



Importancia de la cooximetría en la disfunción orgánica múltiple en paciente agudo críticamente enfermo. Respecto a un reporte de caso de infección por *Leptospira*

Importance of cooximetry in multiple organ dysfunction in critical illness patient. Regard clinical case spirochetes infection
Importância da co-oximetria na disfunção de múltiplos órgãos em pacientes em estado crítico. Sobre um relato de caso de infecção por leptospira

Javier Mauricio Giraldo Sánchez*

RESUMEN

La evaluación de los gases arteriales aporta información trascendental al interior de las unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, de manera reciente se ha involucrado la valoración de la cooximetría, en especial la carboxihemoglobina, al lado de la cama del paciente críticamente enfermo como variable relevante en la inflamación y la apoptosis. La hiperrespuesta que acompaña la leptospirosis seguida de la fase de inmunoparálisis liderada por la cinasa 4 de la interleuquina 1 (IRAK 4) ocasiona dos fenómenos fisiológicos sumamente interesantes: primero, contrarregula el mitógeno p37 de la proteína cinasa (MAPKp37), y segundo, modula la marginación, diapedesis, adherencia y fagocitosis del monocito, lo que genera una inducción masiva de hemo-oxigenasa-1 (HO-1) aportando incremento en la carboxihemoglobina (COHb) como vía alterna en su producción al margen de la liberada en el pulmón. Presentamos el caso clínico de un paciente infectado por espiroquetas cuyas concentraciones de carboxihemoglobina fueron elevadas sin determinantes pulmonares relacionados.

Palabras clave: leptospirosis, inflamación, interleuquinas, carboxihemoglobina, monóxido de carbono.

ABSTRACT

Arterial gas assessment provides critical information to the interior of intensive care units. However, recently the assessment of co-oximetry, especially carboxyhemoglobin, has been involved at the bedside of the critically ill patient as a variable relevant in inflammation and apoptosis. The accompanying hyperresponse leptospirosis followed by the immunoparalysis phase led by kinase 4 of interleukin 1 (IRAK 4) causes two highly important physiological phenomena Interesting: first, it counterregulates the protein kinase P37 mitogen (MAPKp37), and second, it modulates marginalization, diapedesis, adherence and phagocytosis of the monocyte, which generates a massive induction of heme oxygenase-1 (HO-1) providing an increase in carboxyhemoglobin (COHb) as an alternative route in its production apart from that released in the lung. Introducing the clinical case of a patient infected by spirochetes whose concentrations carboxyhemoglobin were elevated with no related pulmonary determinants.

Keywords: leptospirosis, inflammation, interleukins, carboxyhemoglobin, carbon monoxide.

RESUMO

A avaliação dos gases sanguíneos arteriais fornece informações importantes nas unidades de terapia intensiva; no entanto, recentemente, a avaliação da co-oximetria, especialmente da carboxihemoglobina, à beira do leito do paciente em estado crítico, foi apontada como uma variável relevante na inflamação e na apoptose. A hiper-resposta que acompanha a leptospirose, seguida pela fase de imunoparálisis liderada pela quinase 4 da interleucina-1 (IRAK 4), causa dois fenômenos fisiológicos altamente interessantes: primeiro, ela contra-regula o mitógeno p37 da proteína quinase (MAPKp37), e, em segundo lugar, modula a marginação, a diapedese, a adesão e a fagocitose dos monócitos, gerando uma

indução maciça de heme oxigênio 1 (HO-1) e contribuindo para o aumento da carboxihemoglobina (COHb) como uma via alternativa para sua produção, além da liberada no pulmão. Apresentamos o caso clínico de um paciente infectado por espiroquetas cujas concentrações de carboxihemoglobina estavam elevadas sem determinantes pulmonares relacionados.

Palavras-chave: leptospirose, inflamação, interleucinas, carboxihemoglobina, monóxido de carbono.

