

11224



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
PETROLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD



**EFFECTO DEL GENERO SOBRE LA MORTALIDAD EN EL MODELO
MURINO DE SEPSIS INDUCIDA POR LIGADURA PUNCIÓN DE
CIEGO**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO**

**PRESENTA
DRA LORENA ROMANO ESTRADA**


**TUTOR DE TESIS
DR RAUL CARRILLO ESPER**

2004



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.



DR. CARLOS DÍAZ ARANDA
Director
Hospital Central Sur de Alta Especialidad
Petróleos Mexicanos



DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
Hospital Central Sur de Alta Especialidad
Petróleos Mexicanos



DR. RAÚL CARRILLO ESPER
Jefe del Servicio de Terapia Intensiva
Hospital Central Sur de Alta Especialidad
Petróleos Mexicanos

DR. RAÚL CARRILLO ESPER
Tutor de Tesis
Hospital Central Sur de Alta Especialidad
Petróleos Mexicanos



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

AGRADECIMIENTOS

Dedico esta tesis a mi hija Bianquita y a mi esposo Herme que en todo momento siempre creyeron en mi y estuvieron a mi lado de manera incondicional.

A mis padres por apoyarme en todo momento y cuando mas lo necesité

A mi maestro al Dr. Raúl Carrillo Esper por todas sus enseñanzas

Al apoyo brindado por el personal del Bioterio y médicos veterinarios zootecnistas:

MVZ. Francisco Guzmán González
MVZ Edgar García Romero
MVZ francisco Licon Malanco

Al servicio de patología: Dra. Rosa María Vicuña González
Dra. Irene Rivera Salgado

Al Dr. Ramírez y Dr. González

I N D I C E

INTRODUCCION	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
JUSTIFICACION	11
OBJETIVOS	
GENERAL	11
ESPECIFICO	11
HIPOTESIS	11
TIPO DE ESTUDIO	12
MATERIAL Y METODOS	
ANIMALES	12.
GRUPOS EXPERIMENTALES	12
TÉCNICA DEL METODO DE LIGADURA-PUNCIÓN DE CIEGO PARA INDUCIR SEPSIS EN UN MODELO MURINO.	13
TECNICA DE ORQUIECTOMIA BILATERAL EN UN MODELO MURINO	14
RECOLECCION DE PIEZAS DE ORGANOS PARA ESTUDIO ANATOMO PATOLÓGICO	14
CRITERIOS DE INCLUSION	15
CRITERIOS DE EXCLUSION	15
CRITERIOS DE NO INCLUSION	15
RECURSOS HUMANOS	15
RECURSOS MATERIALES	
FARMACOS	16
MATERIAL QUIRÚRGICO	16
RECURSOS FINANCIEROS	16
ANALISIS ESTADISTICO	17

I N D I C E

DEFINICION DE VARIABLES	17
RESULTADOS	18
DISCUSION	20
CONCLUSIONES	21
TABLAS	22
IMÁGENES	29
BIBLIOGRAFIA	31

EFFECTO DEL GENERO SOBRE LA MORTALIDAD EN EL MODELO MURINO DE SEPSIS INDUCIDA POR LIGADURA PUNCIÓN DE CIEGO

INTRODUCCION:

En los últimos años se ha demostrado la influencia de las hormonas sexuales sobre la respuesta inmune, efecto que es determinante en la evolución de la sepsis. Lo que ha sido demostrado en los siguientes trabajos:

a).- Grossman demostró que la respuesta inmune tanto celular como humoral es mas efectiva en el género femenino. En modelos clínicos y animales, las concentraciones séricas de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM) fueron mayores en el sexo femenino que en el masculino. La diferencia en la intensidad de la respuesta inmune se demostró no solo por los niveles mas altos de anticuerpos, sino también por una mayor respuesta inmune innata y adquirida.¹⁻³

b).- Barrow y Herdon compararon la mortalidad entre niños y niñas de 1 a 15 años quemados y demostraron que la mortalidad era significativamente mayor en niños. Ninguno de estos estudios, deja claro si la frecuencia de sepsis en mujeres se subestimó, o si realmente existe una desproporción entre géneros tanto para la incidencia como para la mortalidad en la sepsis.⁴

C).- Trotter y colaboradores sugieren la posibilidad de que el género tiene un papel fundamental en la modulación de la respuesta inflamatoria sistémica en la cirugía cardiaca. En su estudio de cohorte, las mujeres tuvieron niveles pre y postoperatorios más altos de citoquinas antiinflamatorias naturales, específicamente de Interleucina 10, lo que se tradujo en una morbilidad postoperatoria más baja comparada con los hombres.⁵

d).- En el estudio realizado por Zellweger en ratas sépticas, demostró que la concentración de linfocinas en respuesta al estrés no disminuyó después del choque séptico en ratas hembras en fase proliferativa; en sentido opuesto hubo una disminución significativa de sobrevivencia en ratas machos con choque séptico, concluyendo que las

hembras con sepsis en fase proliferativa tienen una mayor supervivencia que los ratones machos sépticos.⁶

Las citocinas no son mediadores inflamatorios exclusivos, están involucrados en la regulación de interacciones entre el sistema inmune, endocrino y nervioso. La producción de citocinas está modulada por hormonas sexuales y esteroideas y un incremento sérico de éstas sugiere estimulación con proestrógenos y de secreción de citocinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias.^{7,8}

En estudios experimentales se ha demostrado el efecto protector del género femenino durante la respuesta inflamatoria sistémica en varios estudios experimentales en base a su respuesta hormonal.

Se ha demostrado que la respuesta inmune se deprime de manera significativa en hombres después de choque hemorrágico y que éstos cambios persisten durante varios días después de la reanimación.⁹⁻¹² Los esteroides sexuales endógenos como la testosterona y beta- estradiol influyen de manera importante sobre la respuesta inflamatoria e inmune ; los receptores de andrógenos y estrógenos han sido identificados en los linfocitos T espláncnicos y responden a los receptores por andrógenos y estrógenos que están presentes en gen de la interleucina 6.¹³

Altos niveles de testosterona y bajos de estradiol inducen a la inmunosupresión y a un pronóstico adverso de supervivencia en animales machos después del trauma.

