +250A/HSP70-2 1267A tienen un mayor riesgo de desarrollar una NAC con shock séptico (OR 5,3; IC95% 2,4-12,2).

Inhibidor del factor activador del plasminogeno (PAI-1)

En el alvéolo de pacientes con neumonía la actividad procoagulante y la fibrinólisis está aumentada y disminuida, respectivamente, debido principalmente al incremento de la actividad del PAI-1^(52,53). Los niveles séricos del PAI-1 están influidos por la presencia del SNP 675 4G/5G (rs1799768), los niveles mayores y menores se aprecian en individuos portadores de los alelos 4G y del 5G, respectivamente⁽⁵⁴⁾.

Yende y colaboradores⁽⁵⁵⁾ demostraron en individuos añosos de raza blanca que el alelo 4G y el haplotipo 4G/2846G/4588C/7343A en el gen del PAI-1 incrementaba el riesgo de padecer una NAC (OR 2,1; IC95% 1,3-3,6 y OR no publicado respectivamente), contrariamente al efecto observado con el haplotipo 5G/2846A/4588C/7343G (OR no publicado).

Sapru y colaboradores⁽⁵⁶⁾ encontraron que el alelo 4G se asociaba a una mayor mortalidad (OR 6,5; IC95% 1,3-34,0) y menor número de días libres de ventilación mecánica (4 días versus 13 días, p: =0,004).

Madách y colaboradores⁽⁵⁷⁾ reportaron que el alelo 4G se asoció a un incremento en el riesgo de desarrollar síndrome de disfunción multiorgánica sistémica (OR 3,0; IC95% 1,3 - 6,8) y shock séptico (OR 2,6; IC95% 1,1- 6,0).

Surfactante

El surfactante es un compuesto tensoactivo e inmunorregulador producido por los neumocitos tipo II⁽⁵⁸⁾. Está compuesto por 80% de fosfolípidos, 8% de lípidos neutrales y 12% de proteínas. Las apoproteínas del surfactante son cuatro: SP-A, SP-B, SP-C y SP-D.

Quasney y colaboradores⁽⁵⁹⁾ encontraron que el alelo C del SNP 1580 de la SP-B (rs1800896) se asociaba a un incremento en el riesgo de requerir ventilación mecánica (RR 1,5 IC95% 1,2-1,8), síndrome de distrés respiratorio agudo (RR 1,7 IC 95% 1,4-2,1) y shock séptico (RR 1,4 IC95% 1,1-1,7).

Hem oxigenasa - I

La enzima Hem oxigenasa es la responsable de degradar el grupo Hem en biliverdina, la cual es reducida en bilirrubina

por la biliverdina reductasa⁽⁶⁰⁾. El tipo I es la forma inducible de la enzima Hem oxigenasa (HO-I) y su principal función es proteger a la célula del agravio oxidativo. Su expresión génica está influenciada por el número de repeticiones GT en el extremo 5' de su gen⁽⁶¹⁾.

Yasuda y colaboradores⁽⁶²⁾ demostraron que la presencia de más de 33 repetidos incrementa la susceptibilidad a la NAC en población japonesa mayor de 65 años (OR 2,1; IC95% 1,2-3,6).

Aplicabilidad clínica de la medicina genómica

La medicina genómica se expande continua y rápidamente, ejemplo de ello son los cientos de genotipos capaces de influir en la evolución de numerosas patologías o en la respuesta a los medicamentos^(63,64).

Uno de los principales desafíos que la comunidad científica debe afrontar es lograr que todo este conocimiento sea transferido pertinente y rápidamente a la práctica clínica. De otra forma, es posible que algunos pacientes se expongan a riesgos innecesarios o no reciban el mejor tratamiento disponible⁽⁶⁵⁾.

