

11224 5



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO  
SEPULVEDA GUTIERREZ"

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

ALTERACIONES HEMODINAMICAS EN EL  
SINDROME DE RESPUESTA ANTIINFLAMATORIA  
COMPENSADORA EN PACIENTES CRITICOS.

**T E S I S**  
QUE PRESENTA EL  
DR. OSCAR E. <sup>Isardo</sup> DIAZ PINEDA  
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE MEDICINA DEL  
ENFERMO EN ESTADO CRITICO

ASESOR: DR. JORGE CASTARON GONZALEZ.



IMSS

MEXICO, D.F. |

289707

FEBRERO 2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Doctor Niels H. Wachter Rodarte  
Jefe de la División de Educación e-Investigación Médica  
Hospital de Especialidades  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Doctor Jorge Castañón González  
( Asesor de Tesis)

Jefe de Servicio de Medicina Crítica y Terapia Intensiva  
Profesor Titular del curso de Medicina del Enfermo en Estado Crítico  
Hospital de Especialidades  
Centro Medico Nacional Siglo XXI

Doctor Armando Isibasi Araujo  
(Colaborador)

Jefe de Servicio Unidad de Inmunquímica  
Hospital de Especialidades  
Centro Medico Nacional Siglo XXI

Doctor Marco Antonio León Gutiérrez  
(Colaborador)

Medico de Base Adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos  
Hospital de Especialidades  
Centro Medico Nacional Siglo XXI

## Agradecimiento

A mi familia por su amor y sacrificio.

A mis maestros por compartir sus conocimientos y amistad.

## CONTENIDO

Antecedentes	4
Objetivos	9
Material y Métodos	10
Procedimiento	13
Análisis Estadístico	14
Consideraciones Éticas	15
Recursos para el Estudio	16
Resultados	17
Discusión	26
Conclusiones	29
Bibliografía	30

## Antecedentes

Sepsis es la respuesta sistémica a la infección. Esta entidad y sus secuelas constituyen la principal causa de muerte en las unidades de cuidados intensivos. Representan etapas progresivas de una misma enfermedad que resultan de la interacción agente – huésped, propiciando una serie de respuestas del sistema inmune , cuyo carácter es variable e individualizado, con grados de severidad , igualmente variables en cuanto al compromiso de los diferentes sistemas involucrados. (1)

Desde el punto de vista clínico se ha caracterizado la sepsis por la presencia de cambios hemodinámicos que incluyen la presencia de taquicardia , hipotensión o datos de hipoperfusión tisular , dentro de la definición conceptual del llamado Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS).

Bone , plantea que no solo existe un fenómeno proinflamatorio como responsable de tales cambios, sino que existe una respuesta contrarreguladora llamada Síndrome de Respuesta Antiinflamatoria (CARS) .(2)

En esta nueva hipótesis se plantea que en la patogenia del SIRS existen cinco estadios , que a continuación se describen:

Estadio I : ante una lesión primaria asociada a la presencia de un agente infeccioso , se produce una respuesta pro y antiinflamatoria local con el fin de limitar la lesión.

Estadio II : si la lesión original es severa, aparece una reacción proinflamatoria sistémica.

Los mediadores proinflamatorios propician la llegada de neutrófilos , linfocitos T , linfocitos B y macrófagos al sitio de la lesión , esta cascada estimula a su vez una

respuesta antiinflamatoria sistémica que regula rápidamente la respuesta proinflamatoria , con ninguno o pocos síntomas clínicos.

Estadio III : existe una pérdida de la regulación de la respuesta proinflamatoria sistémica , lo que origina disfunción progresiva del endotelio vascular , generando un incremento de la permeabilidad microvascular y agregación de plaquetas que bloquean la microcirculación . Posteriormente se produce mala distribución del flujo sanguíneo , con posible isquemia que a su vez va seguida de lesión por reperfusión.

Como consecuencia hay inducción de proteínas de choque térmico , activación del sistema de coagulación e inhibición de los mecanismos fisiológicos de la anticoagulación y profunda vasodilatación con mala distribución del flujo sanguíneo, que lleva a un estado de choque. Si la homeostasis no se reestablece puede haber falla orgánica hasta la muerte.

Estadio IV : los pacientes con respuesta proinflamatoria masiva que no mueren en el estadio previo , pueden ser capaces de controlar esta fase con una respuesta antiinflamatoria , sin embargo esta respuesta puede ser igualmente excesiva como la proinflamatoria , resultando en inmunosupresión .(5)

A esta fase Bone , la denomina como Síndrome de Respuesta Antiinflamatoria Compensadora (CARS) en el que existe un aumento de la susceptibilidad a infecciones y anergia .(3) Existe en esta fase un incremento de en el número de monocitos que manifiestan una reducción persistente de los antígenos de histocompatibilidad clase II HLA-DR y HLA-DQ , con disminución en la capacidad de formación de especies reactivas de oxígeno y citocinas proinflamatorias. Por la supresión de la expresión de moléculas de clase II y el factor transformante de crecimiento , se inhibe la proliferación de linfocitos T antígeno específicos.

Estadio V : el estadio final es la llamada Disonancia Inmunológica que puede tomar varias formas , una de ellas puede oscilar entre períodos de severa inflamación o severa inmunosupresión , que pueden propiciar la aparición de infecciones secundarias que a su vez permitan la presencia de nuevas respuestas pro inflamatorias ó antiinflamatorias como un círculo vicioso que se perpetúa hasta la muerte.(3) (4). Bone denomina esta fase como Síndrome de respuesta de antagonistas mezclados (MARS) .

Se han implicado diversas moléculas para explicar estos cambios fisiopatológicos . De estas se consideran moléculas proinflamatorias el factor de necrosis tumoral alfa , la IL-1 , IL-6 , IL-8, IL-12, Interferón gamma , Factor activador de plaquetas, tromboxanos, prostaciclina y otros derivados del ácido araquidónico.(6)

Por el contrario las interleucinas 10, 4 , 3 y las proteínas ligadoras de lipopolisacáridos se consideran moléculas antiinflamatorias entre otras.