Se ha documentado que los hombres tienen mayor riesgo para complicaciones sépticas después de trauma, lo que es mediado por la inhibición de la testosterona sobre la función inmune; por lo que las ratas hembras tienen una supervivencia mayor que los machos después de infecciones.

La testosterona suprime la proliferación de linfocitos esplénicos y de IL1 y IL3, después de choque hemorrágico experimental. En contraste, los esteroides sexuales femeninos tienen propiedades de inmunoprotección después del trauma y pérdida sanguínea masiva; la administración de estrógenos previene la inmunodepresión inducida por los andrógenos en ratones machos.¹⁴⁻¹⁷

Niveles bajos de testosterona y altos de estradiol parecen ser benéficos para las funciones de orgánicas (hígado y corazón) después del choque hemorrágico como ha sido demostrado en modelos experimentales (periodo pro esto y esto).¹⁸

La depleción de testosterona en ratones machos por castración antes del choque hemorrágico previene la supresión de la función inmune.¹⁹ La administración de antagonistas de receptores de la testosterona a animales machos intactos después de choque hemorrágico restaura la función inmune deprimida y disminuye la mortalidad.

Se ha investigado el efecto de la flutamida (antagonista de los receptores de la testosterona) la que provee un tipo de respuesta de hipersensibilidad, proliferación esplenocítica, expresión de los receptores IL2, e IL2; el bloqueo de los receptores de la testosterona activa la inmunidad celular en daño térmico en ratones.²⁰ Otros estudios demuestran que la administración de 17 β -estradiol a ratas machos después de choque por hemorragia puede restaurar la inmunidad.²¹

En el estudio realizado por Markus W, en ratones, encontró que la reducción de hormonas sexuales femeninas en ratas ovariectomizadas deprimió significativamente la función inmune después del choque hemorrágico; llegando a la conclusión que el 17 β -estradiol es crucial en el mantenimiento de la respuesta inmune.¹¹

El trauma causa grave inmunodepresión secundario a imbalance hormonal y por lo tanto mayor susceptibilidad a la infección , las complicaciones sépticas durante el estrés postraumático con frecuencia resultan en síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM). El sexo influencia significativamente la frecuencia de sepsis postraumática y SDOM. En estudios clínicos recientes , las complicaciones post-traumáticas tal como sepsis y SDOM estuvieron asociados con incremento de los niveles plasmáticos de procalcitonina (PCT) e IL6 en pacientes severamente lesionados; encontrando que los hombres tienen significativamente concentraciones más altas de PCT e IL6 durante el periodo temprano después del trauma.

Los niveles plasmáticos de PCT e IL6 se correlacionan con la incidencia y gravedad de SRIS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) y SDOM en pacientes con sepsis. Los niveles plasmáticos de IL 6 y PCT en hombres confirman el estado proinflamatorio elevado, identifican que el dimorfismo sexual esta en función de la respuesta inmune y su mortalidad esta ligada al género.²²⁻²⁴

PLATEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Se ha demostrado que la mujeres que ingresan con sepsis a un servicio de cuidados intensivos, tiene mayor probabilidad de sobrevivir que los hombres. La mayoría de los estudios no realizan análisis multivariados (ANOVA) para determinar si el género es un factor de riesgo independiente que altera la sobrevida de la sepsis o bien si la mayor sobrevida que observan las mujeres se debe a otros factores no contemplados. La terapia hormonal no ha sido extensamente estudiada como adyuvante en el tratamiento de la sepsis.

En un modelo murino de sepsis, nosotros planeamos contestar las siguientes preguntas.

¿ES EL GENERO UN FACTOR DE RIESGO PARA MORTALIDAD EN RATAS CON SEPSIS?

AL ALTERAR EL AMBIENTE HORMONAL, MEDIANTE LA CASTRACIÓN QUIRÚRGICA, LA ADMINISTRACIÓN DE ANTAGONISTAS DE TESTOSTERONA O DE ESTROGENOS

¿TEDRÁ IMPACTO EN LA SOBREVIDA EL MODELO MURINO DE SEPSIS?

JUSTIFICACION:

Los resultados de este estudio tendrán gran trascendencia en las tendencias de investigación en sepsis. Este estudio experimental en ratas debe considerarse como un estudio clave que determine mayor tendencia a la investigación

OBJETIVOS:

GENERAL:

- Determinar si el genero tiene influencia en la mortalidad en un modelo murino con sepsis

ESPECIFICOS:

- Determinar si las ratas hembras tienen mejor pronóstico en comparación con las ratas machos.
- Determinar si la castración quirúrgica tiene influencia en la mortalidad de ratas macho con sepsis inducida.
- Determinar si la administración de estrógenos exógenos tiene influencia en la mortalidad de ratas machos con sepsis inducida.
- Determinar si la flutamida (antagonista de la testosterona) tiene influencia en la mortalidad de ratas machos con sepsis inducida.

HIPOTESIS:

- El genero modifica la respuesta inmune en la sepsis
- La sobrevivida en sepsis se ve favorecida por el género femenino
- La castración quirúrgica mejora la sobrevivida en ratas machos con sepsis.
- El uso de estrógenos y de flutamida modifica favorablemente la sobrevivida en ratas machos con sepsis.

TIPO DE ESTUDIO:

Experimental, Obsevacional, prospectivo, longitudinal y comparativo.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Animales:

Se realizó un estudio experimental, Obsevacional, prospectivo, longitudinal y comparativo en el que se incluyeron 50 ratas de laboratorio de raza winstar entre las 18 y 24 semanas de edad, con peso entre 200 y 300 grs. en el bioterio del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos (PEMEX) en un periodo comprendido entre mayo del 2004 hasta junio del 2004.

Se excluyeron del estudio a ratas con complicación quirúrgica no asociada a la sepsis abdominal. Los criterio de no inclusión fueron ratas con infección agregada, peso mayor de 300 g o menor de 200 g y edad mayor de 24 semanas o menor de 18 semanas.