El posible espectro de aplicaciones clínicas que la medicina genómica podría tener se incrementa continuamente, particularmente en las siguientes áreas:

– *Objetivación y cuantificación de riesgo.* En muchas áreas de la medicina, especialmente en las de alto riesgo como la terapia intensiva o cuando los efectos secundarios del tratamiento son muy graves⁽⁶⁶⁾, es necesario objetivar y cuantificar el riesgo de cada paciente individualmente. Los escores habitualmente utilizados en medicina intensiva, como el SAPSII⁽⁶⁷⁾, APACHEII⁽⁶⁸⁾ o el SOFA⁽⁶⁹⁾, derivan del análisis de grandes cohortes de pacientes. Incluir información genómica a las variables clínicas y paraclínicas podría personalizar el riesgo y reconocer subgrupos específicos⁽⁷⁰⁾. Por ejemplo, en la sepsis severa/shock séptico se propuso el enfoque PIRO⁽⁷¹⁾, que implica considerar de forma integrada la predisposición (factores premórbidos y variantes génicas), la infección (sitio, tipo y extensión), la respuesta y la disfunción multiorgánica (*organ disfunction*).

– *Generación de nuevos conocimientos etiológicos y fisiopatológicos.* La identificación de variantes génicas permitirá orientar el desarrollo del conocimiento hacia vías específicas, al tiempo que diseñar tratamientos innovadores e individualizados.

– *Farmacogenética* es la ciencia que estudia cómo las diferencias genéticas determinan la respuesta a los fármacos^(66,72). La farmacogenética permite prescribir fármacos a pacientes específicos con el objetivo de lograr el mayor beneficio terapéutico y minimizar los efectos adversos⁽⁷³⁾.

– *Nutrigenómica* es la ciencia que estudia la expresión de los genes en relación con la nutrición y el desarrollo de enfermedades asociadas a dicha expresión⁽⁷⁴⁾.

Conclusión

La publicación del genoma humano brindó el contexto e impulso necesario para el desarrollo de la medicina genómica, la cual procura personalizar la interacción entre ambiente y huésped al reconocer la influencia que ejercen las variantes genéticas en la respuesta ante determinados eventos o sucesos. Específicamente, en la NAC varios polimorfismos han demostrado su influencia, sin embargo el conocimiento disponible aún es incompleto, fraccionado y difícil de comprender.

Las posibles aplicaciones clínicas de la medicina genómica son cada día más amplias. El mayor beneficio se obtendrá cuando el paciente, la patología o los efectos secundarios del tratamiento sean de elevado riesgo.

El equipo sanitario del presente siglo indiscutiblemente deberá familiarizarse con estos enfoques y conceptos si no quiere exponer a sus pacientes a riesgos y sufrimientos innecesarios.

Reconocimiento

Los autores desean agradecer a todos los pacientes, colegas, licenciados, técnicos y administrativos que han hecho posible la realización del Proyecto de Investigación Clínico y Genómico en Neumonía Aguda Comunitaria (www.genes.com.uy). También al laboratorio Roemmers y en particular al Dr. E. Carlomagno y al Sr. J.L. Lima, por la permanente colaboración en la realización de la mencionada investigación.

Summary

Lower respiratory tract infections constitute a serious problem for humanity. Community-acquired pneumonia is the main respiratory disease due to frequency and severity. In spite of progress made by modern medicine, mortality and morbidity rates remain unchanged. Response to an infectious attack is strictly personal as it is influenced by the host's genetic structure.

Genomic medicine aims to personalize and optimize diagnosis, prognosis and treatment by acknowledging the influence of certain genetic variations, called polymorphisms, on susceptibility and the evolution of several pathologies.

Genetic polymorphisms are able to modify the risk of suffering a certain event or episode in a specific disease and being aware of this enables personalizing the interaction between the environment and the host. The present

study describes polymorphisms that are positively associated to the evolution of acute-community acquired pneumonia and the possible clinical applications by genomic medicine.

Résumé

Les infections des voies respiratoires inférieures constituent un énorme fléau pour l'humanité. La pneumonie aigue communautaire est la principale maladie respiratoire, par sa fréquence et par sa gravité. Malgré les progrès de la médecine moderne, sa morbidité et sa mortalité restent presque inchangées. La réponse face à une infection est strictement individuelle puisque la structure génétique du hôte en a une influence directe.