El Factor de Necrosis Tumoral alfa es un producto de los macrófagos , que funciona como un punto inicial para la generación de otros mediadores inflamatorios , estimula en forma autócrina a los macrófagos para la liberación de IL-1 beta , IL-6 , FAP , metabolitos del ácido araquidónico y factores de crecimiento. Estimula además células endoteliales para la liberación de factor quimiotáctico para neutrófilos.(7). El modelo de explicación clásico de la producción de esta sustancia fue desarrollado a partir del estudio de la sepsis provocada por bacterias gram negativas, donde la molécula de la membrana celular LPS una vez liberada se une en el suero a la proteína de unión al lipopolisacárido (LBP) formando un complejo LPS-LBP, que es reconocido por el receptor CD-14 de los macrófagos, formando un nuevo complejo que a su vez es transportado y recluta una nueva molécula llamada TLR-2, que induce una cascada de señales que llevan finalmente a la activación y producción de TNF alfa. (17) (18)

IL-10 es una citocina liberada en respuesta del estímulo inflamatorio e intensificada por el TNF alfa e interleucinas potenciadoras, con un papel predominantemente inmunosupresor, para contrarrestar dicha respuesta inflamatoria. Puede ejercer otras funciones protectoras tales como inhibir las interacciones neutrófilo-endotelio y la proliferación del músculo liso vascular. (19)

Existen estudios que tratan de asociar el comportamiento de consumo de oxígeno a la presencia de citocinas proinflamatorias , particularmente IL-2 , TNF alfa , IL-6 , IL-12(8) (9), donde las características hemodinámicas principales descritas son la disminución de la extracción tisular de oxígeno, cuyo valor de normalidad se encuentra alrededor del 30% del total de oxígeno que se aporta a las células.(13)

Además se observa un incremento de los cortocircuitos intrapulmonares cuyo valor de referencia en sujetos sanos es del 5 al 8% , considerándose incrementados cuando se encuentran arriba del 15%. (14)

Otras características descritas incluyen la presencia de resistencias sistémicas bajas explicadas por la vasodilatación intensa presente en estos pacientes , con incrementos marcados en los cortocircuitos sistémicos que explican la disminución del consumo tisular de oxígeno, cuyo valor de normalidad se ha establecido alrededor de 180ml/min, de acuerdo a estimaciones realizadas por calorimetría indirecta.(13)

Siegel resumió estas características dentro del grupo de pacientes calificados como hiperdinámicos en su estudio clásico.(16)

Por otro lado es escasa la información en la literatura con respecto a la respuesta hemodinámica del paciente durante la fase antiinflamatoria compensadora debido a que recién empieza a considerarse como un factor de riesgo en la evolución de la sepsis.

En este trabajo trataremos de observar el comportamiento de las variables hemodinámicas de consumo de oxígeno y los cortocircuitos intrapulmonares durante CARS y SIRS.

## **OBJETIVO**

**Demostrar la relación entre las variables hemodinámicas de consumo de oxígeno y las concentraciones de IL-10 Y TNF alfa para CARS y SIRS.**

## **Materiales y métodos**

**Diseño:** Serie de casos , longitudinal , observacional , prospectivo , analítico.

**Universo de trabajo:** Pacientes hospitalizados en la unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de Sepsis grave o Choque séptico de acuerdo a criterios de consenso del American College of Chest Physicians y Society Critical Care Medicine durante el período comprendido entre el 1° de julio al 31 de octubre del año 2001.

### **Clasificación de variables**

Variable independiente : 1. Concentración de TNF –alfa en sangre arteriovenosa mezclada (SIRS)

2. concentración De IL-10 ensangre arteriovenosa mezclada (CARS)

Variable Dependiente: 1. Consumo de oxígeno

2. Extracción de oxígeno.

3. Cortocircuitos intrapulmonares

4. Gradiente alveolo arterial de oxígeno

5. Trabajo ventricular izquierdo.

### **Descripción operativa de las variables**

**Definición conceptual :** Factores endógenos liberados en la respuesta inflamatoria sistémica y localmente los cuales tienen como finalidad potenciar la respuesta inmune para contrarrestar el daño causado por el agente externo.

**Definición operacional:** Se medirá la concentración de TNF alfa en muestras de sangre arteriovenosa mezclada en pacientes sépticos que requieran monitoreo hemodinámico invasivo en intervalos de tiempo de 24 horas , durante su estancia en la unidad de Cuidados Intensivos, hasta el retiro del catéter de flotación por recuperación ó muerte.

La medición se realizará determinando los niveles de TNF alfa mediante la técnica de inmunoensayo de ELISA, el resultado será reportado en picogramos /ml, considerándose valores altos aquellos mayores de 20 picogramos por ml y valores bajos aquellos menores de 20 picogramos por ml.

### Interleucina 10 : Definición conceptual

Factores endógenos liberados en respuesta compensadora a la inflamatoria para controlar o suprimir la respuesta con el fin de guardar un equilibrio inmunológico en el huésped.

Definición operacional : Se medirán las concentraciones de IL-10 a partir de muestras de sangre arteriovenosa mezclada en pacientes sépticos que requieran monitoreo hemodinámico invasivo , cada 24 horas hasta el retiro del catéter de flotación por recuperación ó muerte .Se utilizará el método de inmunoensayo de ELISA , el resultado será reportado en picogramos/ml considerándose valores altos aquellos mayores de 120 picogramos/ml y valores bajos aquellos menores de 120 picogramos/ml.

### Variables Dependientes

#### Consumo de oxígeno

Definición conceptual : El total de oxígeno requerido para todos los procesos metabólicos aerobios del cuerpo determinados a partir de la ecuación de Fick.

Definición operativa : El producto de la diferencia arteriovenosa de oxígeno en sangre arteriovenosa mezclada multiplicada por el gasto cardíaco medido a su vez por el método de termodilución.

$$VO_2 = (D_a - vO_2) \times GC$$

La medición será expresada en números absolutos de valores en ml/min como unidad de medición.

#### Extracción de oxígeno

Definición conceptual : La relación entre la demanda y el aporte de oxígeno.

Definición operacional: Se medirá a partir de la relación entre la diferencia arteriovenosa de oxígeno ( $D_{avO_2}$ ) dividido entre el contenido arterial de oxígeno multiplicado por 100

$$\frac{D_{avO_2} \times 100}{CaO_2}$$

$CaO_2$

Medición se expresará como un porcentaje.

#### Cortocircuitos intrapulmonares

Definición conceptual : El paso de la sangre venosa al lecho arterial pulmonar sin exponerse a los gases alveolares , en ausencia de causa anatómica para dicha derivación. La sangre pasa por los capilares pulmonares dentro de las paredes de los alvéolos atelectásicos, llenos de líquido ó exudado inflamatorio por lo tanto sin ventilación por lo que se asocian a hipoxemia. Por tal razón se considera al cortocircuito como un extremo del espectro de la desigualdad entre la ventilación y la perfusión.