Este proyecto de investigación se apega a lo establecido en la Ley de protección a animales vigente, y en la Norma oficial mexicana NOM-062-1999 de especificaciones técnicas para el cuidado y uso de animales de laboratorio.

Grupos experimentales:

Se realizaron 5 grupos (10 ratas por grupo) a los que se les indujo sepsis abdominal usando el modelo de ligadura-punción de ciego descrito por Baker et al.²⁵ y reanimación posterior con solución ringer lactato (20 mL/Kg/subcutáneo). La distribución de los 5 grupos se dio de la siguiente manera:

- 1).- Grupo A: ratas machos castrados 2 semanas antes de inducir sepsis abdominal y administración de estrógenos base de 17β -estradiol a dosis de $40 \mu\text{g}/\text{Kg}$ subcutáneo aplicada antes y al final de la reanimación con cristaloides.
- 2).- Grupo B: ratas hembras control.
- 3).- Grupo C: ratas machos castrados 2 semanas antes de inducir sepsis abdominal sin estrógenos.
- 4).-Grupo D: ratas machos sin castrar suplementadas con estrógenos a base de 17β -estradiol a dosis de $40 \mu\text{g}/\text{Kg}$ más $25 \text{ mg}/\text{Kg}$ de flutamida subcutáneo ambos aplicados antes y al final de la reanimación con cristaloides.
- 5).-Grupo E: ratas machos control.

**Técnica del método de ligadura-punción de ciego.
Para inducción de sepsis en un modelo murino.**

Se administró a cada rata $15 \text{ mg}/\text{Kg}$ de peso de fenobarbital sódico intraperitoneal, se utilizó una tabla de disección para colocar a la rata en decúbito dorsal fijando cada una de sus extremidades a la tabla utilizando ligas de sujeción, afeitado de pared abdominal con rasuradora eléctrica. La técnica de asepsia y antisepsia del área quirúrgica se realizó utilizando solución de iodopovidona. Se practicó la incisión media abdominal de 3 cm. disecando por planos hasta cavidad peritoneal localizando el ciego ligándose en su porción distal utilizando seda intestinal 4-0; una vez ligado se puncionó 2 veces con aguja No. 22 se realizó cierre de peritoneo con súrgete continuo con monocryl 5-0, cierre de pared abdominal con prolene 4-0 y piel con puntos simples con mononylon 4-0.

Posteriormente se realizó reanimación con $20 \text{ mL}/\text{Kg}$ /subcutáneo con solución ringer lactato. Se trasladaron a su jaula donde se recuperaron después de la anestesia y recibieron alimentación y cuidados habituales.

No se observó mortalidad en éste modelo de sepsis por técnica de ligadura punción de ciego.

Técnica quirúrgica de orquiectomía bilateral en un modelo murino

Se administró a cada rata 15 mg/Kg de peso de fenobarbital sodico vía intraperitoneal con afeitado de ambas ingles con rasuradora eléctrica; se utilizó una tabla de disección para colocar a la rata en decúbito dorsal fijando cada una de sus extremidades a la tabla utilizando ligas de sujeción. La técnica de asepsia y antisepsia del área quirúrgica se realizó utilizando solución de iodopovidona, se colocaron campos estériles exponiendo región inguinal utilizando una incisión transversal en ingle izquierda se disecó hasta encontrar cordón espermático, una vez localizado y aislado el cordón espermático, se traccionó hasta extraer el testículo y localizado el cordón espermático se realizó punto transfixivo en remanente de cordón utilizando prolene 4-0, realizando hemostasia cuidadosa.

Se realizó cierre por planos usando prolene 4-0 en súrgete continuo se suturó la piel con puntos separados y mononylon 4-0. La misma operación se realizó del lado contra lateral.

Recolección de piezas de órganos para estudio anatomopatológico.

Una vez que la rata falleció se le realizó autopsia a cada una de ellas con extracción en bloque de corazón-pulmón sumergiéndose la pieza en formol para su conservación y su traslado a patología en la cual se realizaron cortes histopatológicos con observación a microscopio clasificándose de acuerdo a lo siguiente:

Normal: Sin cambios histopatológicos

Congestión: Vaso íntegro dilatado con eritrocitos en el interior del alveolo.

Congestión acentuada: Vasos dilatados en todo el corte histológico.

Hemorragia: extravasación de eritrocitos intra-alveolares

Exudado: Acumulo de material proteínaceo de origen plasmático en el interior del alveolo.

Micro abscesos: Acumulo de polimorfo nucleares intra-alveolares.

CRITERIOS DE INCLUSION :

Se incluirán un total de 50 ratas entre las 18 y 24 semanas de edad, con peso entre 200 y 300 grs. en un periodo comprendido entre junio del 2004 hasta agosto del 2004

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Ratas con complicación quirúrgica previa a la inducción de sepsis abdominal.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

Ratas con estado de infección previo al procedimiento quirúrgico
Ratas con peso mayor de 300 g
Ratas con edad mayor de 24 semanas o menor de 18 semanas.

RECURSOS:

HUMANOS:

Se contará con personal de salud (Veterinarios expertos, residentes y médicos adscritos) del bioterio de PEMEX y del hospital central Sur de Alta Especialidad.

Personal del servicio de anatomía patológica del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX.

MATERIALES

Se utilizará una libreta de recolección de datos.

50 Ratas (40 machos y 10 hembras).

Instalaciones adecuadas para el cuidado post-quirúrgico de las ratas.

Rasuradora eléctrica.

Tabla de disección.

FÁRMACOS

Pentobarbital como agente anestésico.

17-β estradiól (se administrará a dosis de 40 µg/Kg subcutáneo).

Flutamida (se administrará dosis de 25 mcg vía oral).

MATERIAL QUIRÚRGICO:

Hilos de sutura absorbible.

Guantes, Agujas, jeringas y gasas.

Pinzas Kelly y Porta-agujas.

Soluciones para instilación intravenosa: salina al 0.9%.

Solución de iodopovidona.

Prolene 4-0.