INTRODUCCIÓN

La inmunidad humoral y celular frente al antígeno están condicionadas por la predisposición genética, el tipo de lesión, la respuesta inflamatoria y por la evolución de la disfunción orgánica múltiple en la línea del tiempo. Dicha respuesta del huésped está direccionada por los diferentes patrones moleculares de reconocimiento frente a los péptidos microbianos circulantes que a su vez estimularán los perfiles asociados de daño celular por sus siglas en inglés DAMP (*damage-associated molecular patterns*) característica principal en la presentación clínica de la leptospirosis. Existen sistemas antiinflamatorios y endógenos que están relacionados íntimamente con la supervivencia frente a la evolución errática de la leptospirosis, los cuales han sido estudiados ampliamente en diferentes escenarios clínicos, como son el sistema de la hemo-oxigenasa-1/monóxido de carbono inmersos en la primera línea celular de defensa. El monocito se constituye como una de las principales células precursoras del sustrato generador en estos sistemas antiinflamatorios a partir de la HO-1 y antiapoptótico mediante (MAPKp37), lo cual se traduce como punto de inflexión en el desenlace y evolución de este tipo de pacientes.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 60 años de edad con cuadro clínico de dos días de evolución consistente en malestar general, as-tenia, adinamia y fiebre cuantificada en 39 grados de temperatura y dos horas antes del ingreso presenta ic-tericia con aumento del trabajo respiratorio y de la clase funcional con tendencia a la somnolencia, por lo que se decide remitir a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

* Medicina Intensiva del Tolima UCI HONDA. Colombia.

Recibido: 30/09/2023. Aceptado: 04/07/2024.

Citar como: Giraldo SJM. Importancia de la cooximetría en la disfunción orgánica múltiple en paciente agudo críticamente enfermo. Respecto a un reporte de caso de infección por *Leptospira*. Med Crit. 2024;38(3):217-221. <https://dx.doi.org/10.35366/117787>

Ingresa a la UCI con cifras de tensión arterial de 60/40 mmHg, frecuencia respiratoria de 36 respiraciones por minuto, frecuencia cardíaca de 140 latidos por minuto, temperatura de 39.5 grados centígrados, saturación de 70% con concentración variable y fracción inspirada de oxígeno al 50%, Glasgow de 10/15. Como datos al examen físico, se identifica ictericia grado III, mucosas secas, ruidos respiratorios con crépitos en ambos campos pulmonares y ruidos cardíacos taquicárdicos a pulso periférico, desde el punto de vista abdominal depresible no doloroso sin peritonismo, se encontraba con estupor y poca respuesta cortical al dolor y con edema II/IV en extremidades inferiores. Como único antecedente de importancia sufre de hipertensión arterial sin manejo médico.

Se realizó impresión diagnóstica de insuficiencia respiratoria, sepsis de etiología a determinar e ictericia en estudio. Se decide proteger la vía aérea previa inducción de secuencia rápida evidenciándose Cormack-Lehane IV, por lo que se avanza tubo orotraqueal con guía previa maniobra de BURP (del inglés *backward, upward, right lateral position*) sin eventualidad.^{1,2} Se accede a vía central subclavia derecha y se documentan resistencias vasculares sistémicas de 345 dinas/superficie corporal/segundo. Saturación venosa de 35% con presiones de fin de llenado subóptimas, adicionalmente hiperlactatemia de 6 miliosmoles con gradiente venoarterial de CO₂ de 13 mmHg, además de acidemia metabólica extrema con consumo severo de base exceso.^{3,4} Desde el punto de vista respiratorio, daño pulmonar leve con relación presión parcial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno en 210. Resultados de laboratorios de ingreso descritos en la [Tabla 1](#).