Definición operativa : Medidos a partir de la relación de la diferencia entre el contenido capilar de oxígeno menos el contenido arterial de oxígeno dividido entre la diferencia del contenido capilar de oxígeno menos el contenido venoso de oxígeno

$\frac{CcO_2 - CaO_2 \times 100}{CcO_2 - CvO_2}$

La medición se expresará en porcentaje.

**Gradiente alvéolo arterial de oxígeno**

**Definición conceptual :** Esta variable mide la diferencia en la presión parcial de oxígeno entre el alvéolo y las arterias. El cálculo caracteriza la eficiencia del intercambio de O<sub>2</sub> entre los alvéolos y los capilares pulmonares.

**Definición operativa :** Para calcular esta variable se utiliza la presión alveolar de oxígeno (PAO<sub>2</sub>), usando la presión barométrica (Pb) menos la presión de vapor de agua (47mmHg), la fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) y la presión parcial de bióxido de carbono (PCO<sub>2</sub>)

$$PAO_2 = FiO_2 \times (Pb - 47) - PCO_2$$

$$GA - Ao_2 = PAO_2 - PaO_2$$

Los valores serán medidos en números absolutos y la unidad de medida será expresada en mmHg.

**Trabajo ventricular izquierdo.**

**Definición conceptual:** El trabajo es una medición de una fuerza y una distancia recorrida por el punto de aplicación de la fuerza. En términos de trabajo cardíaco consiste en la presión generada por el volumen de sangre bombeada.

**Definición operativa :** El trabajo latido del ventrículo izquierdo es una medición de la cantidad de trabajo del ventrículo izquierdo por latido, cuando la sangre es expulsada. Esta variable es calculada como producto de la presión arterial media y el volumen latido.

El factor de corrección de 0.0144 convierte mmHg a gm-m

$$TLVI : PAM - PAWP \times VL \times 0.0144$$

La medición se expresará en números absolutos cuya unidad de medición serán g-m

### **Criterios de selección**

#### **Criterios de inclusión**

1. Pacientes de ambos sexos.
2. Mayores de 16 y menores de 75 años
3. Pacientes con monitoreo hemodinámico invasivo con catéter de flotación.
4. Pacientes con diagnóstico de Sepsis Grave y Choque séptico de acuerdo a criterios del consenso de la ACCP y SCCM.

#### **Criterios de no inclusión**

1. Pacientes que hayan recibido corticosteroides por más de 24 horas ó en tratamiento inmunosupresor
2. Pacientes con neutropenia definida como una cuenta de neutrófilos periféricos menor de 1000 células por mm<sup>3</sup>.
3. Pacientes infectados con virus VIH
4. Pacientes embarazadas

#### **Criterios de exclusión.**

1. Pacientes que reciban corticosteroides después de ser admitidos en el estudio.
2. Pacientes a los que se les retire el catéter de flotación por contraindicación para su uso.

## PROCEDIMIENTO

### Muestras de sangre

Las muestras sanguíneas para la medición de citocinas se obtendrán de pacientes en los que se haya colocado catéter de flotación ( Swan -Ganz , Abbott laboratories) utilizando el lumen distal para asegurar que se trata de sangre arteriovenosa mezclada. Se realizaron mediciones cada 24 horas de una muestra de 30 ml, de los cuales 20 ml se colocaron en tubos vacutainer ( Greiner laborotechnick) con EDTA como anticoagulante y 10 ml en otro tubo sin anticoagulante. Cada muestra será centrifugada a 2000 r.p.m. por 20 minutos. Se recupera el suero, alícuota y almacena para su análisis por radioinmunoensayo.

### Detección de citocinas en suero.

Se determinó por triplicado la concentración de citocinas proinflamatorias TNF alfa e IFN gamma y la citocina antiinflamatoria IL-10 en suero mediante método de ELISA (20,21,22,23) basado en la técnica inmunométrica cuantitativa de sándwich. En placas de 96 pozos (COSTAR) se adicionaron 50 microlitros por pozo de anticuerpo de captura (Pharmigen) y se incubaron a 4° C toda la noche. Posteriormente cada placa se lavó 4 veces con solución de lavado (PBS 1L Tween) .Las placas se secaron y se cubrieron con 200microlitros por pozo ,30 minutos a temperatura ambiente de solución bloqueadora 100ml PBS, 1gde leche en polvo descremada y 100microlitros de Tween 20. Cada placa se lavó 3 veces con solución de lavado. Se realizaron diluciones seriadas de citocinas recombinantes (Pharmigen) de concentraciones conocidas (100) microlitros y se colocaron placas para generar curvas estándar , además se agregaron 100microlitros de suero de cada paciente , se incubaron toda la noche a 4° C. Se lavaron 4 veces con solución de lavado ,secaron y adicionaron 100microlitros del anticuerpo de detección específico para cada citocina por pozo y se incubo por una hora a temperatura ambiente, se lavaron 6 veces con solución de lavado posteriormente se adicionó 100 microlitros de estreptavina -fosfatasa alcalina e incubó 30 minutos a temperatura ambiente ; se lavaron 8 veces con solución de lavado y se agrega 100 microlitros del sustrato de cada pozo y se mantuvieron en la oscuridad por 45 minutos. En un lector para placas de ELISA (MRX II, Dinex technologies) ) a 405 nm , se determinó la densidad óptica por cada placa. La concentración de citocinas en muestras de pacientes se determinó interpolando el promediode las absorbancias por cada muestra dentro de la curva estándar generada para cada citocina.

### Análisis de las variables hemodinámicas

Se realizaron al menos dos mediciones diarias de las variables hemodinámicas desde el momento de la instalación del catéter de flotación hasta el retiro del mismo por recuperación ó muerte del paciente.

Las condiciones basales requeridas para hacer la medición fueron el tener un valor de Hb mayor de 10, una presión pulmonar en cuña entre 12 y 18 mmHg , una saturación arterial de O2 mayor de 90 , un nivel de Presión pico de la vía aérea menor de 35mmHg, y un nivel de presión positiva al final de la espiración entre 4 y 15 Cm H2O.