Mononylon 4-0.

Aguja No. 22.

RECURSOS FINANCIEROS

Se realizará con recursos propios del hospital, con apoyo del bioterio del hospital de PEMEX Hospital Central Sur de Alta Especialidad.

ANALISIS ESTADÍSTICO:

Los resultados fueron expresados en media y desviación estándar. Se utilizó prueba T de student del paquete estadístico del SPSS 11.0 como prueba de comparación múltiple para determinar la significancia estadística entre los diferentes grupos experimentales. Un valor de p de menos del 0.05 fue considerado estadísticamente significativo.

DEFINICION DE VARIABLE:

De acuerdo a los hallazgos anatomopatológicos encontrados en pulmón se

definió de la siguiente manera:

Normal: Sin cambios histopatológicos

Congestión: Vaso íntegro dilatado con eritrocitos en el interior del alveolo.

Congestión acentuada: Vasos dilatados en todo el corte histológico.

Hemorragia: extravasación de eritrocitos intra-alveolares

Exudado: Acumulo de material proteínaceo de origen plasmático en el interior del alveolo.

Micro abscesos: Acumulo de polimorfo nucleares intra-alveolares.

RESULTADOS:

El estudio fue realizado en un modelo murino experimental con ratas winstar, se incluyeron 5 grupos constituidos por 10 ratas cada uno, se les indujo sepsis abdominal por el método de ligadura punción de ciego descrito por Baker et al.²⁵ Los resultados de los hallazgos anatomopatológicos pulmonares fueron clasificados en congestión, hemorragia y congestión, congestión acentuada, microabscesos, y exudados.

En primer grupo constituido por machos castrados 2 semanas antes de inducir sepsis abdominal y suplementados con 40 µg/Kg de 17β-estradiol administrados vía subcutánea antes y al final de la reanimación con cristaloides la sobrevida fue de 10.2 ± 5.6 días; en segundo grupo integrado por hembras control la sobrevida fue de 9.9 ± 2.5 días, en tercer grupo constituido por machos castrados 2 semanas antes de inducir sepsis abdominal sin estrógenos fue de 9 ± 1.8 días, en cuarto grupo integrado por machos sin castrar con suplemento de 25 mg/Kg de flutamida y 40 µg/Kg de 17β-estradiol ambos administrados subcutáneamente antes y al final de la reanimación con cristaloides la sobrevida fue de 8.5 ± 2.4 días, mientras que para el quinto grupo compuesto por machos control fue de 5.4 ± 2.1 días. (Figura 1).

Se realizaron 3 subgrupos comparativos expresando la mortalidad en días de sobrevida después de la realización del procedimiento de ligadura punción de ciego.

El primer subgrupo comparativo fue el de hembras control vs. machos control con una $p < 0.05$ ($3.43 < 7.46$) (Figura 2). Los hallazgos pulmonares en el grupo de hembras control 5 (100%) correspondieron a congestión, mientras que en el grupo de machos control 1 (20%) correspondió a hemorragia y congestión, 2 (40%) a microabscesos, y 2 (40%) a exudados intraalveolares. (Figura 3).

En el segundo subgrupo se compararon dos grupos de machos castrados dos semanas antes de inducir sepsis abdominal en el que solo a uno de ellos se le aplicó 40 µg/Kg de estrógenos base de 17β-estradiol subcutáneo antes y al final de la reanimación con cristaloides con una $p < 0.05$ ($0.90 < 1.7$). (**Figura 4**). Los hallazgos pulmonares en el grupo de machos castrados con estrógenos 2 (40%) correspondieron a hemorragia y congestión, 2 (40%) a congestión acentuada, 1 (20%) a microabscesos y en el grupo de machos castrados sin estrógenos 1 (20%) correspondió a congestión, 4 (80%) a hemorragia y congestión (**Figura 5**).

En el tercer grupo se compararon dos grupos de ratas machos uno de control mientras que al otro se le administraron 40 µg/Kg de 17β-estradiol más 25 mg/Kg de flutamida subcutáneo ambos aplicados antes y al final de la reanimación con cristaloides con una $p < 0.05$ ($2.6 < 5.76$). (**Figura 6**). Los hallazgos pulmonares en el grupo de ratas machos suplementados con 40 µg/Kg de 17β-estradiol y 25 mg/Kg de flutamida 3 (60%) correspondieron a hemorragia y congestión y 2 (40%) a exudados intraalveolares mientras que en el grupo de ratas machos control 1 (20%) correspondió a hemorragia y congestión, 2 (40%) a microabscesos, y 2 (40%) a exudados intraalveolares (**Figura 7**).

DISCUSION:

Varios estudios han señalado el papel fundamental de las hormonas sexuales sobre el sistema inmune humoral y celular, el que se ha demostrado es mejor en mujeres que en hombres.

Hormonas del sistema endocrino tal como prolactina, progesterona, glucocorticoides, hormona del crecimiento y opioides endógenos están íntimamente relacionados con el polimorfismo inmunológico.

Basedovsky y Sorkin compararon la respuesta inmunológica en ratas sépticas de un grupo de ratas machos con otro de hembras en fase estrogénica. La respuesta inmunológica se encontró deprimida en el grupo de machos pero no en el de hembras. Estos autores sugieren que hay dos vías entre el sistema inmune y el eje hipotalámico-pituitario adrenal. En mujeres la estimulación inmunológica es más baja que en hombres, mientras que el máximo nivel de respuesta después de la activación inmune es mayor en mujeres. Este fenómeno podría ser explicado por una mayor prevalencia de enfermedades auto inmunes en mujeres tal como la tiroiditis de Hashimoto, lupus eritematoso sistémico, y artritis reumatoide.

Basados en nuestras mediciones de tiempo de supervivencia después de sepsis abdominal nuestros datos refuerzan el concepto que las hembras toleran mejor la sepsis que los machos y esto se fortalece por los hallazgos anatomopatológicos encontrados en el pulmón. La supervivencia de las ratas machos castrados con suplemento de estrógenos fue mayor al de las ratas hembras sin embargo con mayor lesión pulmonar que estas últimas, la supervivencia del grupo de machos castrados con estrógenos y machos castrados sin estrógenos la supervivencia fue mayor en los primeros pero con mayor lesión pulmonar ya que se llegaron a encontrar exudados, congestión, hemorragia y microabscesos a diferencia del primero en el que se reportó solo congestión y hemorragia.