La radiografía de tórax del sitio de traslado no evidenciaba patología. Se inicia reanimación hídrica direccionada por presión venosa central persistiendo hipotensión, por lo que requirió altas dosis de inotrópicos y de vasoactivos direccionados al cumplimiento de terapias tempranas dirigidas por objetivos.⁵ Se realiza escanografía abdominal y se documenta hepatoesplenomegalia. Evolucionan de forma tórpida con hipoperfusión tisular e inestabilidad hemodinámica con con-

sumo plaquetario de 15,000 y aparición de petequias en tronco y extremidades. Progresa con daño renal, requiriendo implante de catéter peritoneal.^{6,7} Reporte de procalcitonina en 10 ng/dL, gota gruesa negativa, reportes de cultivos de vigilancia negativos, reportes de serología para dengue negativas, reporte de galactomanano negativo, por lo que se decide desescalada de antibiótico.⁸

Llama la atención en la cooximetría las cifras elevadas de carboxihemoglobina (CoHb) en ausencia de acidosis respiratoria o factores relevantes de exposición tóxica en pulmón ([Tabla 2](#)). Se reinterroga a familiares por alguna zoonosis, quienes mencionan posible contacto con roedores, por lo que se solicita perfil inmunológico para leptospirosis, el cual aparece registrado en la [Tabla 3](#). Se direcciona el manejo médico con penicilina cristalina, evoluciona de manera favorable con estabilidad hemodinámica. Se realiza monitoreo en asa cerrada y la asistencia proporcional evidencian impedancia normal con distensibilidades de 70 cmH₂O, resistencias de 3 cm/L/s, presión positiva al final de la espiración intrínseca de 0.5 cmH₂O, elastancia de 13 cmH₂O, trabajo respiratorio de 0.3 joule por litro y relación frecuencia volumen de 25, por lo que se realiza prueba única diaria con tubo en «t» sin predictores de falla de extubación, de modo que se libera de la ventilación mecánica y es trasladado a piso por medicina interna e infectología.^{9,10}

DISCUSIÓN

El alcance patológico de la leptospirosis abarca cerca de 1'000,000 de personas por año, de los cuales desencadena la muerte en más de 60,000, su reservorio natural son los túbulos renales de los roedores donde a partir de orina contaminada afecta a los seres humanos,^{11,12} quienes pueden ser huéspedes incidentales de la *Leptospira* permaneciendo asintomáticos o medianamente enfermos. Cerca de 10% de la población afectada puede desencadenar bacteriemias graves que evolucionan hacia la disfunción orgánica múltiple, con falla renal, hepática y hematológica. La tasa de mortalidad

Tabla 1: Reporte de laboratorios.

Hematología	Resultado	Química	Resultados
Glóbulos blancos	23,500 mm ³	Nitrógeno ureico	80 mg/dL
Neutrófilos	90%	Creatinina	3.8 mg/dL
Linfocitos	5%	Aspartato aminotransferasa	88 U/L
Monocitos	5%	Alanina aminotransferasa	55 U/L
Hemoglobina	7 g/dL	Bilirrubinas T	4.8 mg/dL
Hematocrito	21%	Bilirrubina indirecta	3.5 mg/dL
Plaquetas	15,300 mm ³	Bilirrubina directa	1.3 mg/dL
Tiempo de protrombina	20 seg	Fosfatasa alcalina	170 mg/dL
Tiempo de tromboplastina	56 seg	Albúmina	3.5 mg/dL

Tabla 2: Reporte de cooximetría (COHb).

Día	Carboxihemoglobina %	Referencia %
1	7.4	1.5
2	7.9	1.5
3	8.0	1.5
7	6.5	1.5
10	4.5	1.5
12	2.3	1.5
14	1.9	1.5
15	1.0	1.5

está relacionada con un fenotipo específico liderado por micro-ARN determinados, los cuales condicionan la fase de inmunoparálisis.^{13,14} Durante la leptospiremia se genera una respuesta inflamatoria direccionada por liberación de citoquinas esencial para la eliminación temprana de la espiroqueta, seguida de un episodio de inmunoparálisis, lo que lidera la sepsis, pudiendo desencadenar múltiples disfunciones. La presencia de tormenta de citoquinas seguida de inmunoparálisis en el desarrollo de leptospirosis grave se presenta en huéspedes con cierta predisposición genética.^{15,16} La evolución en la escala de lesión renal asociada con falla hepática y manifestaciones hemorrágicas constituyen el síndrome de Weil, una forma grave de leptospirosis.¹⁷ La insuficiencia renal aguda es común y una manifestación temprana de la enfermedad por leptospirosis aguda, pudiendo evolucionar a formas de falla renal crónica como lo experimentó nuestro paciente.^{18,19} Algunas formas hemorrágicas pulmonares severas pueden evolucionar con distrés respiratorio y confundirse como neumonías víricas.^{20,21}