El procedimiento de medición consiste en la toma simultánea de dos muestras de sangre para realizar el taller arteriovenoso , una tomada del lumen distal del catéter de flotación a la que llamaremos muestra venosa y la otra tomada de la línea arterial. Ambas se procesan en un aparato de medición de gases arteriales (Ciba Corning) disponible en la unidad ,posteriormente se realiza la medición del gasto cardíaco por el método de termodilución, que consiste en la inyección de 10ml de solución salina a una temperatura de 1° C , a

través del lumen proximal del catéter de flotación al menos en 5 ocasiones por medición, se obtiene un valor medio de estas mediciones que a su vez es convertido en unidades de L/min por una computadora de monitoreo hemodinámico invasivo (Hewlett-Packard). Con los datos anteriores se realiza el cálculo de las variables hemodinámicas de acuerdo a las fórmulas conocidas.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para diferencias entre grupos dependientes con distribución libre se utilizó la prueba de Wilcoxon, asimismo se utilizó porcentajes para la variable cortocircuitos, índices para expresar el trabajo ventricular y números absolutos para la medición de interleucinas.

través del lumen proximal del catéter de flotación al menos en 5 ocasiones por medición, se obtiene un valor medio de estas mediciones que a su vez es convertido en unidades de L/min por una computadora de monitoreo hemodinámico invasivo (Hewlett-Packard). Con los datos anteriores se realiza el cálculo de las variables hemodinámicas de acuerdo a las fórmulas conocidas.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para diferencias entre grupos dependientes con distribución libre se utilizó la prueba de Wilcoxon, asimismo se utilizó porcentajes para la variable cortocircuitos, índices para expresar el trabajo ventricular y números absolutos para la medición de interleucinas.

## CONSIDERACIONES ETICAS

Tiene sus bases legales en la Ley General de Salud y en la declaración de Helsinki modificada en Tokio .

La obtención de muestras de sangre arteriovenoso mezclada no tiene implicaciones éticas ya que es un procedimiento rutinario en la monitorización de pacientes a los que se les instala catéter de flotación y no se realiza ninguna intervención.

La información se manejó de manera confidencial.

## RECURSOS PARA EL ESTUDIO

### Recursos Humanos

Personal médico y de laboratorio adscritos a la unidad de Cuidados Intensivos.

Personal de la Unidad de Inmunoquímica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### Materiales

El equipo y los reactivos para el procesamiento de las muestras para medición de citocinas es disponible en la Unidad de Inmunoquímica del Hospital de Especialidades.

Los recursos para el procesamiento de las muestras de gases sanguíneos y el monitoreo hemodinámico invasivo son disponibles en la unidad de Cuidados Intensivos del mismo hospital

Financieros : No se requieren recursos externos al Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI .

## RESULTADOS

En el presente reporte de los primeros cinco casos del estudio cuatro son masculinos (80%) y una paciente pertenece al sexo femenino (20%).

La edad estuvo comprendida entre los 38 y los 75 años.

Las características clínicas principales de los pacientes son resumidas en la tabla No.1

Tabla No. 1

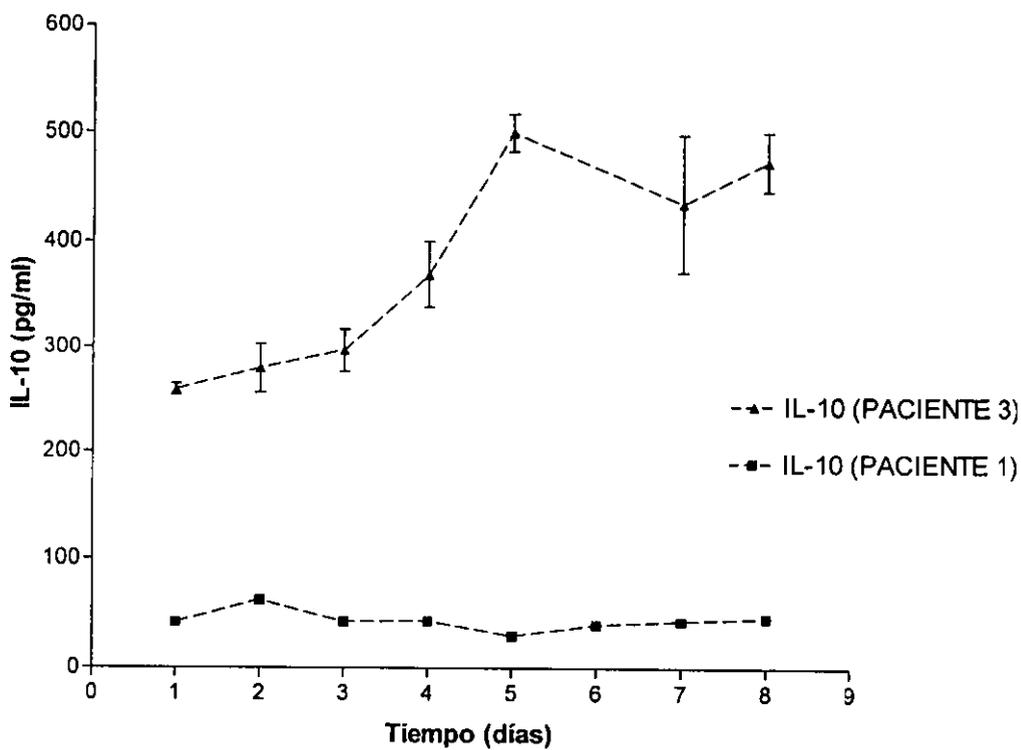
	edad	Diagnóstico	APACHE II
Paciente 1	75 años	Pancreatitis aguda	28
Paciente 2	65 años	Pancreatitis aguda	17
Paciente 3	72 años	Estafilococemia	22
Paciente 4	38 años	Mediastinitis	23
Paciente 5	39 años	Neumonía Nosocomial	19

De los cinco pacientes analizados dos fallecieron (40%) y tres sobrevivieron.

La tendencia de producción de Interleucina -10 en los pacientes que fallecieron se muestra en el gráfico No1.