CONCLUSIONES

En este estudio experimental se demostró que el género y el efecto hormonal determinan la gravedad y sobrevida de la sepsis. El papel de la testosterona como inmunosupresor se refleja en la menor sobrevida y mayor lesión orgánica en las ratas macho con sepsis, de forma inversa en las ratas del género femenino la influencia de los estrógenos determinan una mayor sobrevida y menos lesión orgánica lo que refleja el efecto inmunoregulador de éstas hormonas. Lo anterior se corroboró durante el manipuleo mediante castración, y efecto de flutamida y estrógenos en las ratas macho. Podemos concluir que en el modelo murino de sepsis por ligadura y punción de ciego el género y la manipulación hormonal determinan la sobrevida y lesión orgánica

TABLAS

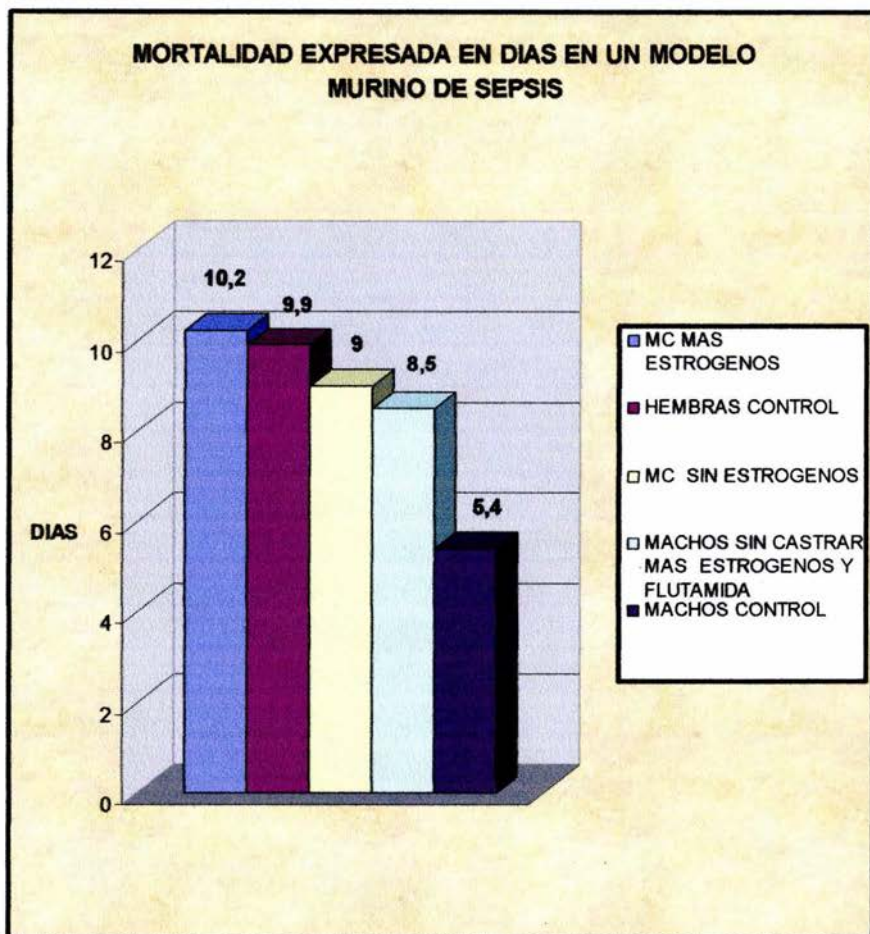


FIGURA 1 . MC: Machos control

Impacto en los días de supervivencia después de la inducción de sepsis abdominal por el método de ligadura punción de ciego en el grupo de ratas machos castrados suplementados con estrógenos, hembras control, machos castrados sin estrógenos, machos sin castrar mas estrógenos con flutamida y machos control.

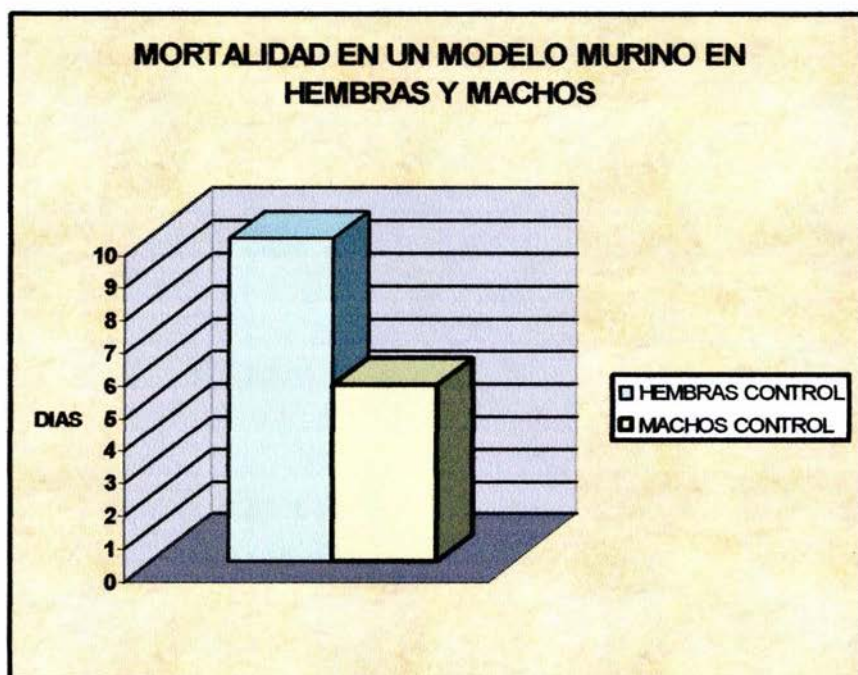
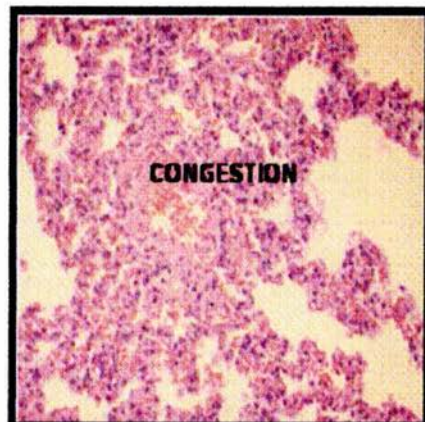
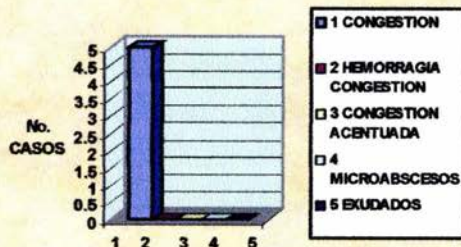