Durante la infección, el contacto con la espiroqueta activa el sistema inmune innato para generar una respuesta inflamatoria. Los patógenos microbianos asociados a patrones moleculares son reconocidos por receptores con patrón de reconocimiento expresados en las superficies de las células del sistema inmune innato, principalmente llamados *tool like receptors* (TLR) y *NOD-like receptors*.²² Esta interacción desencadena una potente cascada inflamatoria que regula la expresión del factor de transcripción nuclear (AP-1) y del factor nuclear kappa beta (NF- κ), marcadores directos de la apoptosis y del fracaso mitocondrial. Dicha cascada induce, además, óxido nítrico, prostaglandinas, interleucinas (IL) –principalmente IL-1, IL-6, IL-12–, interferones y el factor de necrosis tumoral. De forma paradójica, la inmunoparálisis mediada por IL-4, IL-10, IL-13 también regula los predictores de muerte celular programada.²³⁻²⁹ Para el caso de la *Leptospira*, los patrones moleculares de reconocimiento tipo lipopolisacárido (LPS) difieren en cómo son identificados por los receptores con patrón de reconocimiento. Siendo identificados por TLR 2 y no por TLR 4, como suce-

de de manera convencional en otras enterobacterias y Gram negativos (por ejemplo, *Escherichia coli*). Sin embargo, en animales reservorios para *Leptospira*, se presenta la activación de los dos receptores de patrón de reconocimiento, tanto del TLR 2 como del TLR 4, existiendo un subgrupo de animales que desarrollan formas graves de leptospirosis por deficiencias de TLR 4; esto indica que ciertos huéspedes podrían iniciar su respuesta inflamatoria de manera diferente, de acuerdo con su susceptibilidad frente a la *Leptospira*.^{30,31} La hiperrespuesta mediada por TLR 2 durante la defensa frente a la *Leptospira* inmersa en la muerte celular programada por patrones moleculares de reconocimiento evidencia una relación muy interesante entre la elevación de la carboxihemoglobina (COHb) que presentó nuestro paciente y la producción de monóxido de carbono (CO) endógeno.

McArdle y colaboradores evaluaron el comportamiento en los niveles séricos de COHb con síndromes sépticos en subgrupos de pacientes expuestos a diferentes cargas antigénicas, con biológicos inducibles de reconocimiento, tipo lipopolisacárido y patrones moleculares de reconocimiento clase TLR 4, relacionando incrementos importantes de COHb en infecciones por enterobacterias. No obstante, encontraron comportamientos no lineales cuando se trataba de otro tipo de inóculo.^{32,33} Es muy poca la bibliografía en Embase Cochrane y PubMed en la que se habla de este promotor marcador inflamatorio. La carga antigénica de la espiroqueta origina el acúmulo de depósitos extramembranales de LPS (outer membrane vesicles [OMV]), las cuales inducen hemo-oxigenasa-1 (HO-1) por activación del monocito, este hecho está documentado *in vitro* mediante la demostración en su contrarregulación direccionada por la inhibición del mitógeno activado de la proteína cinasa P38 (P38MAP) y de los inhibidores de NF- κ B documentado por Wijayanti y otros expertos.³⁴ Esta enzima, HO-1, cataliza la porción hemo en tres productos finales biológicamente activos: el compuesto biliverdina/bilirrubina, el monóxido de carbono (CO) y el ion ferroso. De esta manera, el CO endógeno es generado como resultado en la actividad de la HO-1.

