

11224



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTGACION**

- FACULTAD DE MEDICINA -

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIO SOCIALES
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“EVALUACION DEL ESTADO INMUNOLOGICO
MEDIANTE CUANTIFICACION DE INTERLUCINAS
EN LOS DIFERENTES ESTADIOS DE LA SEPSIS”**

TESIS DE POSGRADO

PRESENTA:

DRA. ELIZABETH FLORES ACEVEDO

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO ADULTO**

Asesores de Tesis:

Dr. ROBERTO BRUGADA MOLINA

Profesor titular del Curso;

Dr. OTHON GAYOSSO CRUZ



ISSSTE

2005

0351542



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

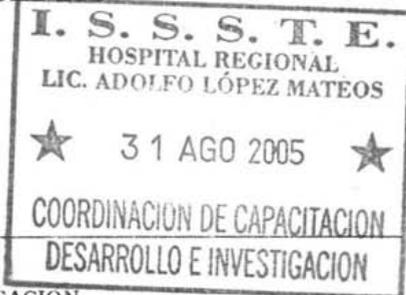
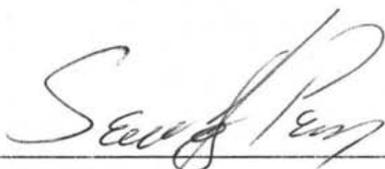
**“EVALUACION DEL ESTADO INMUNOLOGICO MEDIANTE
CUANTIFICACION DE INTERLUCINAS EN LOS DIFERENTES
ESTADIOS DE LA SEPSIS”**

TESIS DE POSGRADO:



DR. SERGIO BARRAGAN PADILLA

COORDINADOR DE CAPACIDAD, DESARROLLO E INVESTIGACION

DR. SERGIO PEREZ NAUZ

JEFE DE ENSEÑANZA



DRA. VICTORIA GOMEZ VAZQUEZ

JEFE DE INVESTIGACION

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e Impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Elizabeth Flores

FECHA: 22/09/05

FIRMA: [Signature]



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
UNAM

**“EVALUACION DEL ESTADO INMUNOLOGICO MEDIANTE
CUANTIFICACION DE INTERLUCINAS EN LOS DIFERENTES
ESTADIOS DE LA SEPSIS”**

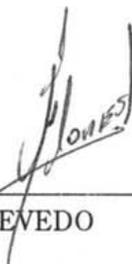
TESIS DE POSGRADO:



DR. OTHON GAYOSSO CRUZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA DEL ENFERMO
ADULTO EN ESTADO CRITICO



DR. ROBERTO BRUGADA MOLINA
VOCAL DE INVESTIGACION EN MEDICINA DEL ENFERMO
ADULTO EN ESTADO CRITICO



DRA. ELIZABETH FLORES ACEVEDO

AGRADECIMIENTOS

A MI FAMILIA: Por su apoyo, tolerancia y tiempo.

AL DR. OTHON GAYOSSO CRUZ: Por su apoyo, enseñanzas, confianza, oportunidad y respaldo al desempeñarme como residente.

AL DR. ROBERTO BRUGADA MOLINA: Por sus enseñanzas confianza y brindarme todo el apoyo para la realización de este trabajo.

A TODOS LOS PROFESORES ADJUNTOS AL CURSO: Por sus enseñanzas, tiempo, ayuda y disposición para mi formación como residente.

INDICE

	Página
RESUMEN Y SUMMARY	6
INTRODUCCION	7
JUSTIFICACION	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
OBJETIVOS GENERALES	17
OBJETIVOS ESPECIFICOS	18
HIPOTESIS	19
MATERIAL Y METODOS	20
a) Diseño del estudio y duración	20
b) Población y muestra	21
c) Criterios de selección	22
d) Criterios de inclusión	22
e) Criterios de exclusión	23
f) Criterios de eliminación	23
g) Procedimiento de realización	24
HOJAS DE RECOLECCION DE DATOS	26
RESULTADOS	29
CONCLUSIONES	45
DISCUSION	47
BIBLIOGRAFIA	50

RESUMEN

Objetivo: El propósito del estudio fue medir interleucinas y determinar si hay un patrón específico de las mismas en los diferentes estadios de la sepsis tanto en suero como en orina.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 19 pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos de adultos y 5 sanos con un total de 36 muestras.

Resultados: No se encontró un patrón específico de interleucinas y no hubo una correlación significativa, pero si se encontró una correlación estadísticamente significativa entre el nivel de TNF- α /IL-10 con una $p < 0.05$.

Conclusiones: El TNF- α se encuentra más elevado en los primeros estadios de sepsis y la IL-10 en los estadios tardíos con una correlación estadísticamente significativa con una $p < 0.05$, pudiendo tener IL-10 un efecto protector como Interleucina antiinflamatoria.

SUMMARY

Objective: The intention of the study was to measure interleucins and to determine if there is a pattern I specify as much of the same ones in the different stages from the sepsis in serum as in it tinkles.

Patients and methods: 19 patients who entered the unit of intensive cares of adults and 5 healthy ones with a total of 36 samples included themselves.

Results: Was not a pattern I specify of interleucins and there was no a significant correlation, but if were a statistically significant correlation between the level of TNF- α /IL-10 with one $p < 0.05$.

Conclusions: The TNF- α is in the first stages of sepsis and the IL-10 in the delayed stages with a statistically significant correlation with one higher $p < 0.05$, being able to have IL-10 a protective effect like Interleucina antiinflamatoria.

INTRODUCCION

La sepsis es un serio problema clínico que se ha definido como una respuesta sistémica a la infección ^(1, 2, 3). La sepsis grave se ha definido como la relacionada con disfunción orgánica, hipoperfusión e hipotensión y el choque séptico como un estado de falla circulatoria caracterizado por persistente hipotensión arterial después de una adecuada reposición de volumen ^(1, 2, 3). Los criterios de sepsis se basan en las condiciones clínicas y se han definido de manera un poco arbitraria en los Consensos Internacionales, estos fueron definidos desde 1992 por el American College of Chest Physicians (ACCP) y la Society of Critical Care Medicine (SCCM) en un "Consenso-Conferencia" (Tabla 1 y 2) ^(1, 2, 4).

Tabla 1 . Definiciones de la Conferencia Internacional de Sepsis

SRIS	Respuesta inflamatoria ocasionada por proceso infeccioso o no infeccioso Se caracteriza por: Temperatura >38° C ó < 36° C FC > 90 lpm FR > 20 rpm ó PaCO ₂ < 32 mmHg Leucocitos > 12 000/ml ó < 4 000/ml ó más de 10% de bandas
Sepsis	SRIS más de 2 criterios, secundario a infección ^a
Sepsis grave	Sepsis complicada con disfunción orgánica
Choque séptico	Sepsis con falla circulatoria con hipotensión persistente definida como PAS <90mmHg y PAD <40 mmHg ó PAM de <60mmHg

^a Un proceso patológico inducido por microorganismos

Tabla 2. Criterios diagnósticos para sepsis

Infección,^a documentada o sospechada y alguno de los siguientes datos:

1. Variables generales:
 - Fiebre (temperatura $> 38.3^{\circ}\text{C}$)
 - Hipotermia (temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$)
 - Frecuencia cardíaca $> 90\text{ lpm}$ ó > 2 desviaciones estándar sobre el valor normal para la edad.
 - Taquipnea
 - Alteración del estado mental
 - Edema significativo o balance de líquidos positivos ($> 20\text{ mL/Kg}$ en 24 horas)
 - Hiperglucemia (glucosa en plasma $> 120\text{ mg/dL}$ ó 7.7 mmol/L) en ausencia de diabetes.
2. Variables inflamatorias:
 - Leucocitosis (Leucocitos $> 12,000/\text{ml}$)
 - Leucopenia (Leucopenia $< 4,000/\text{ml}$)
 - Conteo de Leucocitos normal con $> 10\%$ de formas inmaduras
 - Proteína C Reactiva en plasma $> 2\text{ SD}$ sobre el valor normal.
 - Procalcitonina en plasma $> 2\text{ SD}$ sobre el valor normal.
3. Variables hemodinámicas
 - Hipotensión arterial (PAS $< 90\text{ mmHg}$, MAP $< 70\text{ mmHg}$ y DAP $< 40\text{ mmHg}$ en adulto ó $< 2\text{ SD}$ del valor normal para la edad.
 - SvO₂ $> 70\%$
 - Índice cardíaco $> 3.5\text{ L/min}$
4. Variables de disfunción orgánica:
 - Hipoxemia arterial (PaO₂/FiO₂ < 300)
 - Oliguria aguda (volúmenes urinarios $< 0.5\text{ ml/Kg/h}$ ó 45 mmol/L al menos en 2 horas)
 - Aumento de la creatinina sérica $> 0.5\text{ mg/dL}$
 - Anormalidades en la coagulación (INR > 1.5 ó TPT $> 60\text{ seg}$)
 - Íleo (ausencia de sonidos intestinales)
 - Trombocitopenia (conteo de plaquetas $< 100,000\text{ mL}$).
 - Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma $> 4\text{ mg/dl}$ ó 70 mmol/L).
5. Variables de perfusión tisular:
 - Hiperlactatemia ($> 1\text{ mmol/L}$)
 - Disminución del llenado capilar