FIGURA 2.-

Comparación de días de supervivencia en un modelo murino de ratas winstar entre un grupo de hembras y machos control cada uno constituido por 10 animales después de haber sido sometidos a cirugía de ligadura punción de ciego para ocasionar sepsis abdominal. Valores expresados en media y desviación estándar. La comparación fue realizada usando la prueba T de student paquete de estadística SPSS 11.0, con un intervalo de confianza del 95% $p < 0.05$ ($3.43 < 7.46$).

HALLAZGOS PULMONARES EN EL GRUPO HEMBRAS CONTROL



HALLAZGOS PULMONARES EN EL GRUPO MACHOS CONTROL

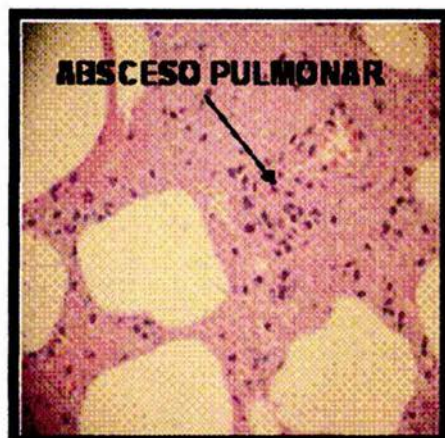
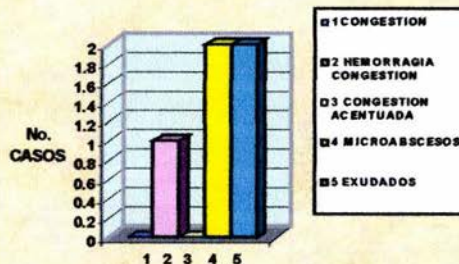


FIGURA 3:

Hallazgos pulmonares anatomopatológicos en el grupo de hembras y machos control en el que se aprecia mayor lesión pulmonar en el grupo de machos control con presencia de hemorragia, congestión acentuada, y microabscesos a diferencia del grupo de hembras control en los que sólo se reportó congestión.

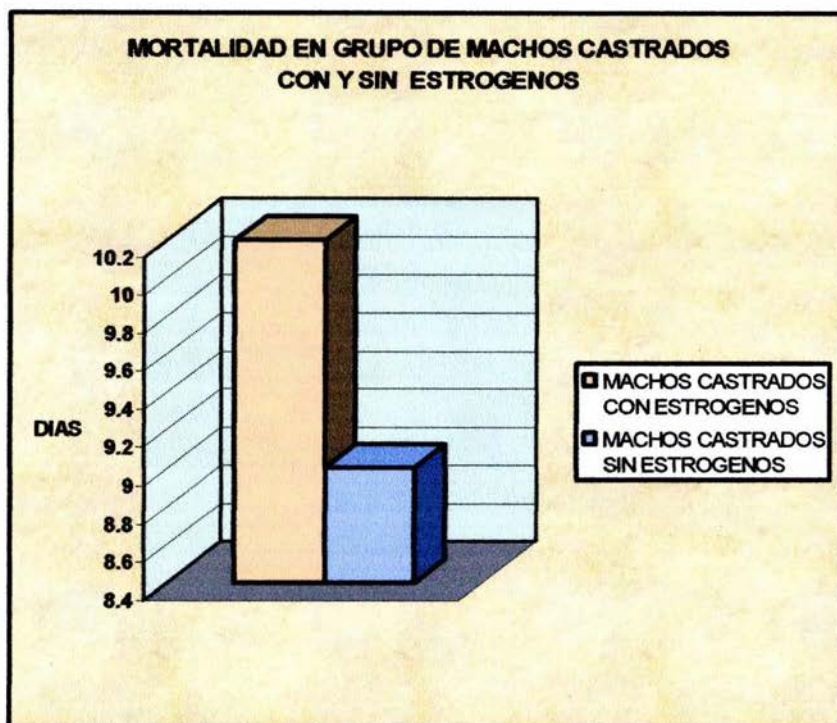
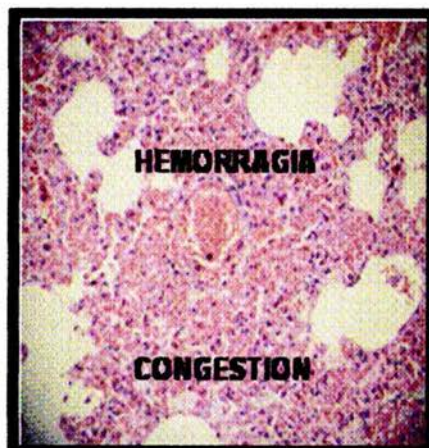
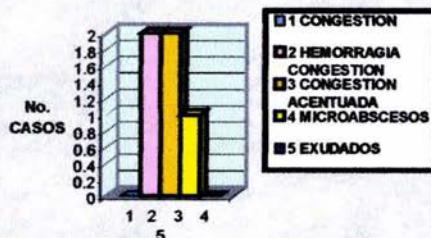


FIGURA 4:

Comparación de días de supervivencia en un modelo murino de ratas winstar entre dos grupos de machos castrados 2 semanas antes de inducir sepsis abdominal por el método de ligadura-punción de ciego. En el que a uno de ellos se le aplicó 40 mcg/Kg de estrógenos subcutáneo antes y al final de la reanimación con cristaloides.