Tabla 3: Serología para *Leptospira*.

Serología	Valor
Serología para <i>Leptospira</i> IgG	Negativo
Método por inmunocromatografía	
Serología para <i>Leptospira</i> IgM	Negativo: menor de 15.0 Zona gris: 15.0-20.0 Positivo: mayor a 20.0
Método por inmunocromatografía	
Enzimática	Positivo: 32.3 U/L
Evento de notificación obligatoria	

IgG = inmunoglobulina G. IgM = inmunoglobulina M.

Este reciente hallazgo, específicamente la producción de CO, pone de manifiesto su papel en varias funciones fisiológicas, incluyendo efectos en la función vascular, inflamación, apoptosis, proliferación celular y en las señales intracelulares. Es una de las pocas moléculas gaseosas bioactivas con capacidad de regular inflamación, supervivencia celular y crecimiento. Cheng y colegas demostraron cómo el sistema HO-1/CO aminoraba el grado de daño durante el desarrollo de isquemia y reperfusión.³⁵⁻³⁷ Existe evidencia importante del efecto antiinflamatorio y antiapoptótico de la HO-1 mediante diferentes vías de señalización celular, no sólo en términos de síndrome de isquemia/reperfusión, sino también en el pulmón, en cuanto al freno en la progresión del distrés respiratorio agudo del adulto. Kawanishi y su equipo demostraron en modelos animales cómo el CO administrado durante el choque hemorrágico estaba asociado con la disminución en la progresión del daño pulmonar mediante transcripción antiinflamatoria asociada con aumento en la progresión de la expresión de la proteína de receptores de proliferación peroxisomal, planteando así una relación entre la COHb, el CO y la HO-1.³⁸⁻⁴⁰ Hallazgos iniciales documentaron que la acidosis hipercápnica condicionaba la inducción de la enzima catalizadora (HO-1), que a la postre, generaba efecto antiinflamatorio y antiapoptótico. Chonghaile y su equipo documentaron en modelos animales cómo, a partir de un mecanismo independiente del neutrófilo, se atenuaba la progresión de daño pulmonar a partir de neumonía grave en presencia de acidosis hipercápnica.⁴¹ De manera más reciente, a partir de los hallazgos de Wijayanti y colaboradores, con relación a la carga antigénica del LPS y HO-1, se han planteado otras vías de inducción antiinflamatorias y antiapoptóticas, las cuales resultan ser determinantes en el desenlace de la leptospiremia y síndrome séptico.³⁴ Con el advenimiento de estos nuevos conocimientos se plantean posibilidades diagnósticas de seguimiento y de respuesta a la sepsis.

CONCLUSIONES

La leptospirosis es una enfermedad infecciosa infrecuente en los medios urbanos, con prevalencia e incidencia bajas, por lo cual no es usual considerarla como causa frecuente de un síndrome séptico. Por tal razón, es importante reconocerla como probabilidad etiológica en ciertos escenarios clínicos poco convencionales. La naturaleza de su respuesta en el huésped es muy particular, lo que implica la utilización de ayudas diagnósticas de relevancia reciente como la cooximetría que no suelen ser considerados como soporte durante el ejercicio clínico. Su reconocimiento precoz permitirá impactar de manera favorable en el desenlace clínico de nuestros pacientes.