Tabla 3. Sistema de estadificación PIRO para sepsis

Dominio	Presente	Futuro	Características
Predisposición	Enfermedades que aumentan la morbilidad, con reducción en la probabilidad de supervivencia. Cultura religión, costumbres, edad y sexo.	Polimorfismo genético como componente de la respuesta inflamatoria (ej. TIR, TNF, IL-1, CD14) relacionándolo entre las interacciones de patógenos y enfermedades del huésped	En el presente factores de premorbilidad tiene un impacto potencial en la morbilidad y mortalidad durante el estímulo agudo, con deletéreas consecuencias que dependen de la intensidad del estímulo y de la predisposición genética (futuro)
Estímulo Infección	Cultivos y sensibilidad de los patógenos infectantes, detección de la enfermedad y susceptibilidad a controlarse	Búsqueda de productos infectantes (LPS, DNA bacteriano); transcripción genética	Terapias específicas dirigidas contra el estímulo que requiere el demostrar y caracterizar el estímulo
Respuesta	SIRS, otros datos de sepsis, choque, CRP	Marcadores no específicos de activación de la inflamación (PCT ó IL-6), respuesta del huésped (HLA-DR), detección específica de la terapia inicial (Proteína C, TNF, PAF)	Riesgo de mortalidad y respuesta potencial a la terapia variando de acuerdo a la severidad de la enfermedad con medición de marcadores no específicos, la terapia con mediadores específicos es precisa en presencia y actividad del mediador
Disfunción orgánica	Disfunción como numero de fallas a órganos con diversas escalas (MODS, SOFA, LODS, PEMOD, PELOD)	Medida dinámica de la respuesta celular a la agresión (apoptosis, hipoxia citopática, estrés celular)	Respuesta a la terapia (inicio de terapia al microorganismo y mediador temprano) no es posible en el presente iniciar terapias al proceso de daño celular

En la activación de las vías inflamatorias se incluyen las citoquinas, las cuales juegan un papel muy importante en la patogénesis de la sepsis, estas se dividen en proinflamatorias y antiinflamatorias, el concepto de que algunas citoquinas funcionan en forma primaria produciendo inflamación mientras otras las suprimen es fundamental, este se basa en que los genes codifican la síntesis de mediadores que mantienen la regulación durante la inflamación. Las citoquinas proinflamatorias incluyen el Factor de Necrosis Tumoral (TNF- α), Interleucina-1 (IL-1) y la Interleucina 8 (IL-8), otras citoquinas que pueden tener un papel importante son la Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 12 (IL-12), las cuales tienen propiedades inflamatorias y antiinflamatorias. Las Interleucinas que tienen propiedades antiinflamatorias son la Interleucina 2 (IL-2), 10 (IL-10), 4 (IL-4) y la 3 (IL-3) ya que estas suprimen los genes de las citoquinas proinflamatorias, bloqueando el proceso inflamatorio o bien su intensidad ^(3, 4, 5). El TNF- α tiene un peso molecular de 17Kd es soluble, tiene 3 polipéptidos, 2 receptores, el tipo I (CD120 α) produce actividades de citotoxicidad, así como expresión de las moléculas de adhesión en la células endoteliales y queratinocitos, y el tipo II (CD120 β) tiene efectos de célula cooperadora ⁽³⁾. Además se ha encontrado que existe un sinergismo entre el TNF- α e IL-1. La IL-8 es un factor quimioatrayente el cual activa la degranulación de los neutrófilos y causa daño tisular ^(6,9, 11). Clearly reporto que ambas citoquinas producen inflamación local e incrementan el dolor por un incremento en la prostaglandina E-2 (PGE-2), cuando las citoquinas proinflamatorias se han administrado en humanos producen fiebre, inflamación, destrucción celular, choque y muerte ⁽¹⁴⁾. La IL-6 y el TNF- α se han evaluado

como factor pronóstico y de gravedad de la sepsis, sin embargo todavía no se sabe que niveles son necesarios para intervenir con la terapia de anti-TNF ⁽¹¹⁾. Fisher et al, encontraron que los pacientes con >50 pg/ml respondieron al tratamiento con anticuerpo monoclonal de TNF ⁽⁹⁾. Casey et al, mostraron un aumento en la mortalidad en pacientes con sepsis cuando los niveles de TNF excedieron 40 pg/ml, además de encontrar una correlación positiva de los niveles de IL-6 con la mortalidad, tal y como se reporta en otros artículos, este artículo también reportó los valores de IL-6 en pacientes con sepsis siendo estos de >500 pg/ml ⁽¹⁰⁾. La IL-6 es producida por varios tipos celulares, incluidos monocitos, macrófagos y células endoteliales y sus actividades biológicas son muy diversas e incluyen la inducción de la síntesis de proteínas de fase aguda, incluyendo el Amiloide A, glicoproteína ácida α -1, α 1-antitripsina y fibrinógeno, producción de inmunoglobulinas, proliferación y diferenciación de las células T, aumento de la acción de las células Natural-Killer, maduración de macrófagos, y activación selectiva del sistema de coagulación, sus receptores se encuentran en las membranas celulares ó bien en forma libre ^(11,12, 13).

La IL-8 es una Interleucina quimiotáctica para los neutrófilos y los linfocitos, los estudios de los pacientes sépticos han demostrado que sus altas concentraciones en suero representan una mortalidad y una incidencia más alta de disfunción orgánica múltiple (MOD) ^(10, 14).

Las citoquinas antiinflamatorias como la IL-4, IL-10, IL-13 y Factor de crecimiento β (TGF- β) suprimen la producción de IL-1, TNF- α así como quimiocinas y encontrando que la inhibición del gen para IL-10 la cual es una

Interleucina inhibitoria en ratones da lugar a una reacción inflamatoria intestinal fatal y la inhibición del gen para TGF- β 1 da lugar a una reacción inflamatoria espontánea. (3, 4, 13)

La IL10 es una citoquina inhibitoria producida por una variedad de células, incluyendo monocitos y macrófagos, linfocitos T, células B, neutrofilos, y células mesangiales, la evidencia experimental sugiere que IL-10 desempeña un papel crítico en la protección contra la lesión del órgano y de la muerte en sepsis, estudios muestran que los animales que reciben IL-10 intravenoso o intraperitoneal están protegidos contra mortalidad LPS-inducida (14), esta ejerce sus actividades protectoras mediante la inhibición de mediadores inflamatorios (TNF- α e IL-1 β , IL-8, IFN γ , NO, IL-6) y metabolitos de las prostaglandinas y funciona como un regulador importante de la inmunorespuesta (3, 13,15).

La IL-4 es una citoquina altamente pleiotropica que influye en la diferenciación de la células cooperadoras (Th), es producida por las células maduras Th2 y estimula la producción de los anticuerpos de IgE vía diferenciación de las células B y teniendo importantes efectos sobre la expresión y el bloqueo de las citoquinas proinflamatorias, incluyendo IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, y la proteína inflamatoria del macrófago (MIP)-1 α , también suprime la actividad citotóxica del macrófago (16).

Estudios han mostrado un pico en las concentraciones de todas las citoquinas, estadísticamente significativo entre sepsis y choque séptico, siendo mas alto en el choque séptico, pero tienen diferentes perfiles las concentraciones. De esta manera, una pobre caracterización inmunológica a contribuido a las fallas

a la terapia de inmunomodulación en sepsis, y pudiera ser necesario identificar los niveles de citoquinas para el inicio del tratamiento y así tratar solamente a pacientes que presentan una caída de los niveles el rango deseado (7,14, 17).