Valores expresados en media y desviación estándar. La comparación fue realizada usando la prueba T de student paquete de estadística SPSS 11.0, con un intervalo de confianza del 95% $p < 0.05$ ($0.90 < 1.7$).

HALLAZGOS PULMONARES EN EL GRUPO DE MACHOS CASTRADOS CON ESTROGENOS



HALLAZGOS PULMONARES EN EL GRUPO DE MACHOS CASTRADOS SIN ESTROGENOS

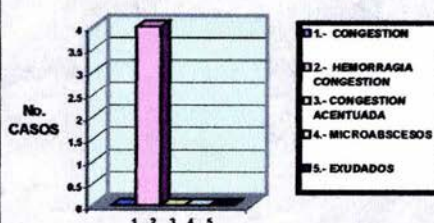


FIGURA 5

Hallazgos pulmonares anatomopatológicos del grupo de ratas machos castrados y administración de estrógenos base de 17β -estradiol a dosis de $40 \mu\text{g}/\text{Kg}$ subcutáneo aplicados antes y al final de la reanimación con cristaloides con grupo de ratas machos control. Se aprecia mayor lesión pulmonar en el grupo de machos castrados más estrógenos con presencia de hemorragia, congestión acentuada, microabscesos y exudados ; diferencia del grupo de machos castrados sin estrógenos en los que solo se apreció hemorragia y congestión intra-alveolar.

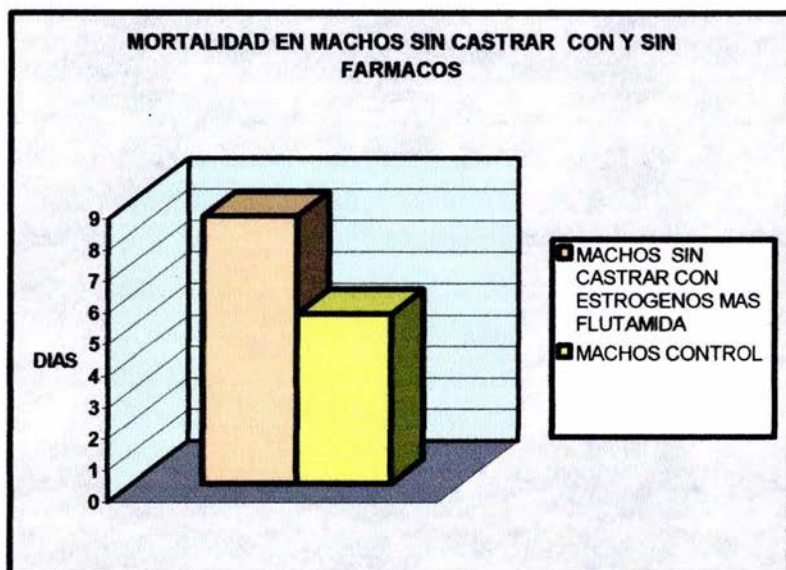


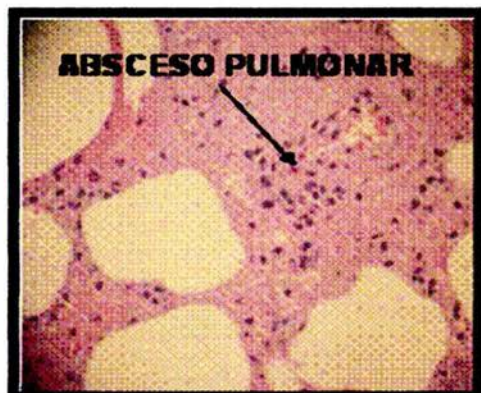
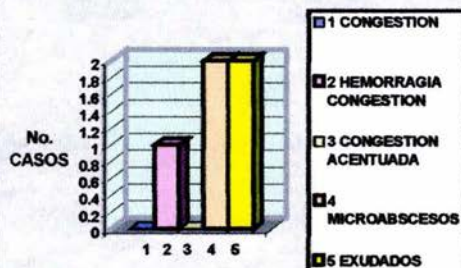
FIGURA 6:

Comparación de días de supervivencia en un modelo murino de ratas winstar entre el grupo de machos sin castrar suplementados con estrógenos a base de 17β -estradiol a dosis de $40 \mu\text{g/Kg}$ más 25 mg/Kg de flutamida subcutáneo, aplicados antes y al final de la reanimación con cristaloides con el grupo de machos control

Se indujo sepsis abdominal por el método de ligadura-punción de ciego a ambos grupos

Valores expresados en media y desviación estándar. La comparación fue realizada usando la prueba T de student paquete de estadística SPSS 11.0, con un intervalo de confianza del 95% $p < 0.05$ ($0.2.6 < 5.76$).

HALLAZGOS PULMONARES DEL GRUPO DE MACHOS CONTROL



HALLAZGOS PULMONARES EN EL GRUPO DE MACHOS SIN CASTRAR CON ESTROGENOS MAS FLUTAMIDA

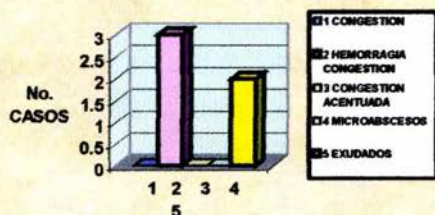
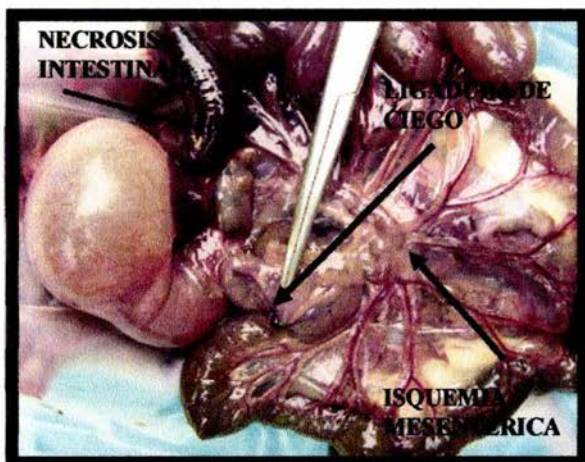