La médecine génomique essaie de personnaliser et d'optimiser le diagnostic, le pronostic et le traitement, tenant compte de l'influence de certaines variantes génétiques, appelées polymorphismes, sur la susceptibilité et l'évolution des diverses pathologies.

Les polymorphismes génétiques sont capables de modifier le risque de subir un événement déterminé au cours d'une maladie spécifique; sa reconnaissance permet donc de personnaliser l'interaction entre l'ambiance et l'hôte.

Dans cet article, on fait la description des polymorphismes associés positivement à l'évolution de la pneumonie aigue communautaire et des actions cliniques que pourrait mener la médecine génomique.

Resumo

As infecções do trato respiratório inferior são um importante problema para a humanidade sendo a pneumonia aguda comunitária a principal doença respiratória por sua frequência e gravidade. Apesar dos avanços da medicina moderna sua morbidade e mortalidade permanecem praticamente inalteradas.

A resposta ante um ataque infeccioso é estritamente individual por estar sujeita à estrutura genética do hospede. A medicina genômica busca personalizar e otimizar o diagnóstico, prognóstico e tratamento reconhecendo a influência que exercem determinadas variantes genéticas, denominadas polimorfismos, sobre a suscetibilidade e a evolução das diferentes patologias.

Os polimorfismos genéticos são capazes de modificar o risco de sofrer determinado evento em uma doença específica pelo qual seu reconhecimento permite personalizar a interação entre ambiente e hospede.

Neste artigo os polimorfismos que estão associados positivamente com a evolução da pneumonia aguda comunitária e as possíveis aplicações clínicas da medicina genômica são descritos.