Algunos estudios han medido las concentraciones de citoquinas encontrando que los picos de concentración de las mismas fueron diferentes entre sepsis grave y choque séptico, el TNF- α fue la primera citoquina encontrada en este proceso, seguida por la IL-6 y la IL-8 y la IL-1 en forma inconstante, la sepsis grave se caracteriza por una alta concentración de IL-6, la IL-8 se ha correlacionado con ciertas características como lactatemia, coagulación intravascular diseminada, hipoxia severa y mayor mortalidad. Incluso se han reportado las concentraciones de citoquinas en algunos estudios (Tabla 4)

Así se ha demostrado que las interleucinas son un importante componente en la respuesta inmune a las infecciones y la homeostasis, tanto en forma proinflamatoria, antiinflamatoria e inmunoreguladora. Por lo tanto, un "equilibrio" entre los efectos de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias se piensa es importante para determinar el resultado de la reacción, tanto a largo y corto plazo. De hecho, algunos estudios tienen datos que sugieren que la susceptibilidad genética es determinada por el equilibrio o la expresión de citoquinas proinflamatorias ó antiinflamatorias, sin embargo, los estudios del acoplamiento de genes son difíciles de interpretar (3, 4,13).

Tabla 4. Concentraciones de citoquinas

Concentración de citoquinas	Sepsis Grave	Choque Séptico
TNF (ng/L)	7-207	15-4770
IL-6 (ng/L)	114-15,670	60-721,510
IL-8 (ng/L)	3-1763	7-31,560

JUSTIFICACION

La sepsis es una enfermedad frecuente tratada en la unidad de cuidados intensivos de nuestro hospital y su mortalidad se estima alrededor del 30 a 40%. Aun con los avances médicos la mortalidad de los pacientes sépticos sigue siendo elevada. Se sabe que las citoquinas juegan un papel importante como mediadores inmunológicos capaces de modificar la patogénesis de la sepsis así como de los cambios hemodinámicos y metabólicos que ocurren en la misma.

Actualmente se carece de información suficiente que permita establecer el estado inmunológico de los pacientes por lo que se han publicado definiciones de Sepsis que son algo arbitrarias ya que solo incluyen las características clínicas.

La respuesta inmune juega un papel fundamental, por lo cual las definiciones de sepsis pueden llegar a tener un cambio si se encuentran biomarcadores específicos en cada etapa (sepsis, sepsis grave y choque séptico).

Nosotros planteamos que la medición de Interleucinas tanto proinflamatorias, inmunoreguladoras y antiinflamatorias puede llegar a tener trascendencia para encontrar si existe un patrón específico en cada etapa de la sepsis y de esta manera realizar una caracterización inmunológica de cada etapa y por consiguiente a futuro dar una posible explicación a los tratamientos experimentales de inmunoregulación.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las citoquinas son mediadores inmunológicos capaces de modificar la patogénesis de la sepsis, sin embargo hasta el momento se ha caracterizado parcialmente los niveles de estas en los pacientes, sin considerar cambios que se dan a lo largo del proceso séptico. Por lo que proponemos:

1. Medir los niveles de citoquinas en pacientes con sepsis.
2. Medir los niveles de citoquinas a lo largo del proceso séptico.
3. Definir si existe un patrón de citoquinas específico para cada estadio clínico de la sepsis.

OBJETIVOS GENERALES

1. Determinar los niveles de citoquinas al ingreso de los pacientes con sepsis y sus cambios durante los diferentes estadios clínicos de la misma (sepsis, sepsis grave y choque séptico) a partir de sueros y orinas.
2. Definir las variantes de los perfiles de citoquinas durante los diferentes estadios clínicos de desarrollo del proceso séptico.
3. Buscar una posible asociación entre el perfil de citoquinas y el estadio clínico de los pacientes con sepsis.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Medir los niveles de citoquinas al ingreso de los pacientes con sepsis, y sus cambios durante los diferentes estadios clínicos de la misma (sepsis, sepsis grave y choque séptico) en sueros y orinas.
2. Medir los niveles de citoquinas en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y sanos para realizar un comparativo con los pacientes en los diferentes estadios clínicos de sepsis.
3. Establecer si existe un perfil de citoquinas (perfil inmunológico) que corresponda a un estadio clínico del proceso séptico (sepsis, sepsis grave y choque séptico) en específico.

HIPOTESIS

1. Es probable encontrar un nivel de citoquinas preferentemente proinflamatorias ($TNF\alpha$, $IFN\gamma$, IL-1, IL-6, IL-8 y receptores solubles de TNF) en el SRIS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) y en los estadios tempranos de la sepsis.
2. Es posible que se observe un perfil de citoquinas anti-inflamatorio (IL-10) en las estadios tardíos de la sepsis (sepsis grave) o en un estado de inmunoparálisis (choque séptico).
3. A medida que va progresando la sepsis en estadios tardíos va progresando la respuesta antiinflamatoria.
4. Los niveles de citoquinas suero tienen una relación similar a los niveles de Interleucinas en orina

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO

a) Diseño del estudio y duración:

1. Se realizó un estudio piloto evaluando 5 grupos
 - I) Pacientes con Sepsis
 - II) Pacientes con Sepsis Grave
 - III) Pacientes con Choque séptico
 - IV) Pacientes con SRIS
 - V) Personas sanas
2. Estudio comparativo, prospectivo, descriptivo, longitudinal.
3. Realizado en el periodo del 01 de Marzo del 2005 a 31 de Julio del 2005.

b) Población y muestra:

1. Se tomaron 5 grupos de estudio, 4 grupos clasificados de acuerdo a las definiciones propuestas en el Consenso de Sepsis de 1992 de acuerdo a SRIS, sepsis, sepsis grave y choque séptico (Tabla 1, 2), atendidos en el servicio de Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos del Hospital Regional Lic. Adolfo Lopez Mateos del ISSSTE.
2. Pacientes de 20 a 80 años de edad de ambos sexos.
3. Se incluyeron 4 pacientes con SRIS y 5 personas sanas para realizar el comparativo.
4. Tamaño de la muestra: 19 pacientes y 5 personas sanas dando un total de tamaño de muestra de 24.
5. Así el grupo problema incluyó pacientes en los diferentes estadios de la sepsis (sepsis, sepsis grave, choque séptico), y con SRIS.
6. El grupo testigo incluyó sanos, se incluyeron personas de edades de 20 a 80 años. En este grupo se realizó examen clínico para verificar que no existía alguna causa que modificara su respuesta inmune y se dejó la selección de acuerdo a criterio de los investigadores.

c) Criterios de selección:

1. Pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos del Hospital Lic. Adolfo Lopez Mateos del ISSSTE con el diagnóstico de SIRS, sepsis, sepsis grave y choque séptico, clasificados de acuerdo a las definiciones propuestas en el Consenso de Sepsis de 1992 (Tabla 1 y 2).

d) Criterios de Inclusión:

1. Pacientes de 20 a 80 años de edad de ambos sexos.
2. Pacientes con datos clínicos y exámenes de laboratorio necesarios para realizar su clasificación en pacientes con SIRS, sepsis, sepsis grave y choque séptico.
3. Pacientes con SRIS, sepsis, sepsis grave y choque séptico clasificados y que cumplieron los criterios propuestos en el Consenso de Sepsis de 1992 (Tabla 1 y 2).
4. Pacientes en los cuales se pudo tomar de muestras de sangre para obtener suero y toma de muestras de orina.
5. Personas sanas con consentimiento informado en los cuales se obtuvo muestra de sangre para obtener suero y muestra de orina.

e) Criterios de exclusión:

1. Pacientes con uso de esteroides en dosis altas y uso de inmunosupresores vía sistémica.
2. Pacientes con cáncer.
3. Pacientes con algún tipo de inmunodeficiencia (HIV, hepatitis B y C).

f) Criterios de eliminación:

1. Pacientes en los que no fue posible obtener muestras de suero.
2. Pacientes en los que no fue posible obtener muestras de orina.
3. Pacientes con insuficiencia renal en diálisis.

g) Procedimiento de realización:

1. Se identificaron los pacientes candidatos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.
2. Se realizó la recolección de datos en la hoja de recolección (Anexo 1) en donde se obtuvieron las características clínicas y exámenes de laboratorio necesarios para la clasificación de los pacientes en los 4 grupos (SIRS, Sepsis, Sepsis grave y Choque séptico).
3. Se realizó un estudio piloto evaluando los 5 grupos (SIRS, sepsis, sepsis grave, choque séptico y sanos), incluyendo a los pacientes sanos para realizar estudio comparativo.
4. Se incluyeron 24 pacientes, 9 pacientes con muestras seriadas 2 ó mas, así se incluyeron en total 36 muestras:
 - a) 12 pacientes con sepsis.
 - b) 8 pacientes con sepsis grave.
 - c) 7 pacientes con choque séptico.
 - d) 4 pacientes con SRIS.
 - e) 5 personas sanas.
5. Se tomaron muestras de sangre las cuales se centrifugaron para la obtención de suero y mediante prueba de ELISA se realizó la cuantificación de Interleucinas en suero.