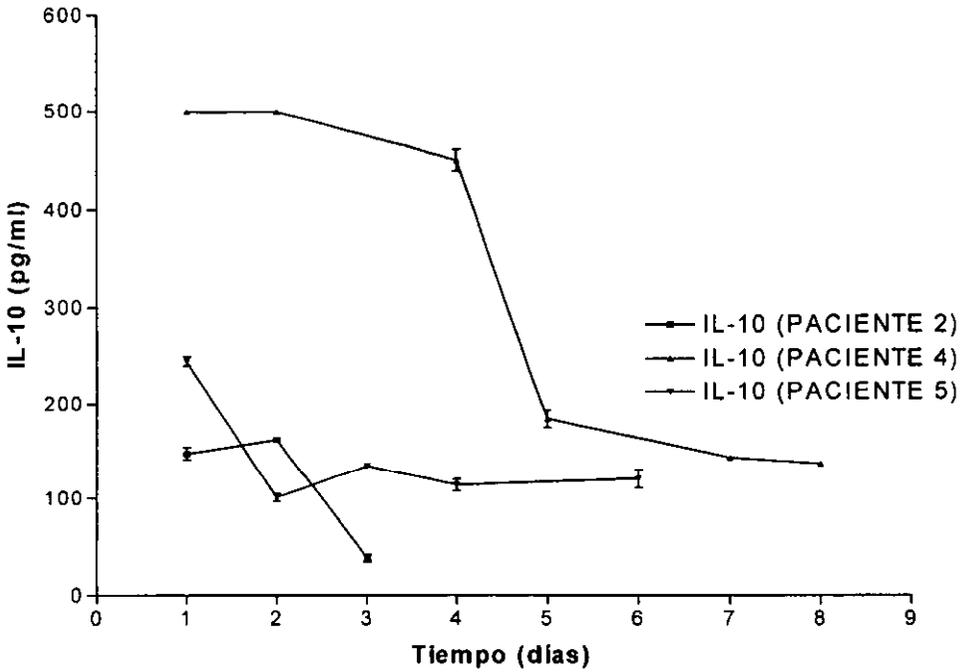
En dicho gráfico puede observarse que uno de los pacientes mostró un persistente incremento de los valores de IL-10, sobre 125 picogramos por ml .El otro paciente aunque tuvo valores menores de 125 picogramos por ml , no mostró tendencia a disminución de sus valores durante los días de seguimiento.

### IL-10 en defunciones



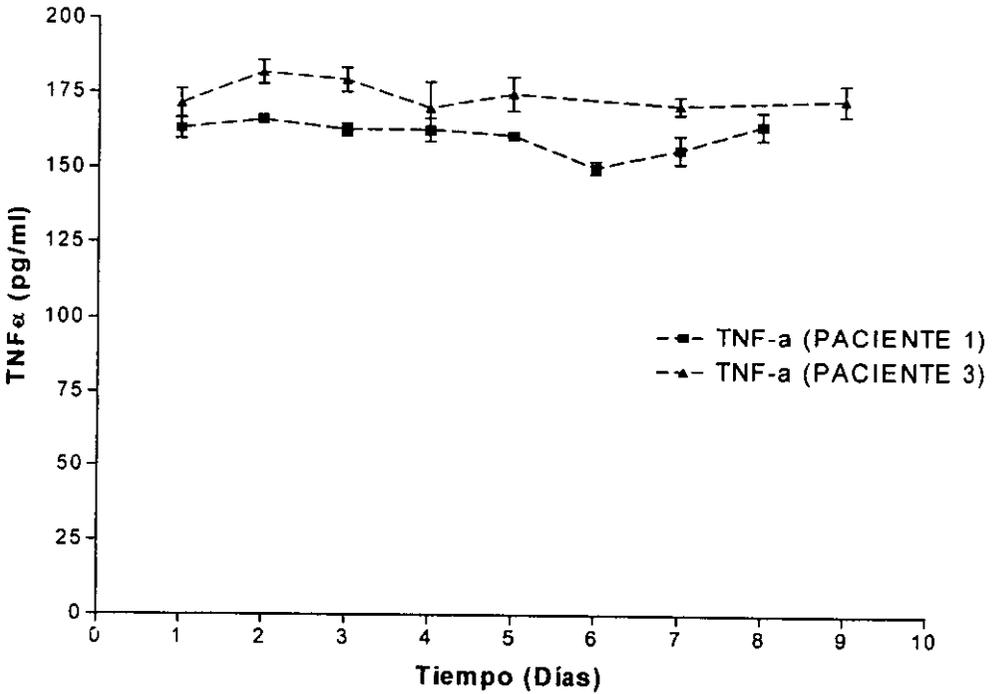
En los pacientes que sobrevivieron se observó una tendencia marcada a la disminución de los valores de Interleucina -10 con respecto a los valores iniciales. Como puede verse en el gráfico No. 2

### IL-10 sobrevivientes

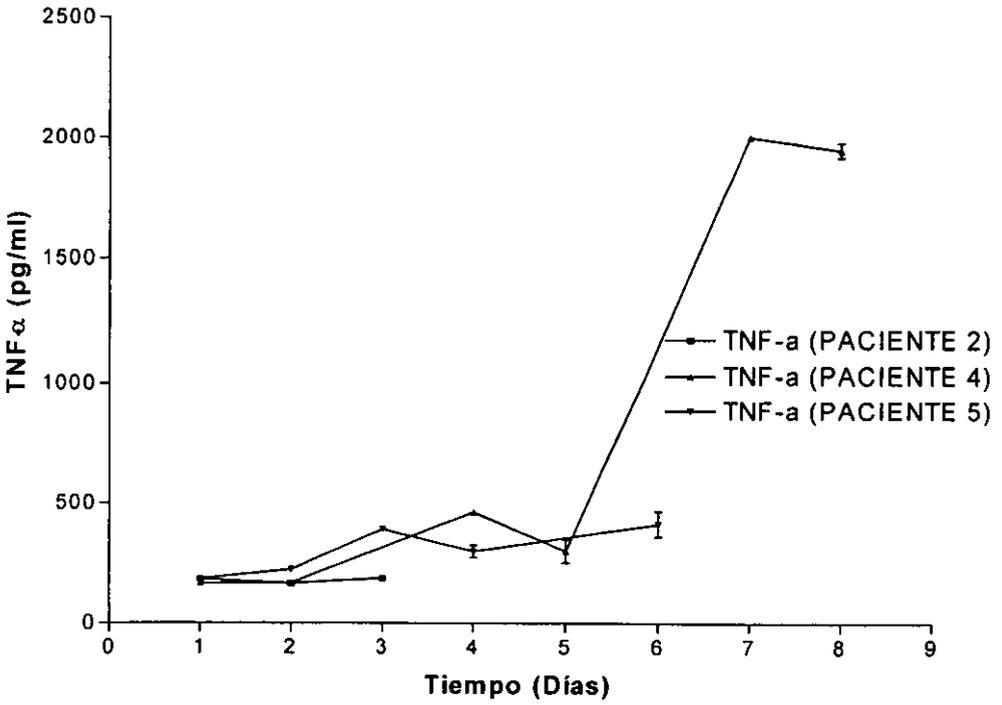


Con respecto a los valores de Factor de Necrosis Tumoral alfa tanto en los pacientes que fallecieron como en los sobrevivientes se pueden observar incremento en las concentraciones de esta citocina, sin embargo la elevaciones mayor en el grupo de sobrevivientes como se puede observar en los gráficos 3 y 4.