REFERENCIAS

- Rosenblatt WH, Abrons RO, Sukhupragarn W. Airway management. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, Ortega R, editors. *Clinical anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 751-777.
- Finucane B, Tsui BC, Santora A. The difficult airway. In: *Principles of airway management*. 4th ed. Nueva York: Springer; 2011. p. 361-414.
- Vincent JL. Veno-arterial PCO₂ gradient. In: Vincent JL, Carlet J, Opal SM, editors. *The sepsis text*. Boston, Massachusetts: Kluwer Academic Publishers; 2002. p. 339-352.
- Vincent JL, Teboul JL, Monnet X. Clinical use of venoarterial PCO₂ difference in septic shock. In: *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Berlin, Heidelberg, Nueva York: Springer-Verlag; 2003. p. 574-582.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41:580-637.
- Giraldo J, Figueroa H, Correa RD. Diálisis peritoneal en paciente agudo críticamente enfermo con sepsis severa por Gram negativos de origen genitourinario. *Acta Colomb Cuid Intensiv*. 2012;12:41-46.
- Giraldo J, Vargas L, Badillo E, Correa R. Diálisis peritoneal en paciente agudo críticamente enfermo con insuficiencia renal inducida por síndrome HELLP. *Acta Colomb Cuid Intensiv*. 2014;14:226-229.
- Petros S, Leonhardt U, Engelmann L. Serum procalcitonin and pro inflammatory cytokines in a patient with acute severe leptospirosis. *Scand J Infect Dis*. 2000;32:104-105.
- Esteban A, Frutos F, Tobin M, Alía I, Solsona JF, Valverdú I, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 1995;332:345-350.
- Giraldo J, Beltrán E, Pacheco J. Liberación de la ventilación mecánica con sistema de asa cerrada en asistencia proporcional en paciente con síndrome de dificultad respiratoria del adulto de origen extrapulmonar. *Acta Colomb Cuid Intensiv*. 2015;15:132-142.
- Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. Global morbidity and mortality of leptospirosis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):e0003898. doi: 10.1371/journal.pntd.0003898.
- Picardeau M. Leptospirosis: updating the global picture of an emerging neglected disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):e0004039. doi: 10.1371/journal.pntd.0004039.
- Adler B, de la Peña Moctezuma A. Leptospira and leptospirosis. *Vet Microbiol*. 2010;140(3-4):287-296. doi: 10.1016/j.vetmic.2009.03.012.
- Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in humans. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;387:65-97. doi: 10.1007/978-3-662-45059-8_5.
- De Brito T, Silva AMGD, Abreu PAE. Pathology and pathogenesis of human leptospirosis: a commented review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2018;60:e23. doi: 10.1590/s1678-9946201860023.
- Cagliero J, Villanueva SYAM, Matsui M. Leptospirosis pathophysiology: into the storm of cytokines. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:204.
- Chirathaworn C, Suputtamongkol Y, Lertmaharit S, Poovorawan Y. Cytokine levels as biomarkers for leptospirosis patients. *Cytokine*. 2016;85:80-82. doi: 10.1016/j.cyt.2016.06.007.
- Correa-Rotter R, Wesseling C, Johnson RJ. CKD of unknown origin in Central America: the case for a Mesoamerican nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(3):506-520. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.10.062.
- Reis EA, Hagan JE, Ribeiro GS, Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho OA, Montgomery RR, et al. Cytokine response signatures in disease progression and development of severe clinical outcomes for leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(9):e2457. doi: 10.1371/journal.pntd.0002457.
- Trejejo RT, Rigau-Pérez JG, Ashford DA, McClure EM, Jarquín-González C, Amador JJ, et al. Epidemic leptospirosis associated