6. Se tomaron al mismo tiempo que las muestras de suero, las muestras de orina de 24 horas y mediante prueba de ELISA se realizó la cuantificación de Interleucinas en orina.
7. Las muestras seriadas se tomaron cada tercer día, o cuando cambio el estadio clínico (cambio de estadio de sepsis).
8. Las muestras se analizaron en el laboratorio de inmunología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"
9. A cada grupo se les midió mediante prueba de ELISA:
 - a) Interleucinas proinflamatorias ($TNF\alpha$, $IFN\gamma$, IL-1, IL-6, IL-8) en suero y orina.
 - b) Receptores solubles para TNF en suero y orina.
 - c) La Interleucina antiinflamatoria (IL-10) en suero y orina.
10. Se realizó la concentración de datos del estudio en formato un formato anexo (Anexo 2)
11. Se realizó el análisis de resultados de acuerdo a tablas y gráficas de la medición de Interleucinas en los diferentes estadios de la sepsis.
12. Realización de la prueba estadística (ANOVA) ó análisis de varianza para realizar el estudio comparativo.
13. Análisis de los resultados obtenidos.
14. Se obtuvieron las conclusiones del estudio.

HOJAS DE RECOLECCION DE DATOS

Anexo 1.

Hoja de recolección de datos de pacientes con SIRS y Sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos. Hospital Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

Infección documentada o sospechada

SI

NO

Variables generales:	Si	NO
Fiebre (T > 38.3° C)		
Hipotermia (T<36° C)		
Frecuencia cardiaca > 90lpm		
Taquipnea > 20rpm		
PaCO2 <32mmHg		
Leucocitosis >12,000/ml		
Leucopenia <4,000/ml		
Otras variables generales:	SI	NO
Alteración del estado mental		
Edema significativo ó balance de líquidos positivos (>20 mL/Kg en 24 horas)		
Hiperglucemia (glucosa en plasma >120 mg/dL) en ausencia de diabetes.		

Otras variables inflamatorias:	SI	NO
Formas inmaduras de leucocitos >10%		
Proteína C Reactiva en plasma >2 SD sobre el valor normal		

Variables hemodinámicas:	SI	NO
Hipotensión arterial (PAS <90 mmHg, MAP <70 mmHg y DAP <40mmHg)		
SvO2 >70%		

Variables de disfunción orgánica:	SI	NO
Hipoxemia arterial (PaO2/FiO2 < 300)		
Oliguria aguda (VU <0.5 ml/Kg/h en 2 horas ó más)		
Aumento de Creat Ser >0.5 mg/dL		
INR >1.5 ó TPT >60 seg		
Íleo		
Trombocitopenia (<100.000 mL)		
Bilirrubina total en plasma >4mg/dl		

Variables de perfusión tisular:	SI	NO
Hiperlactatemia (>1 mmol/L)		
Disminución del llenado capilar		

Disfunción orgánica SI NO

APACHE SOFA

Clasificación de Estadio Clínico SIRS Sepsis S. Grave S. Séptico

Anexo 2.

Hoja de recolección de datos de cuantificación de Interleucinas de pacientes seleccionados para el estudio. Hospital Lic. Adolfo Lopez Mateos, ISSSTE.

Cuantificación de Interleucinas en suero en ng/L

No.	Estadio Clínico de Sepsis SRIS ó Sanos	TNF- α	IFN- γ	TNFR	IL-1	IL-6	IL-8	IL-10
1.								
2.								
3.								

Cuantificación de Interleucinas en orina en ng/L

No.	Estadio Clínico de Sepsis SRIS ó Sanos	TNF- α	IFN- γ	TNFR	IL-1	IL-6	IL-8	IL-10
1.								
2.								
3.								

Las características de los pacientes incluidos fueron las siguientes:

Tabla 6. Características clínicas de importancia de los pacientes incluidos

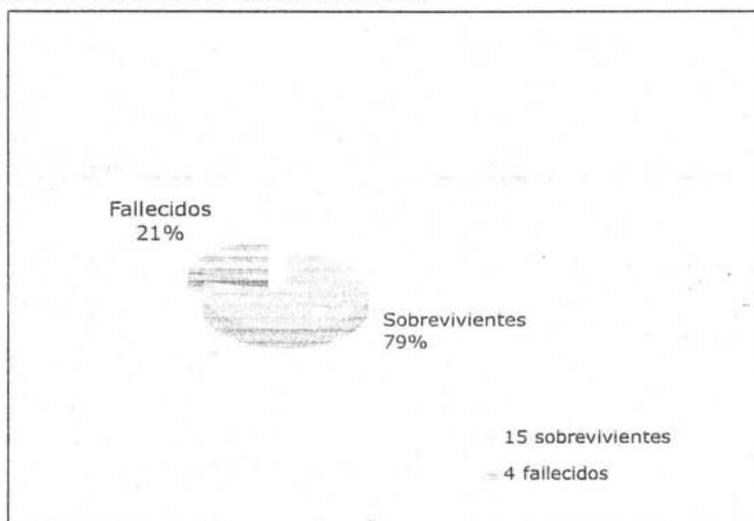
No.	Edad	Sexo	Diagnostico Principal	Clasificación de estadio clínico de Sepsis ó SRIS	Desenlace Clínico
1	42	M	Pancreatitis edematosa	SRIS	Mejoría
2	30	F	Neumonía comunitaria	SRIS	Mejoría
3	57	M	Infarto Agudo al miocardio	SRIS	Mejoría
4	51	M	Pancreatitis edematosa	SRIS	Mejoría
5	29	F	Sepsis abdominal Apendicitis IV	Sepsis	Muestra seriada
6	78	F	Sepsis Abdominal Píocolocisto	Sepsis	Mejoría
7	29	F	Neumonía nosocomial	Sepsis	Muestra seriada
8	29	F	Neumonía nosocomial	Sepsis	Mejoría
9	63	F	Absceso pancreático	Sepsis	Muestra seriada
10	63	F	Absceso pancreático	Sepsis	Mejoría
11	53	M	Sepsis abdominal Apendicitis IV	Sepsis	Muestra seriada
13	53	M	Sepsis abdominal Apendicitis IV	Sepsis	Mejoría
14	59	F	Pielonefritis enfisematosa	Sepsis	Defunción
15	69	M	Sepsis abdominal Absceso pancreático	Sepsis	Defunción
16	51	M	Sepsis abdominal Perforación intestinal	Sepsis	Muestra seriada
17	29	F	Sepsis abdominal Apendicitis IV	Sepsis Grave	Muestra seriada
18	29	F	Sepsis abdominal Apendicitis IV	Sepsis Grave	Muestra seriada
19	61	F	Neumonía comunitaria	Sepsis Grave	Muestra seriada
20	61	F	Neumonía comunitaria	Sepsis Grave	Mejoría
21	51	M	Sepsis abdominal Perforación intestinal	Sepsis Grave	Muestra seriada
22	75	F	Neumonía comunitaria	Sepsis Grave	Muestra seriada
23	75	F	Neumonía comunitaria	Sepsis Grave	Mejoría
24	51	F	Neumonía comunitaria	Sepsis Grave	Mejoría
25	29	F	Sepsis abdominal Apendicitis IV	Choque Séptico	Defunción
26	51	M	Sepsis abdominal Perforación intestinal	Choque Séptico	Mejoría
27	74	M	Escara Sacra	Choque Séptico	Mejoría
28	39	F	Sx. Fournier	Choque Séptico	Mejoría
29	30	F	Corioamnionitis	Choque Séptico	Muestra seriada
30	30	F	Corioamnionitis	Choque Séptico	Mejoría
31	70	M	Neumonía comunitaria	Choque Séptico	Defunción

De los pacientes 19 pacientes incluidos, fallecieron 4 el 21% de los pacientes:

Tabla 6. Número total y % de pacientes que sobrevivieron y fallecieron en el estudio.

Numero total y % de pacientes	Número total y % de pacientes que sobrevivieron	Número total y % de pacientes fallecidos
19 (100%)	15 (79%)	4 (21%)

Grafica 1. Número total y % de pacientes que sobrevivieron y fallecieron en el estudio el estudio



Se clasificaron en 5 grupos los pacientes incluidos, con un recolección total de 36 muestras, en los cuales se incluyeron (Tabla 7):

Tabla 7. Grupos de incluidos en el estudio de 36 muestras recolectadas

Pacientes con SRIS	4 muestras
Pacientes con Sepsis	12 muestras
Pacientes con Sepsis Grave	8 muestras
Pacientes con Choque séptico	7 muestras
Sanos	5 muestras

Se realizó la medición de Interleucinas en suero en las 36 muestras obtenidas encontrando los siguientes resultados de la medición por prueba de ELISA en ng/L (Tabla 8).