Bibliografía

1. **Murray CJ, Lopez AD.** Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349(9061): 1269-76.
2. **Isturiz RE, Luna CM, Ramírez J.** Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. *Int J Infect Dis* 2010; 14(10): e852-6.
3. **Uruguay. Ministerio de Salud Pública.** Informe de mortalidad por causa y sexo años 2003 a 2008. Montevideo: MSP, 2009. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/uc_3791_1.html. [Consulta: 6/1/2011].
4. **Lassera J, Velázquez A, Pedreira W, Bagnulo H.** Neumonía aguda comunitaria del adulto: etiología, estado actual de tratamiento y prevención. *Rev Med Urug* 1995; 11(1): 27-35.
5. **Bagnulo H, Laserra J, Barros A, Goñi M.** Neumonías agudas domiciliarias graves: características, etiología, análisis de factores de riesgo y propuestas terapéuticas. *Paciente Crit (Uruguay)* 1996; 9(1): 18-32.
6. **Soca A, Bazet C, Batistesa S, Bono C, Elicabe M, Bentancour S.** Neumonías comunitarias graves. *Paciente Crit (Uruguay)* 1999; 12(2-3): 96-107.
7. **Correa H.** Neumonía comunitaria severa en Medicina Intensiva. Congreso Uruguayo de Medicina Intensiva, 7. Montevideo. Octubre 2001.
8. **Rodríguez A, Mendía A, Sirvent JM, Berceñilla F, de la Torre-Prados MV, Solé-Violán J, et al. CAPUCI Study Group.** Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Crit Care Med* 2007; 35(6): 1494-8.
9. **Hoyert DL, Arias E, Smith BL, Murphy SL, Kochanek KD.** Deaths: final data for 1999. National vital statistics reports. Vol. 49. No. 8. Hyattsville, Md: National Center for Health Statistics, 2001.
10. **Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, et al.** Septic shock in humans: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113(3): 227-42.
11. **Perl TM, Dvorak L, Hwang T, Wenzel RP.** Long-term survival and function after suspected gram-negative sepsis. *JAMA* 1995; 274(4): 338-45.
12. **Heyland DK, Hopman W, Coo H, Tranmer J, McColl MA.** Long-term health-related quality of life in survivors of sepsis: Short Form-36: a valid and reliable measure of health-related quality of life. *Crit Care Med* 2000; 28(11): 3599-605.
13. **Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, Barrett NL, Harrison LH, Lefkowitz L, et al.** Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health* 2000; 90(2): 223-9.
14. **Waterer GW, Wunderink RG.** Genetic susceptibility to pneumonia. *Clin Chest Med* 2005; 26(1): 29-38.
15. **Varmus H.** Ten Years on- the human genome and medicine. *N Engl J Med* 2010; 362(21): 2028-9.
16. **Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al.** The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291(5507): 1304-51.
17. **Hong KW, Oh B.** Overview of personalized medicine in the disease genomic era. *BMB Rep* 2010; 43(10): 643-8.
18. **International HapMap Consortium.** A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005; 437(7063): 1299-320.
19. **International HapMap Consortium.** A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature* 2007; 449(7164): 851-61.
20. **Attia J, Ioannidis JP, Thakkinstian A, McEvoy M, Scott RJ, Minelli C, et al.** How to use an article about genetic association. A: background Concepts. *JAMA* 2009; 301(1): 74-81.
21. **Turner MW.** Mannose-binding lectin (MBL) in health and disease. *Immunobiology* 1998; 199(2): 327-39.
22. **Sastry K, Herman GA, Day L, Deignan E, Bruns G, Morton CC, et al.** The human mannose-binding protein gene: exon structure reveals its evolutionary relationship to a human pulmonary surfactant gene and localization to chromosome 10. *J Exp Med* 1989; 170(4): 1175-89.
23. **Madsen HO, Garred P, Thiel S, Kurtzhals JA, Lamm LU, Ryder LP, et al.** Interplay between promoter and structural gene variants control basal serum level of mannan-binding protein. *J Immunol* 1995; 155(6): 3013-20.
24. **Perez-Castellano M, Peñaranda M, Payeras A, Milà J, Riera M, Vidal J, et al.** Mannose-binding lectin does not act as an acute-phase reactant in adults with community-acquired pneumococcal pneumonia. *Clin Exp Immunol* 2006; 145(2): 228-34.
25. **García-Laorden MI, Solé-Violán J, Rodríguez de Castro F, Aspa J, Briones ML, et al.** Mannose-binding lectin and mannose-binding lectin-associated serine protease 2 in susceptibility, severity, and outcome of pneumonia in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(2): 368-74.
26. **Boeken U, Feindt P, Zimmermann N, Kalweit G, Petzold T, Gams E.** Increased preoperative C-reactive protein (CRP)-values without signs of an infection and complicated course after cardiopulmonary bypass (CPB)-operations. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13(5): 541-5.
27. **Mätzke S, Biancari F, Ihlberg L, Albäck A, Kantonen I, Railo M, et al.** Increased preoperative C-reactive protein level as a prognostic factor for postoperative amputation after femoropopliteal bypass surgery for CLI. *Ann Chir Gynaecol* 2001; 90(1): 19-22.
28. **Póvoa P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragão A, et al.** C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24(10): 1052-6.
29. **Mukamal KJ, Pai JK, O'Meara ES, Tracy RP, Psaty BM, Kuller LH, et al.** CRP gene variation and risk of community-acquired pneumonia. *Respirology* 2010; 15(1): 160-4.
30. **van Sorge NM, van der Pol WL, van de Winkel JG.** FcγR polymorphisms: Implications for function, disease susceptibility and immunotherapy. *Tissue Antigens* 2003; 61(3): 189-202.
31. **Sanders LA, Feldman RG, Voorhorst-Ogink MM, de Haas M, Rijkers GT, Capel PJ, et al.** Human immunoglobulin G (IgG) Fc receptor IIA (CD32) polymorphism and IgG2-mediated bacterial phagocytosis by neutrophils. *Infect Immun* 1995; 63(1): 73-81.
32. **Parren PW, Warmerdam PA, Boeijs LC, Arts J, Westerdaal NA, Vlug A, et al.** On the interaction of IgG subclasses with the low affinity FcγRIIa (CD32) on human monocytes, neutrophils, and platelets: analysis of a functional polymorphism to human IgG2. *J Clin Invest* 1992; 90(4): 1537-46.
33. **Yee AM, Phan HM, Zuniga R, Salmon JE, Musher DM.** Association between FcγRIIa-R131 allotype and bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2000; 30(1): 25-28.
34. **Endeman H, Cornips MC, Grutters JC, van den Bosch JM, Ruven HJ, van Velzen-Blad H, et al.** The FcγRIIa receptor IIA-R/R131 genotype is associated with severe sepsis in community-acquired pneumonia. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16(7): 1087-90.
35. **Waterer GW, Quasney MW, Cantor RM, Wunderink**