### TNF- $\alpha$ en defunciones



### TNF- $\alpha$ en sobrevivientes



El análisis de las variables hemodinámicas analizadas con respecto a las concentraciones de IL-10 se resume en la tabla No.2.

Las diferencias entre grupos dependiente tuvo una distribución libre por lo que se utilizó la prueba de Wilcoxon con valores expresados en medianas. Se consideró un valor estadísticamente significativo a un valor de  $p < 0.05$

### INTERLEUCINA –10

	IL-10 < 125pg/ml	IL-10 >125pg/ml	Significancia
QS/QT	33.5 (17)	24(46)	S
EO2	23(17)	26(46)	NS
GA-Ao2	158(17)	144(47)	NS
IC	4(17)	4(46)	NS
RVS	1395 (14)	1414(43)	NS
RVP	296(13)	291(42)	NS
IVL	41(13)	41(44)	NS
ITMVI	10.5 (13)	7(44)	S
VO2	146(13)	138(44)	NS

Los valores entre paréntesis es el número de mediciones realizada para la variable dada.

Con respecto al análisis de las variables hemodinámicas con respecto a las concentraciones de Factor de Necrosis Tumoral alfa , se resumen en la tabla No. 3

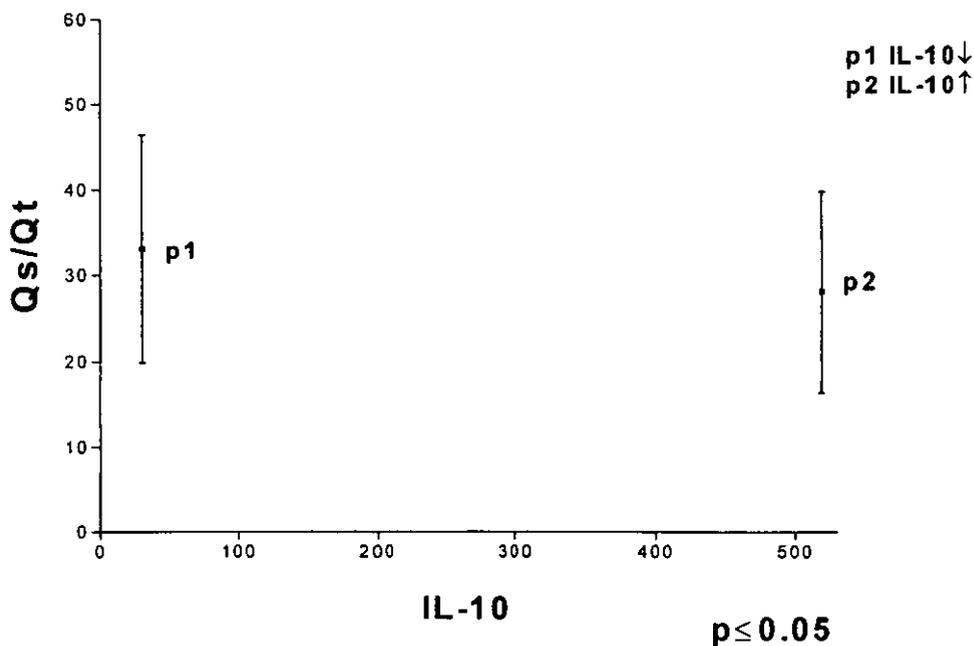
Los valores están expresados en medianas y los valores entre paréntesis representan el número de mediciones realizadas para la variable dada.

Un valor de  $p < de 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

	TNF alfa <25pg/ml	TNF alfa >25pg/ml	Significancia
QS/QT	20.5(17)	26(54)	NS
EO2	25(12)	25(51)	NS
GA-Ao2	88(12)	162(51)	S
IC	5(11)	4 (51)	NS
RVS	1170(11)	1415(46)	NS
RVP	296(11)	291(42)	NS
IVL	35(11)	44(46)	NS
ITMVI	9.5(11)	8(46)	NS
VO2	150(11)	138(46)	NS

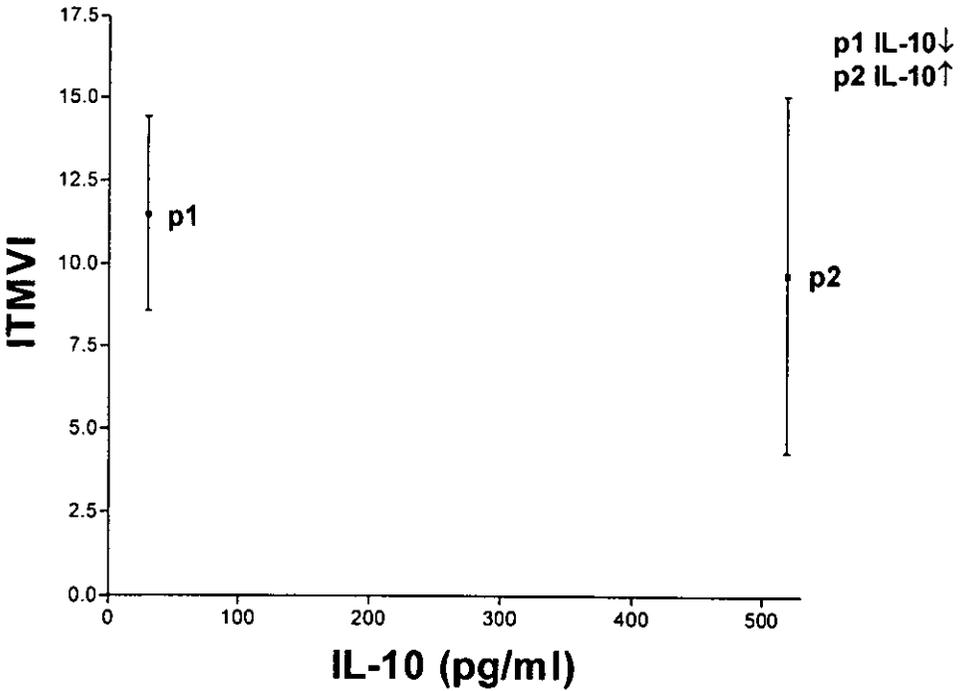
Cuando hubo disminución de la concentración de Interleucina-10 ( promedio 56.8 pg/ml) con cortocircuitos intrapulmonares ( mediana de 33.5 con rango de 10 a 50;  $p = 0.002$ ) Como se observa en el gráfico No. 5