Tabla 8. Resultados de niveles de Interleucinas en suero por grupos de pacientes con SRIS, Sepsis, Sepsis grave, Choque séptico y Sanos en ng/L

No	Edad	Sexo	Estadio Clínico	TNF- α	IFN- γ	TNFR	IL-1	IL-6	IL-8	IL-10
1	42	M	SRIS	0	0	201	0	0	0	50
2	30	F	SRIS	9	0	242	0	0	0	262
3	57	M	SRIS	36	60	245	16	15	0	1017
4	51	M	SRIS	0	0	293	133	0	0	0
5	29	F	Sepsis	0	0	191	0	42	0	250
6	78	F	Sepsis	0	0	192	0	0	0	272
7	29	F	Sepsis	14	0	250	0	0	0	74
8	29	F	Sepsis	0	0	252	0	66	0	31
9	63	F	Sepsis	0	0	41	0	0	0	79
10	63	F	Sepsis	0	0	56	0	0	0	0
11	53	M	Sepsis	0	0	146	0	0	0	0
12	53	M	Sepsis	0	0	278	0	0	0	0
13	59	F	Sepsis	0	0	446	0	0	0	0
14	59	F	Sepsis	0	0	0	0	0	0	0
15	69	M	Sepsis	13	0	365	0	268	0	904
16	51	M	Sepsis	343	0	347	42	0	74	2953
17	29	F	S. Grave	0	0	99	0	8	0	99
18	29	F	S. Grave	272	0	176	0	0	0	2928
19	61	F	S. Grave	0	0	222	0	0	0	0
20	61	F	S. Grave	0	0	288	0	0	0	0
21	51	M	S. Grave	366	17	132	0	0	0	1822
22	75	F	S. Grave	32	0	326	0	0	0	0
23	75	F	S. Grave	22	0	182	0	0	0	0
24	51	F	S. Grave	216	0	163	0	0	0	150
25	29	F	S. Séptico	329	0	0	0	0	85	310
26	51	M	S. Séptico	322	21	288	15	0	135	2489
27	74	M	S. Séptico	11	0	220	0	0	0	353
28	39	F	S. Séptico	11	0	218	0	0	0	136
29	30	F	S. Séptico	0	0	246	0	0	0	42
30	30	F	S. Séptico	0	0	127	0	0	0	74
31	70	M	S. Séptico	32	0	408	0	0	0	304
32	38	M	Sano	5	0	0	0	0	0	0
33	32	M	Sano	525	0	124	50	0	0	2634
34	31	F	Sano	0	0	45	0	0	0	37
35	37	F	Sano	0	0	60	0	0	0	0
36	38	M	Sano	0	0	32	0	0	0	345

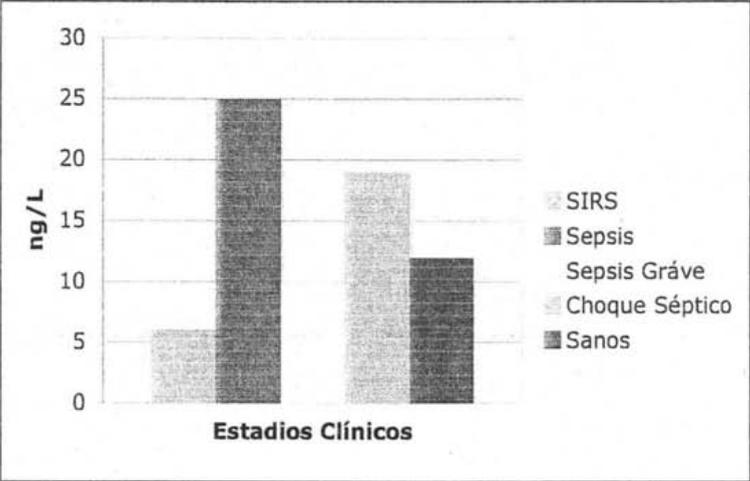
Se realizó la medición de Interleucinas en orina en las 36 muestras obtenidas encontrando los siguientes resultados en ng/L (Tabla 9).

Tabla 9. Resultados de Niveles de Interleucinas en orina por grupos de pacientes con SRIS, Sepsis, Sepsis grave, Choque séptico y Sanos en ng/L

No	Edad	Sexo	Estadio Clínico	TNF- α	IFN- γ	TNFR	IL-1	IL-6	IL-8	IL-10
1	42	M	SRIS	19	0	0	48.5	0	269	122
2	30	F	SRIS	0	0	0	13	0	223	279
3	57	M	SRIS	0	0	0	0	0	0	91
4	51	M	SRIS	25	0	0	79.5	0	8	0
5	29	F	Sepsis	180	0	0	0	25	22	792
6	78	F	Sepsis	0	0	0	0	0	0	194
7	29	F	Sepsis	0	0	0	7	0	0	107
8	29	F	Sepsis	8	0	0	0	66	0	1037
9	63	F	Sepsis	6	0	0	0	0	94	0
10	63	F	Sepsis	0	0	0	0	0	0	0
11	53	M	Sepsis	0	0	0	0	0	28	261
12	53	M	Sepsis	75	0	0	0	0	0	273
13	59	F	Sepsis	0	0	0	0	0	0	0
14	59	F	Sepsis	0	0	0	0	0	0	0
15	69	M	Sepsis	15	0	0	0	0	0	0
16	51	M	Sepsis	20	0	0	0	0	0	52
17	29	F	S. Grave	22	0	0	91	0	413	110
18	29	F	S. Grave	29	0	0	8	0	149	0
19	61	F	S. Grave	0	0	0	0	0	50	698
20	61	F	S. Grave	21	18	0	0	0	0	0
21	51	M	S. Grave	5	0	0	0	0	0	360
22	75	F	S. Grave	0	0	0	0	0	0	0
23	75	F	S. Grave	0	0	0	58	0	0	64
24	51	F	S. Grave	0	0	0	0	0	0	203
25	29	F	S. Séptico	0	0	0	97.5	0	83	0
26	51	M	S. Séptico	4	0	0	0	0	0	0
27	74	M	S. Séptico	9	0	0	105	0	37	0
28	39	F	S. Séptico	0	0	0	0	191	0	0
29	30	F	S. Séptico	0	0	0	0	0	0	43
30	30	F	S. Séptico	104	0	0	0	0	0	342
31	70	M	S. Séptico	15	0	0	0	0	0	64
32	38	M	Sano	0	0	0	0	0	0	0
33	32	M	Sano	0	0	0	0	0	0	0
34	31	F	Sano	0	0	0	0	0	0	472
35	37	F	Sano	58	0	0	0	0	0	0
36	38	M	Sano	0	0	0	0	0	0	0

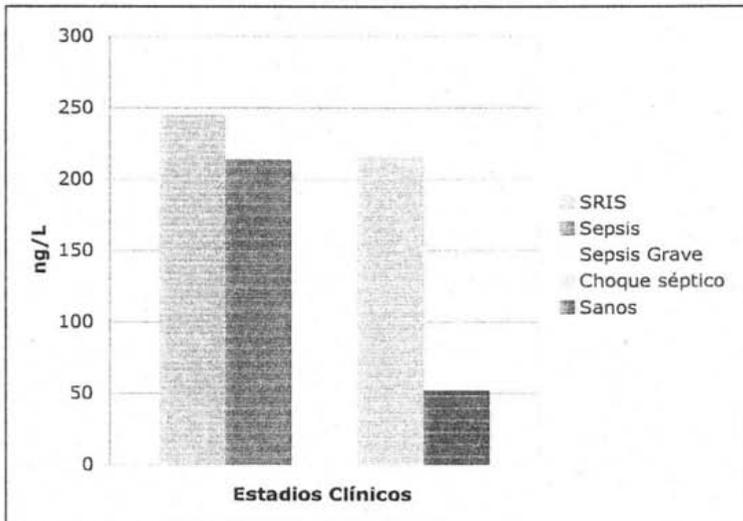
Al realizar las graficas se encontró que los valores promedio más altos de TNF- α en suero se encontraron en el grupo de sepsis y los valores más bajos en el grupo de SRIS (Grafica 2).