- RG. Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(7): 1599-604.
36. **Schaaf B, Rupp J, Muller-Steinhardt M, Kruse J, Boehmke F, Maass M, et al.** The interleukin-6 -174 promoter polymorphism is associated with extrapulmonary bacterial dissemination in Streptococcus pneumonia infection. *Cytokine* 2005; 31(4): 324-8.
 37. **Solé-Violán J, de Castro F, García-Laorden MI, Blanquer J, Aspa J, Borderías L, et al.** Genetic variability in the severity and outcome of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 2010; 104(3): 440-7.
 38. **Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL.** Interleukin-10: a complex role in the pathogenesis of sepsis syndromes and its potential as an anti-inflammatory drug. *Crit Care Med* 2002; 30(1Suppl): S58-S63.
 39. **Reuss E, Fimmers R, Kruger A, Becker C, Rittner C, Hohler T.** Differential regulation of interleukin-10 production by genetic and environmental factors: a twin study. *Genes Immun* 2002; 3(7): 407-13.
 40. **Westendorp RG, Langermans JA, Huizinga TW, Elouali AH, Verweij CL, Boomsma DI, et al.** Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet* 1997; 349(9046): 170-3.
 41. **Gallagher PM, Lowe G, Fitzgerald T, Bella A, Greene CM, McElvaney NG, et al.** Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community acquired pneumonia. *Thorax* 2003; 58(2): 154-6.
 42. **Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV.** An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *Eur J Immunogenet* 1997; 24(1): 1-8.
 43. **Galley HF, Lowe PR, Carmichael RL, Webster NR.** Genotype and interleukin-10 responses after cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2003; 91(3): 424-6.
 44. **Calandra T, Roger RN.** Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2003; 3(10): 791-800.
 45. **Cohen J, Guyatt G, Bernard GR, Calandra T, Cook D, Elbourne D, et al.** New strategies for clinical trials in patients with sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2001; 29(4): 880-6.
 46. **Lehmann LE, Novender U, Schroeder S, Pietsch T, von Spiegel T, Putensen C, et al.** Plasma levels of macrophage migration inhibitory factor are elevated in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27(8): 1412-5.
 47. **Bozza FA, Gomes RN, Japiassú AM, Soares M, Castro-Faria-Neto HC, Bozza PT, et al.** Macrophage migration inhibitory factor levels correlate with fatal outcome in sepsis. *Shock* 2004; 22(4): 309-13.
 48. **Gando S, Nishihira J, Kobayashi S, Morimoto Y, Nanzaki S, Kemmotsu O.** Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 2001; 27(7): 1187-93.
 49. **Yende S, Angus DC, Kong L, Kellum JA, Weissfeld L, Ferrell R, et al.** The influence of macrophage migration inhibitory factor gene polymorphisms on outcome from community-acquired pneumonia. *FASEB J* 2009; 23(8): 2403-11.
 50. **Christians ES, Yan LJ, Benjamin IJ.** Heat shock factor 1 and heat shock proteins: critical partners in protection against acute cell injury. *Crit Care Med* 2002; 30(1 Suppl): S43-S50.
 51. **Waterer GW, ElBahlawan L, Quasney MW, Zhang Q, Kessler LA, Wunderink RG.** Heat shock protein 70-2+1267 AA homozygotes have an increased risk of septic shock in adults with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2003; 31(5): 1367-72.
 52. **Determann RM, Millo JL, Garrard CS, Schultz MJ.** Bronchoalveolar levels of plasminogen activator inhibitor-1 and soluble tissue factor are sensitive and specific markers of pulmonary inflammation. *Intensive Care Med* 2006; 32(6): 946-7.
 53. **Günther A, Mosavi P, Heinemann S, Ruppert C, Muth H, Markart P, et al.** Alveolar fibrin formation caused by enhanced procoagulant and depressed fibrinolytic capacities in severe pneumonia: comparison with the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(2 Pt 1): 454-62.