## Qs/Qt - IL-10



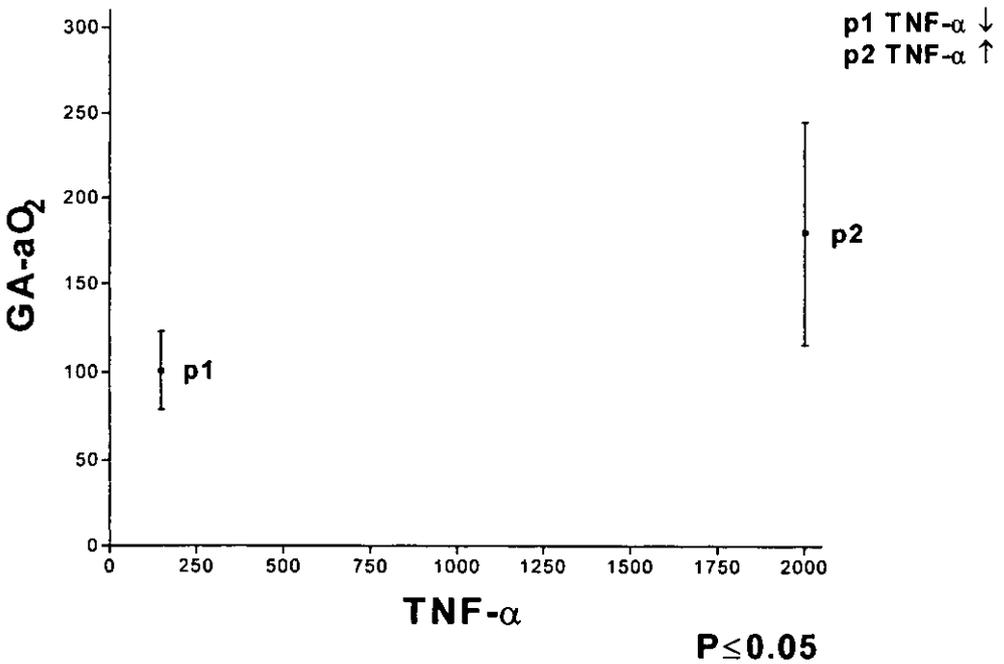
Cuando hubo disminución de la concentración de Interleucina -10 ( promedio de 56.8 pg/ml) el trabajo ventricular fue ( mediana de 10.5 con rango de 2 a 20;  $p = 0.007$  )  
Como se observa en el gráfico No. 6

## TRABAJO VENTRICULAR IZQUIERDO - IL-10



Cuando hubo incremento de las concentraciones de Factor de Necrosis Tumoral alfa ( promedio 326.9pg/ml ) el gradiente alvéolo arterial de Oxígeno fue ( mediana de 162 con rango de 78 a 300 ;  $p = 0.003$  como se observa en el gráfico No.7

## GRADIENTE ALVEOLO-ARTERIAL DE OXIGENO - TNF- $\alpha$



## DISCUSIÓN

El análisis de los resultados obtenidos en los primeros cinco pacientes de este trabajo , muestran un interesante comportamiento cuando se observa el perfil de citocinas que manifiestan los sobrevivientes contra los no sobrevivientes.

En el primer grupo es de hacer notar que estos paciente (n=3) tuvieron una tendencia descendente con respecto a los valores iniciales de Interleucina -10 , descenso que coincidió con mejoría clínica y recuperación de la sepsis hasta la supervivencia. Resultados similares han sido reportados en otros trabajos donde la presencia de altas concentraciones de Interleucina-10 se asocia a un riesgo mayor de mortalidad por la presencia de tres o mas fallas orgánicas comparada con pacientes que no muestran elevación de esta citocina.(20).

Por el contrario los dos pacientes que fallecieron en nuestro trabajo mantuvieron niveles persistentemente elevados de Il-10 desde su ingreso al estudio hasta la muerte.

Con respecto a los valores de Factor de Necrosis Tumoral alfa se observó concentraciones elevadas en ambos grupos de pacientes , lo que podría explicarse en el caso del grupo de pacientes que fallecieron que se encontraban en una fase del Síndrome de respuesta de antagonistas mezclado (MARS por sus siglas en inglés) con predominio de la respuesta antiinflamatoria , afirmación que puede ser apoyada adicionalmente por los bajos niveles de expresión de moléculas de clase II en monocitos que se observó en estos pacientes.

Los pacientes que sobrevivieron inicialmente se encontraban en una fase de predominio antiinflamatorio y fueron capaces de modular su respuesta inmune hasta pasar a una fase proinflamatoria predominante .

Es de suma importancia el hecho que los pacientes sean capaces de modular su respuesta inmunológica ya que ha sido demostrado que los pacientes que se mantienen persistentemente inmunosuprimidos son susceptibles a infecciones secundarias por gérmenes oportunistas (21, 19, 22) , lo que propicia un círculo vicioso de respuestas contrarreguladoras del sistema inmune hasta la muerte.

Por esta razón han sido publicados trabajos donde se busca intervenir en la modulación de estas respuestas con resultados contradictorios hasta el momento.(12) Sin embargo resulta promisorio la posibilidad de modular principalmente la fase antiinflamatoria con la consecuente disminución del riesgo de infecciones secundarias como lo sugiere el trabajo de Kox y colaboradores en pacientes que fueron tratados con interferón gamma.(23)

Con respecto a la observación de las variables hemodinámicas de acuerdo a las concentraciones de citocinas ; pudimos observar que los cortocircuitos intrapulmonares fueron menores a mayor concentración de Interleucina -10 y que el trabajo ventricular izquierdo disminuyó cuando se incrementó la concentración de Interleucina-10. Esto podría explicarse con la posibilidad que la Interleucina -10 podría actuar como un factor depresor del miocardio, sin embargo esta observación debe ser confirmada con un mayor tamaño de muestra y estudios dinámicos de la función ventricular. El descenso de los cortocircuitos intrapulmonares podría ser explicado por una acción antagónica de la Interleucina-10 a los efectos vasodilatadores de las citocinas proinflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral alfa. Por otro lado el incremento del gradiente alvéolo arterial de oxígeno se observó con la presencia de concentraciones mayores de Factor de Necrosis Tumoral alfa. Este último hallazgo podría ser explicado por la acción de vasodilatación ejercida por esta citocina en el sistema vascular pulmonar. En nuestro trabajo aún no es posible demostrar esta afirmación puesto que no tuvimos significancia estadística en otras

variables asociadas a vasodilatación como son las resistencias vasculares pulmonares o sistémicas. Obviamente se requiere una muestra de mayor tamaño para confirmar o descartar esta hipótesis.