FIGURA 7:

Hallazgos pulmonares anatomopatológicos en el grupo de machos control y el grupo de ratas machos sin castrar con estrógenos a base de 17β -estradiol a dosis de $40 \mu\text{g/Kg}$ más flutamida a 25mg/Kg subcutáneo ambos aplicados antes y al final de la reanimación con cristaloides. Se aprecia mayor lesión pulmonar en el grupo de machos control con presencia de congestión acentuada, microabscesos y exudados a diferencia del grupo de machos sin castrar mas flutamida y estrógenos en los que sólo se reportó hemorragia, congestión y exudados.



MODELO DE RATA WINSTAR



**TECNICA QUIRÙRGICA DE MODELO DE
LIGADURA PUNCIÓN DE CIEGO**



**BLOQUE CARDIOPULMONAR CON AREAS DE LESION
PULMONAR.
(FLECHAS)**

B I B L I O G R A F I A :

- 1.- Grossman CJ. Interactions between the gonadal steroids and the immuneresponse. *Science* 1985; 227:257-261
- 2.- Diodato MD, Knöferl MW, Angele MK, et al. Female tolerate the deleterious consequence of hemorrhage better than males. *Shock* 1999;11:68
- 3.- Puder J, Freda P, Goland R, et al: Hormones and reproductive health. *Journal of endocrinology and metabolism* 2001;6: 2403-2408
- 4.- Barrow RE, Herndon DN. Incidence of mortality in boys and girls after severe thermal burns. *Surgery* 1990; 170:295 -298.
- 5.- Trotter A, Muck, K. et al. Gender – related plasma levels of progesterone, interleukin – 8 and interleukin – 10 during and after cardiopulmonary in bypass in infants and children
- 6.- Zellweger R. Wichmann MW, Ayala A, et al. Prolactine: A novel and safe immunomodulating hormone for the treatment of immunodepression following severe hemorrhage. *J. Surg Res* 1996; 63:53-58.
- 7.- Ayala A. Perrin MM, Kisala JM et al. Polymicrobial sepsis selectively activates peritoneal but not alveolar macrophage to release in flammatory mediators (IL-1, IL6 and TNF). *Circ Shock*; 18: 1991-1999.
- 8.- Verthelyi D, Klinman DM. Sex hormone levels correlate with the activity of cytokine-secreting cells in vivo. *Immunology* 2000 100:384-390.
- 9.- Xu YX, Ayala A, Chaudry IH: Prolonged immunodepression after trauma and hemorrhagic shock. *J Trauma* 1998; 44:335-341.

- 10.- Schwacha MG, Knöferl MW, Samy TSA, et al. The immunologic consequences of hemorrhagic Shock. Crit Care and Shock 1999; 2:42-64.
- 11.- Markus W, Knöferl et al .Preservation of splenic immune function by female sex hormones after trauma-hemorrhage Critical Care Medicine 2002; 30 (4): 888-893
- 12.- Napolitano LM, Greco ME, et al: Gender Differences in adverse outcomes after blunt trauma. The journal of trauma injury, infection, and critical care 2001; 50: 275-280.
- 13.- Samy TS, Schwacha MG, Cioffi WG, et al: Androgen and estrogen receptors in splenic Tlymphocytes. Effects of flutamida and trauma hemorrhage .Shock 2000 ;14:465-470
- 14.- Angele MK, Ayala A, Cioffi WG, et al. Testosterone: the culprit for producing splenocyte immune depression after trauma hemorrhage . Am J Physiol 1998; 274:C1530-C1536.
- 15.- Napolitano LM : Testosterone administration in male burn patients:the good, the bad and the ugly. Critical Care Medicine; 2001; 29: 10-15.
- 16.- Angele MK, Wichmann MW, et al. Testosterone receptor blockade after hemorrhage in males. Arch Surg. 1987;132:1207-1214.
- 17.- Baltatu O, Cécile C, et al. Abolition of end-organ damage by antiandrogen treatment in female hipertensive transgenic rats. hypertension. 2002; 41 (2 parte): 830-833.
- 18.- Jarrar D, Wang P, Cioffi WG, et al.The female reproductive cycle is a important variable in the response to trauma-hemorrhage. Am J Physiol 2000; 279:H1015-H1021.
- 19.- Angele MK, Knöferl MW, Schwacha MG, et al. Sex steroids regulate pro and antiinflammatory cytokine release by macrophages after trauma-hemorrhage. Am J physiol 1999; 277:C35-C42.

20.- Messingham K, Shirazi M, Duffner LA et al. Testosterone receptor blockade restores cellular immunity in male mice after burn injury. *J. Endocrinol* 2001; 169:299-308.

21.- Knöferl MW, Diodato MD, Angele MK, et al. Do female sex esterooids adversely or beneficially affect the depressed immune responses in males after trauma-hemorrhage? *Arch Surg* 2000; 135:425-433.

22.- Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, et al, Relationship between procalcitonine plasma levels and severity of injury sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Critical Care Medicine* 200; :8:810-820.

23.- Karzai W, Oberthoffer M, Meier-Hellmann A et al. Procalcitonine: a new indicator of the systemic response to severe infection. *Infection*. 1997; 25:329-334.

24.- Biffl WL, Moore EE, Moore FA, et al. Interleukin-6 in the injured patients: marker of injury or mediator of inflammation. *Ann Surg*. 1996; 24:647-664.

25.- Baker CC, Chaudry IH, Gaines HO et al. Evaluation of factors affecting mortality rate after sepsis in murine cecal ligation and puncture model. *Surgery* 1983;94:331-335.