Grafica 2. Valores promedio de TNF- α en los pacientes del estudio



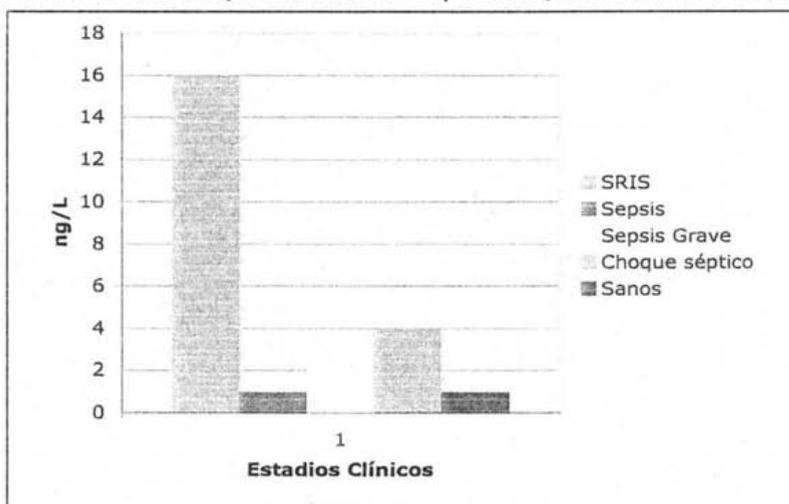
Los valores promedio de receptores de TNF más altos se encontraron en el grupo de SRIS y más bajos en el grupo de sepsis grave (Grafica 3).

Grafica 3. Valores promedio de RTNF en los pacientes del estudio



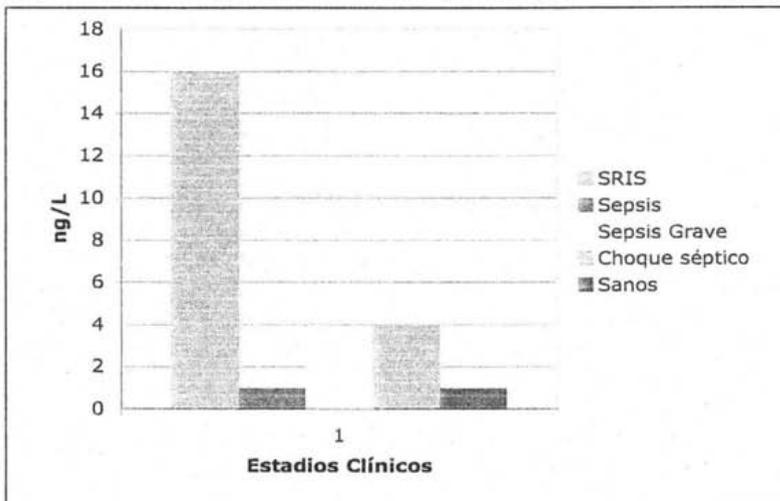
Los valores promedio de IFN- γ en suero más altos se encontraron en el grupo de SRIS y más bajos en sepsis prácticamente similares al grupo de sanos (Grafica 4)

Grafica 4. Valores promedio de IFN- γ en los pacientes del estudio



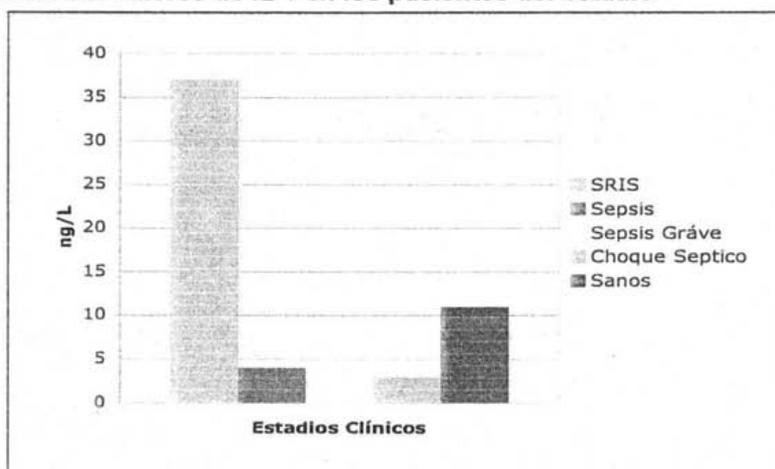
Los valores promedio de IFN- γ en suero más altos se encontraron en el grupo de SRIS y más bajos en sepsis prácticamente similares al grupo de sanos (Grafica 4)

Grafica 4. Valores promedio de IFN- γ en los pacientes del estudio



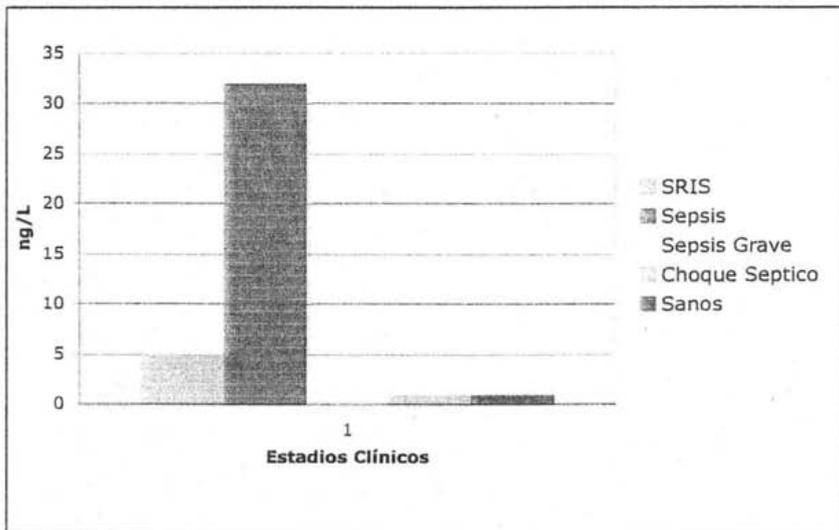
Los valores promedio de IL-1 en suero más altos se encontraron en el grupo de SRIS y más bajos en el grupo de sepsis grave (Grafica 5)

Grafica 5. Valores de IL-1 en los pacientes del estudio



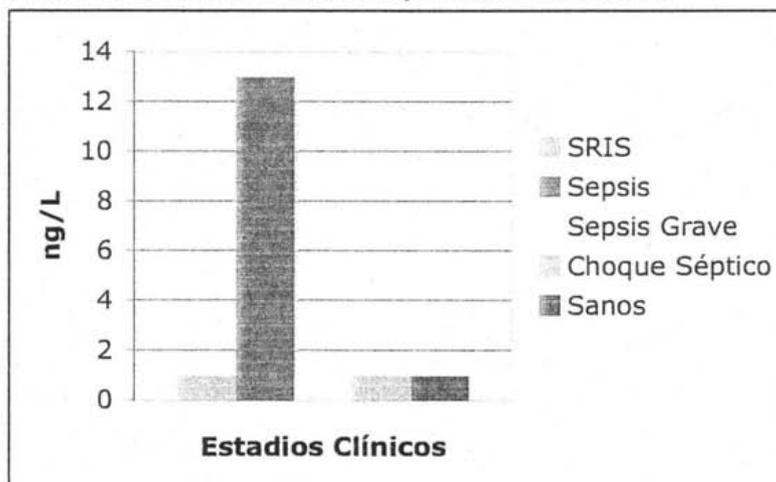
Los valores promedio de IL-6 en suero más altos de encontraron en el grupo de Sepsis, llegando a tener un valor promedio similar al TNF- α .(Grafica,6)

Grafica 6. Valores de IL-6 en los pacientes del estudio



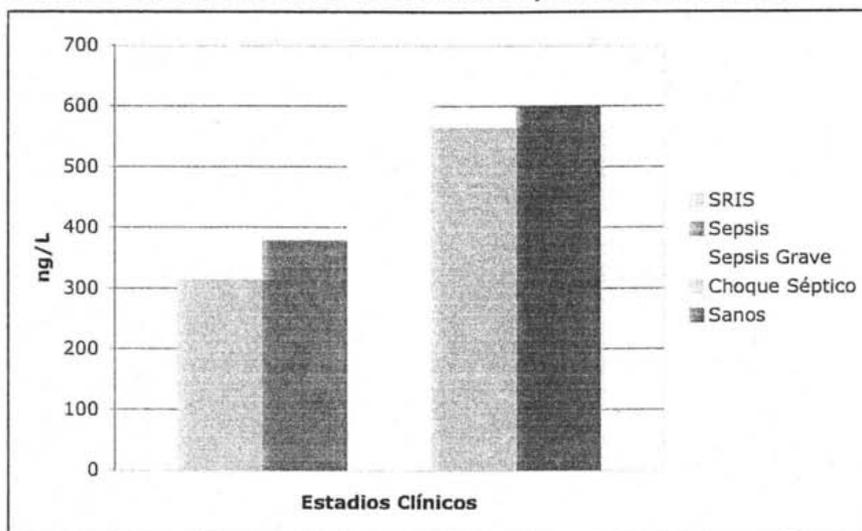
Los valores de IL-8 no fueron significativos en ningún grupo (Grafica 7)