Con los datos mencionados no es posible afirmar que existe un comportamiento hemodinámico característico asociado a determinada fase de la respuesta inmune en los pacientes sépticos, sin embargo es evidente que este es un proceso multifactorial y dinámico, en donde un paciente puede desplazarse de una fase antiinflamatoria a una proinflamatoria o viceversa en forma rápida, o coexistir ambas como en el síndrome de respuesta de Antagonistas mezclado (MARS) aún antes de que las concentraciones de citocinas se modifiquen a nivel plasmático, por lo que es necesario la búsqueda de marcadores biológicos más estables de la respuesta inmune innata como son las moléculas de Histocompatibilidad clase II en la superficie de monocitos (24), ó un grupo de moléculas receptoras de tipo Toll recientemente descritas en la inducción de la respuesta inmune innata (25) que puedan predecir determinado comportamiento inmunológico que permita la búsqueda de terapias innovadoras para el tratamiento específico de los pacientes sépticos de acuerdo a su respuesta inmunológica en forma individualizada.

## **Conclusiones.**

1. La disminución de las concentraciones de Interleucina -10 se observó en los pacientes que sobrevivieron.
2. El incremento persistente de las concentraciones de Interleucina-10 se observó en los pacientes que fallecieron.
- 3.El incremento de los cortocircuitos intrapulmonares y el trabajo ventricular izquierdo se observó con el descenso de las concentraciones de Interleucina-10.
- 4.El incremento del gradiente alvéolo arterial de oxígeno se observó con el incremento de las concentraciones del Factor de Necrosis Tumoral alfa.
5. Para demostrar asociación entre los valores de las variables hemodinámicas y las concentraciones de citocinas se requiere una muestra de mayor tamaño.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

## BIBLIOGRAFÍA

1. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992 jun ; 20(6) : 864-874
2. Bone RC , Grodzin CH , Balk R. Sepsis : A new Hipótesis for Pathogénesis of the Disease process. Chest 1997 jul ; 112(1) : 235-245.
3. Bone RC . Immunologic Dissonance : A continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response síndrome (SIRS) and múltiple organ dysfunction syndrome ( MODS ). Ann Intern Med 1996; 125: 680-687
4. Bone RC .Sir Isaac Newton , sepsis , SIRS , and CARS . Crit Care Med 1996 ; 24 : 1125-1128
5. Mills CD, Cadwell MD ,Gann DS. Evidence of a plasma mediated window of inmunodeficiency in rats followin trauma. J Clin Inmunol 1989; 9: 139-150
6. Headley AS , Tolley E , Meduri GU . Infections and the inflammmatory response in acute respiratory síndrome. Lancet 1994 ; 344: 215-219
7. Parsons PE , Moore FA , Inkle DN . Studies on the Tumor Necrosis Factor in Adult Respiratory Syndrome. Am Rev Res Dis 1992 ; 146: 694-700

8. Cremer J , Martin M , Redl H , et al . Systemic Inflammatory Response Syndrome after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 1996 jun ; 61(6):1714-1720.
  
9. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH , Palazzo M , Watson D, Hinds CJ. Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock: influence of treatment and relationship to outcome. *Crit Care Med* 1997 jun ; 25(6) :926-36
  
10. Finck S , Lampert R ,Brandt L. Hyperdynamic hemodynamics following high dose interleukin 2 , interferon alpha therapy in patientes with metastatic renal carcinoma. Immunotherapy as a clinical sepsis model. *Anaesthesist* 1996 Dec ; 45(12) :1171-1178
  
11. Shubin H, Nishijima H , Weil MH , et al . Hemodynamic and metabolic studies on shock associated with gram negative bacteriemia .*Medicine( Baltimore)* 1973; 52: 287-294.
  
12. Kox WS , Volk T , Kox SN , Volk HD . Immunomodulatory therapies in sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26 supp 1: s124-s128.
  
13. Vincent JL , van der Linden P. Physiology of VO<sub>2</sub> /DO<sub>2</sub> .En : *Applied Cardiovascular Physiology* . Springer Ed. 1997 pag 177-184.
  
14. Dantzker DR , Scharf SM. Intercambio gaseoso pulmonar. En *Cardiopulmonary Critical Care* . Saunders 1998. pag 39-49

15. Dinarello CA. Proinflammatory and antiinflammatory cytoquines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest* 1997 ; 112:321s- 329s
16. Siegel JH , Cerra FB , Coleman B, Giovannini, et al . Physiological and metabolic correlations in human sepsis .*Surgery* 1979 Aug ; 86(2) : 163-193
17. Hirschfeld M, Kirschning CJ, Schwander R , Wesche H, Weis JH, Wooten RM, Weiss JJ. Cutting edge : inflammatory signaling by *Borrelia burgdorferi* lipoproteins is mediated by toll-like receptor 2. *J Immunol* 1999; 163: 2382-2386.
18. Chow JC , Young DW, Golenbock DT, Crist WJ, Gusovsky F. Toll -like receptor –4 mediates lipopolysaccharides –induced signal transduction. *J Biol. Chem* 1999 ; 285: 736-739.
19. Van Dissel JT, van Langevelde P , Westendorp RGL , Kwappenberg K , Frolich M. Antiinflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet* 1998; 351: 950-953.
20. Doughty L , Carcillo J , Kaplan S, Janosky J. The compensatory anti-inflammatory cytokine pediatric sepsis induced Multiple Organ Failure. *Chest* 1998 jun , 113(69) : 1625-1638.

21. Cavaillon JM . Pathophysiological role of pro- and anti- inflammatory cytokines in sepsis. In : Reinhart K ed. The diagnoses of sepsis , current prospectives. Boston :Kluwer Academic Publishers ,1998 :127-140
22. Astiz ME, Rachow CE. Septic Shock . Lancet 1998 ; 351 : 1501-1505
23. Kox W, Bone RC, Krausch D , Docke WD, Kox SN, Wauer H, et al. Interferon gamma 1-b in the treatment of Compensatory Anti-inflammatory Response Síndrome : A new approach :Proof of principle. Arch Intern Med 1997 ; 157: 389-393.
24. Döcke WD, Randow F , Syrbe U, Kraush D. Asadullah K, Reinke P, Volk HD , Kox W. Monocyte deactivation in septic patients .Restoration by IFN gamma treatment. Nature Medicine 1997 ; 3 : 678-680.
25. Aderem A, Ulevitch RJ. Toll –like receptors in the induction of the innate immune response. Nature 2000 aug ; 406 (17) : 782-787.