 54. **Dawson SJ, Wiman B, Hamsten A, Green F, Humphries S, Henney AM.** The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells. *J Biol Chem* 1993; 268(15): 10739-4.
 55. **Yende S, Angus DC, Ding J, Newman AB, Kellum JA, Li R, et al.** 4G/5G plasminogen activator inhibitor-1 polymorphisms and haplotypes are associated with pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(11): 1129-37.
 56. **Sapru A, Hansen H, Ajayi T, Brown R, Garcia O, Zhuo H, et al.** 4G/5G polymorphism of plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with mortality in intensive care unit patients with severe pneumonia. *Anesthesiology* 2009; 110(5): 1086-91.
 57. **Madách K, Aladzsiy I, Szilágyi A, Fust G, Gál J, Pénez I, et al.** 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene is associated with multiple organ dysfunction and septic shock in pneumonia induce severe sepsis: prospective, observational, genetic study. *Crit Care* 2010; 14(2): R79.
 58. **van Iwaarden JF, Claassen E, Jeurissen SH, Haagsman HP, Kraal G.** Alveolar macrophages, surfactant lipids, and surfactant protein B regulate the induction of immune responses via the airways. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24(4): 452-8.
 59. **Quasney MW, Waterer GW, Dahmer MK, Kron GK, Zhang Q, Kessler LA, et al.** Association between surfactant protein B + 1580 polymorphism and the risk of respiratory failure in adults with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32(5): 1115-9.
 60. **Maines MD.** The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37: 517-54.
 61. **Okinaga S, Takahashi K, Takeda K, Yoshizawa M, Fujita H, Sasaki H, et al.** Regulation of human heme oxygenase-1 gene expression under thermal stress. *Blood* 1996; 87(12): 5074-84.
 62. **Yasuda H, Okinaga S, Yamaya M, Ohru T, Higuchi M, Shinkawa M, et al.** Association of susceptibility to the development of pneumonia in the older Japanese population with haem oxygenase-1 gene promoter polymorphism. *J Med Genet* 2006; 43(4): e17.
 63. **Frueh FW, Amur S, Mummaneni P, Epstein RS, Aubert RE, DeLuca TM, et al.** Pharmacogenomic biomarker information in drug labels approved the United States Food and Drug Administration: Prevalence of related drug use. *Pharmacotherapy* 2008; 28(8): 992-8.
 64. **Raggio V, Roche L.** Perfil genómico de riesgo en la práctica clínica. *Rev Med Urug* 2009; 25(1): 45-58.
 65. **Gutmacher AE, Porteous ME, McInerney JD.** Educating health-care professionals about genetics and genomics. *Nat Rev Genet* 2007; 8(2): 151-7.
 66. **Esperón P, Raggio V, Goyeneche L, Lorenzo M, Taub I, Stoll M.** Genotipo de los genes VKORC1y CYP2C9 en la respuesta individual a la warfarina. *Rev Med Urug* 2008; 24(4):

- 266-76.
67. **Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F.** A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270(24): 2957-63.
 68. **Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE.** APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13(10): 818-29.
 69. **Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al.** The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22(7): 707-10.
 70. **International Warfarin Pharmacogenetics Consortium.** Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 2009; 360(8): 753-64.
 71. **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.
 72. **Vital M, André F, Esperón P.** Farmacogenética y reacción adversa a medicamentos: valor predictivo del polimorfismo en el gen de la uridindifosfato glucuronosil transferasa 1A1. *Rev Med Urug* 2010; 26(1): 32-38.
 73. **Danza A, Cristiani F, Giachetto G.** Reacciones adversas a los medicamentos en un servicio de medicina interna del Hospital Universitario. *Rev Med Urug* 2010; 26(3): 138-44.
 74. **Pisabarro R.** Nutrigenética y nutrigenómica: la revolución sanitaria del nuevo milenio. Implicancias clínicas en síndrome metabólico y diabetes tipo 2. *Rev Med Urug* 2006; 22(2): 100-7.