Grafica 7. Valores de IL-8 en los pacientes del estudio



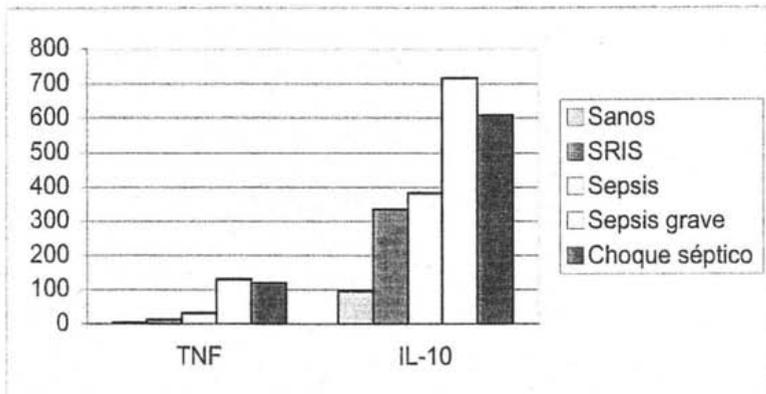
Los valores más elevados de Interleucinas fueron de los IL-10 en todos los grupos encontrándose valores altos en Sepsis Grave y Choque Séptico pero de manera muy similar que el grupo de sanos probablemente por el pequeño tamaño de muestra (Grafica 8).

Grafica 8. Valores en Suero de IL-10 en los pacientes del estudio

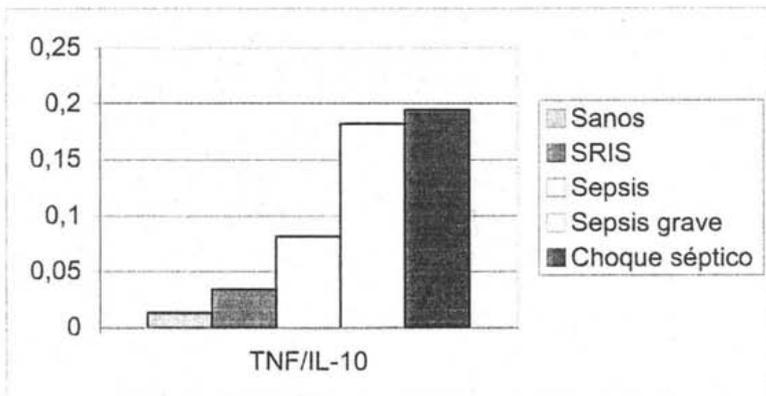


Los valores de IL-10 se correlacionaron con el TNF- α encontrando una relación inversa de los valores en los pacientes con sepsis por lo podemos asumir que la IL-10 tiene un factor protector encontrándose una correlación mayor en los estadios mas agresivos de la sepsis. (Grafica 9 y 10).

Grafica 9. Relación de TNF e IL-10 en los pacientes del estudio

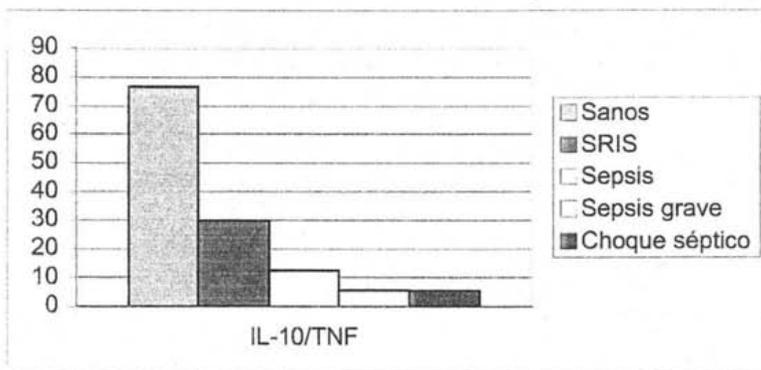


Grafica 10. Relación entre TNF/IL-10 en los pacientes del estudio



En la siguiente grafica se muestra la relación inversa lo cual puede mostrar esta relación protectora (Grafica 11).

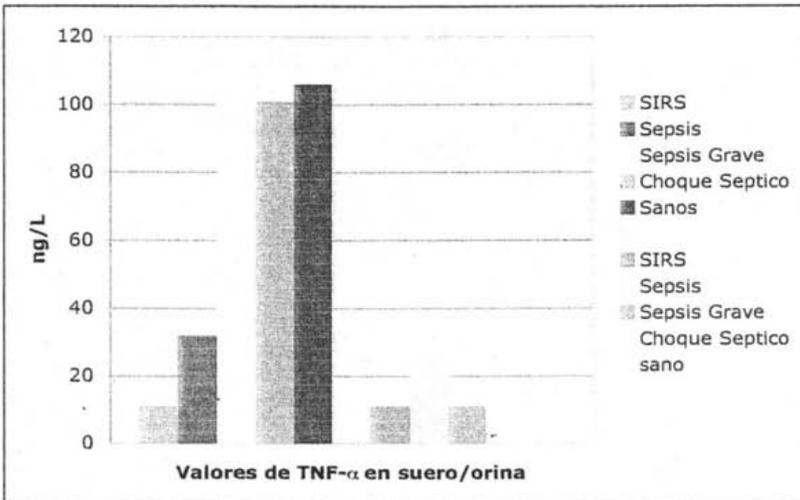
Grafica 11. Relación entre IL-10/TNF en los pacientes del estudio



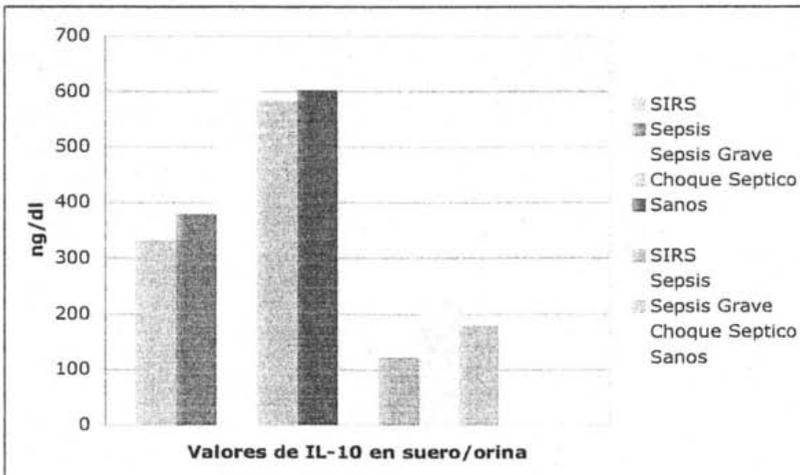
De los valores de Interleucina en orina no se midieron receptores para TNF, y el $\text{INF-}\gamma$ no se excreta por orina, la cantidad excretada de IL-1, IL-6 e IL-8 es muy baja y no se correlaciono con los niveles de la mismas en suero.

Los niveles de $\text{TNF-}\alpha$ e IL-10 se encontraron mas altos en suero sin encontrar correlación con los niveles en orina (Grafica 12 y 13).

Grafica 12. Correlación de niveles de TNF- α en suero/orina en los pacientes del estudio.



Grafica 13. Correlación de niveles de IL-10 en suero/orina en los pacientes del estudio.



Para realizar la comparación estadística entre los grupos se realizó la prueba estadística ANOVA (Análisis de Varianza) pero no existió ninguna diferencia estadísticamente significativa (Tabla 10).

Tabla 10. Resultados de Análisis estadístico de la comparación entre los grupos

Grupos de comparación	ANOVA F	Nivel de significancia
TNF- α **	0.7504	0.565
TNFR**	2.569	0.057
INF- γ **	1.728	0.169
IL-1**	2.099	0.105
IL-6**	0.8643	0.496
IL-8**	1.637	0.190
IL-10**	0.1324	0.969

*Nivel significativo $p < 0.05$. Estadísticamente significativo

** Estadísticamente no significativo

Por otra parte cuando se compararon los valores de TNF/IL-10 con t- Student se determinó una diferencia significativa tanto en suero como en orina (Tabla 11).

Tabla 11. Resultados de Análisis estadístico de TNF/IL-10 en suero y orina.