- with pulmonary hemorrhage-Nicaragua, 1995. *J Infect Dis*. 1998;178(5):1457-1463. doi: 10.1086/314424. PMID: 9780268.
21. Tajiki H, Salomao R. Association of plasma levels of tumor necrosis factor alpha with severity of disease and mortality among patients with leptospirosis. *Clin Infect Dis*. 1996;23(5):1177-1178. doi: 10.1093/clinids/23.5.1177.
 22. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006;124(4):783-801. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.015.
 23. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*. 2010;140(6):821-832. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.040.
 24. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012;76(1):16-32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11.
 25. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(5):986-1000. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.207449.
 26. Wink DA, Hines HB, Cheng RY, Switzer CH, Flores-Santana W, Vitek MP, et al. Nitric oxide and redox mechanisms in the immune response. *J Leukoc Biol*. 2011;89(6):873-891. doi: 10.1189/jlb.1010550.
 27. Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol*. 2007;37 Suppl 1(Suppl 1):S34-S45. doi: 10.1002/eji.200737772.
 28. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1843(11):2563-2582. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.05.014.
 29. Song GY, Chung CS, Chaudry IH, Ayala A. What is the role of interleukin 10 in polymicrobial sepsis: anti-inflammatory agent or immunosuppressant? *Surgery*. 1999;126(2):378-383.
 30. Nahori MA, Fournié-Amazouz E, Que-Gewirth NS, Balloy V, Chignard M, Raetz CR, et al. Differential TLR recognition of leptospiral lipid A and lipopolysaccharide in murine and human cells. *J Immunol*. 2005;175(9):6022-6031. doi: 10.4049/jimmunol.175.9.6022.
 31. Gomes-Solecki M, Santecchia I, Werts C. Animal models of leptospirosis: of mice and hamsters. *Front Immunol*. 2017;8:58. doi: 10.3389/fimmu.2017.00058.
 32. Werts C. Interaction of leptospira with the innate immune system. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018;415:163-187. doi: 10.1007/82_2017_46.
 33. McArdle AJ, Webbe J, Sim K, Parrish G, Hoggart C, Wang Y, et al. Determinants of carboxyhemoglobin levels and relationship with sepsis in a retrospective cohort of preterm neonates. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161784. doi: 10.1371/journal.pone.0161784.
 34. Wijayanti N, Huber S, Samoilenko A, Kietzmann T, Immenschuh S. Role of NF-kappaB and p38 MAP kinase signaling pathways in the lipopolysaccharide-dependent activation of heme oxygenase-1 gene expression. *Antioxid Redox Signal*. 2004;6(5):802-810.
 35. Wijayanti N, Kietzmann T, Immenschuh S. Heme oxygenase-1 gene activation by the NAD(P)H oxidase inhibitor 4-(2-aminoethyl) benzenesulfonyl fluoride via a protein kinase B, p38-dependent signaling pathway in monocytes. *J Biol Chem*. 2005;280(23):21820-21829. doi: 10.1074/jbc.M502943200.
 36. Hess DR. Inhaled carbon monoxide: from toxin to therapy. *Respir Care*. 2017;62(10):1333-1342. doi: 10.4187/respcare.05781.
 37. Cheng Y, Rong J. Therapeutic potential of heme oxygenase-1/carbon monoxide system against ischemia-reperfusion injury. *Curr Pharm Des*. 2017;23(26):3884-3898. doi: 10.2174/1381612823666170413122439.
 38. Wang G, Han D, Zhang Y, Xie X, Wu Y, Li S, et al. A novel hypothesis: up-regulation of HO-1 by activation of PPARγ inhibits HMGB1-RAGE signaling pathway and ameliorates the development of ALI/ARDS. *J Thorac Dis*. 2013;5(5):706-710. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.69.
 39. Kawanishi S, Takahashi T, Morimatsu H, Shimizu H, Omori E, Sato K, et al. Inhalation of carbon monoxide following resuscitation ameliorates hemorrhagic shock-induced lung injury. *Mol Med Rep*. 2013;7(1):3-10. doi: 10.3892/mmr.2012.1173.
 40. Wang J, Yang H, Hu X, Fu W, Xie J, Zhou X, et al. Dobutamine-mediated heme oxygenase-1 induction via PI3K and p38 MAPK inhibits high mobility group box 1 protein release and attenuates rat myocardial ischemia/reperfusion injury *in vivo*. *J Surg Res*. 2013;183(2):509-516. doi: 10.1016/j.jss.2013.02.051.
 41. Ni Chonghaile M, Higgins BD, Costello JF, Laffey JG. Hypercapnic acidosis attenuates severe acute bacterial pneumonia-induced lung injury by a neutrophil-independent mechanism. *Crit Care Med*. 2008;36(12):3135-3144. doi: 10.1097/CCM.0b013e31818f0d13.

Correspondencia:

Javier Mauricio Giraldo Sánchez

E-mail: dircientifico@ucihonda.com.co