Grupos de comparación	p-valor
TNF/IL-10 en suero*	$p < 0.0068$
TNF/IL-10 en orina*	$p < 0.0016$

* $p < 0.05$ nivel estadísticamente significativo

CONCLUSIONES

1. Se encontró un porcentaje de mortalidad del 21% en general de los pacientes del estudio.
2. Los valores más altos de TNF- α se encontró en el grupo de sepsis y los valores más bajos en el grupo de SRIS.
3. Los valores más altos de TNFR se encontraron en el grupo de SRIS y los más bajos en sepsis, similar al grupo de sanos.
4. Los valores más altos de IL-1 se encontraron en el grupo de SRIS y más bajo en sepsis y sepsis grave.
5. Los valores más altos de IL-6 se encontraron en el grupo de sepsis y más bajos en choque séptico.
6. Los valores más altos de IL-8 se encontraron en el grupo de sepsis y un valor similar en el resto de los grupos.
7. Los valores más altos de IL-10 se encontraron en el grupo de sepsis grave, seguido de choque séptico y los valores más bajos en SRIS.
8. Los valores de TNF- α e IL-10 se correlacionaron encontrando una relación inversa en las etapas clínicas más agresivas de la sepsis en donde se encontró un correlación más alta.
9. Las valores de TNF- α , INF- γ , IL-1, IL-6, IL-8 e IL-10 fueron bajos en orina y no se correlacionaron con los niveles de los mismos en suero.
10. Los niveles de IL-10 fueron los más altos en orina, encontrándose en niveles más altos en suero que en orina.

11. La comparación estadística por ANOVA de los grupos, mostró que a pesar de encontrarse TNF- α , IFN- γ e IL-1 mas altos en las primeros estadios del proceso séptico y la IL-10 más alta en los estadios tardíos de la sepsis, no hubo diferencia significativa con una $p>0.05$.
12. Al comparar TNF- α /IL-10 por separado con t-Student si hubo diferencia significativa tanto en suero como en orina con una $p<0.05$

DISCUSION

Los criterios de sepsis se basan en las condiciones clínicas y se han definido de manera un poco arbitraria en los Consensos Internacionales, estos fueron definidos desde 1992 por el American College of Chest Physicians (ACCP) y la Society of Critical Care Medicine (SCCM) en un "Consenso-Conferencia" (Tabla 1 y 2) ^(1, 2, 4). y tomando en cuenta estos conceptos las definiciones de sepsis pueden tener un cambio en el futuro al caracterizar la respuesta del huésped a la infección y basándose en los biomarcadores ^(2, 4, 7). En la sepsis se ha reportado una primera fase que suele ser corta caracterizada por un estado inflamatorio con concentraciones elevadas de citoquinas proinflamatorias, ^(16, 17, 18) en el caso de este estudio nosotros medimos TNF- α , IFN- γ e IL-1 y una segunda fase ó fase antiinflamatoria, en el cual hay liberación de citoquinas antiinflamatorias, en la cual la células inmunocompetentes son incapaces de liberar mediadores inflamatorios al estímulo antigénico, la cual puede ser refractaria y más larga ^(16, 17, 18) y en este estudio se midió la IL-10 como marcador antiinflamatorio. Estudios han mostrado un pico en las concentraciones de todas las citoquinas, estadísticamente significativo entre sepsis y choque séptico, siendo más alto en el choque séptico, pero tienen diferentes perfiles las concentraciones ^(7,14, 17).

Algunos estudios han medido las concentraciones de citoquinas encontrando que los picos de concentración de las mismas fueron diferentes entre sepsis grave y choque séptico, el TNF- α fue la primera citoquina encontrada en

este proceso, seguida por la IL-6 y la IL-8 y la IL-1 en forma inconstante, la sepsis grave se caracteriza por una alta concentración de IL-6, y la IL-8 con aumento en la mortalidad.

Nosotros encontramos en el estudio de acuerdo a los datos reportados en la literatura que el TNF- α tiene una concentración más alta en las primeras etapas de la sepsis en este caso se eleva en forma importante en el grupo de sepsis sin embargo no lleva una relación lineal con el estadio clínico. Sin embargo los valores de los TNFR no se elevaron en correlación a esta fase, siendo más elevados en la respuesta inflamatoria inicial de cualquier proceso que cause inflamación es decir en SRIS.

La IL-1 como lo que se ha reportado en la literatura se encontró más elevada en SRIS en las fases iniciales del proceso inflamatorio y a diferencia de los reportado los valores más altos de IL-6 se encontraron en sepsis y no en sepsis grave, la IL-8 mostró valores más altos en sepsis pero en general presento valores inconstantes, lo cual puede ser esperado ya que en la revisiones de la literatura tampoco han mostrado un caracterización especial en alguna etapa siendo sus valores inconstantes.

La IL-10 se encuentro más elevada en la etapas tardías de la sepsis como se reporta en las diferentes series ya que se trata de una Interleucina antiinflamatoria.

Sin embargo no se encuentro una relación estadísticamente significativa entre los grupos, probablemente por el tamaño pequeño de la muestra, y solo la relación entre TNF- α e IL-10 mostraron una correlación significativa al momento

de realizar el análisis mayor en los estadios tardíos de la sepsis, por lo que podemos suponer que la IL-10 si tiene la acción antiinflamatoria reportada e incluso actúa como factor protector en estos estadios.

Los niveles de Interleucinas en orina fueron bajos en relación a los niveles en suero, por lo que concluimos que no hay correlación entre los niveles de interleucinas en orina y suero.

Como sabemos las interleucinas son un importante componente en la respuesta inmune a las infecciones y la homeostasis, tanto en forma proinflamatoria, antiinflamatoria e inmunoreguladora. Por lo tanto, un "equilibrio" entre los efectos de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias se piensa es importante para determinar el resultado de la reacción, tanto a largo y corto plazo. Por el momento no es posible caracterizar un patrón específico de Interleucinas que corresponda a alguna etapa de la sepsis en especial solo concluyendo que TNF- α se eleva en estadios iniciales e IL-10 en estadios tardíos, sin embargo es la primera fase del estudio por lo que se pueden modificar los resultados al aumentar el tamaño de muestra.

Continuamos con la investigación para enfocar a acciones para restaurar las funciones inmunes en pacientes que sobreviven a la fase inicial de la sepsis con terapia de inmunomodulación.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFIA

1. Members of American College of Chest Physicians/Society of Crit Care Med Consensus Conference: Definitios for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovate therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864-74.
2. Pierre Damas. Sepsis and serum cytokine concentrations. Critical Care Medicine 1997; 3: 130-45.
3. Mitchell M. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS Internacional. Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 4: 1250-6.
4. Van Dell Poll T. Cytokines y anticytokines in the pathogenesis of sepsis. 1999; 2: 1027-36.
5. Van Dell Poll T. Immunotherapy of sepsis. The Lancet Infect Dis 2001; 3: 165-74.
6. Dinarello CA. Proinflammatory Cytoquines. Chest 2000; 2: 1547-60.
7. Marlk P. Sepsis:State of the Art. Dis Moon 2001; 47: 461-532.
8. Levetown M. Cytokine signaling in sepsis, Redundancy, Crosstalk, an Regulatory Mechanisms. Crit Care Med 2002; 1: 1131-44.
9. Fisher CJ, Opal SM, Dhainaut JL, et al. Influence of an Anti-tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody on Cytokine Levels in Patients with Sepsis. Crit Care Med 1993; 21: 318-327.
10. Casey LC, Balk RA, Bone RC, et al. Plasma Cytokine and Endotoxin Levels Correlate with Survival in Patients with The Sepsis Syndrome. Ann Intern Med 1993; 119: 771-778.

11. Oberhoffer. M. Sensitivity and Specificity of Various Markers of Inflammation for The Prediction of Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-6 in Patients with Sepsis. *Critical Care Medicine* 1999; 9: 1814-18.

12. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, et al. Interleukin-6 Family of Cytokines and gp130. *Blood* 1995; 86:1243.

13. Stouthard JML, Levi M, Hack CE, et al. Interleukin 6 Stimulates Coagulation, Not Fibrinolysis, in Humans. *Thromb Haemost* 1996; 76: 738-45.

14. Marsh CB. The Sepsis Syndrome. The Pathogenesis of Sepsis. Factors That Modulate the Response to Gram-Negative Bacterial Infection. *Clinics in Chest Medicine* 1996; 2: 183-97.

15. Howard M, Muchamuel T, Andrade S, et al. Interleukin-10 Protects Mice from Lethal Endotoxemia. *J Exp Med* 1993; 177: 1205-8.

16. Andreas Oberholzer, MD. Interleukin-10: A Complex Role in The Pathogenesis of Sepsis Syndromes and Its Potential as an Anti-Inflammatory Drug. *Critical Care Medicine* 2002; 1: 77-89.

17. Steven M. Opal MD Vera A. DePalo MD. The American College of Chest Physicians. Impact of Basic Research on Tomorrow's Medicine Anti-Inflammatory Cytokines 2000; 4: 1010-25.

18. Pierre D. Sepsis and serum cytoquine concentration. *Crit Care Med* 1997; 25: 405-12.