



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CMN SIGLO XXI.

SUBSEDE UMAE DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

“CITOCINAS PROINFLAMATORIAS Y ANTIINFLAMATORIAS RELACIONADAS  
CON LA SEVERIDAD DEL PADECIMIENTO Y MORTALIDAD EN PACIENTES  
DIABETICOS TIPO 2 CON INFECCIONES GRAVES DE TEJIDOS BLANDOS.”

## TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
MEDICO ESPECIALISTA EN:

### PATOLOGIA CLINICA

PRESENTA:

**DR. FERNANDO MIGUEL PADILLA REYES**

ASESOR DE TESIS:

**DRA. GUADALUPE DE LOS ÁNGELES GARCÍA ELORRIAGA.**



MEXICO D.F.

2006



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.

## HOJA DE FIRMAS

---

**Dr. Rubén Arguero Sánchez.**  
**Director general de la UMAE Hospital de Cardiología**  
**“CMN S XXI” IMSS.**

---

**Dr. Armando Mancilla Olivares.**  
**Director División de Educación Médica e Investigación.**  
**UMAE Hospital de Cardiología “CMN S XXI” IMSS.**

---

**Dra. Rosa María García Escamilla.**  
**Titular de la especialidad en Patología Clínica.**  
**UMAE Hospital de Cardiología “CMN Siglo XXI” IMSS/UNAM.**

---

**Dr. Cesar González Bonilla.**  
**Jefe de la Unidad de Investigación Biomédica de Inmunología e**  
**Infectología.**

---

**Dra. Guadalupe de los Ángeles García Elorriaga.**  
**Investigador asociado de la Unidad de Investigación Biomédica**  
**en Inmunología e Infectología.**

## **DEDICATORIA**

**En primer lugar a mi Padre el Ing. J. Miguel Padilla Siurob y mi madre la Mtra. Yolanda G. Reyes González, por que siempre me han apoyado en todos mis proyectos por mas difíciles que sean estos.**

**A toda mi familia por que siempre me han inspirado y orientado para superarme.**

**Por supuesto a todos mis maestros y compañeros quienes me orientaron en esta especialidad.**



## INDICE

Contenido	Paginas
Resumen.....	5
Antecedentes.....	7
Planteamiento del problema.....	11
Objetivo.....	12
Hipótesis.....	13
Hipótesis nula.....	14
Material y Métodos.....	15
Criterios de Inclusión.....	15
Descripción del estudio.....	16
Análisis estadístico.....	17
Variable independiente.....	18
Variables dependiente.....	20
Diseño.....	26
Resultados.....	27
Figuras y tablas.....	30
Discusión.....	41
Conclusiones.....	43
Bibliografía.....	44
Anexo 1.....	48
Anexo 2.....	49

## RESUMEN

### **CITOCINAS PROINFLAMATORIAS Y ANTIINFLAMATORIAS RELACIONADAS CON LA SEVERIDAD DEL PADECIMIENTO Y MORTALIDAD EN PACIENTES DIABETICOS TIPO 2 CON INFECCIONES GRAVES DE TEJIDOS BLANDOS.**

**Antecedentes:** Ya es conocido que las citocinas juegan un papel importante en la fisiopatología de la sepsis, trauma y cualquier situación en que estas mismas sean producidas en exceso, altos niveles de Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), interleucina 1 (IL-1), e interleucina 6 (IL-6) teniendo cierta relación con un aumento en las complicaciones y mortalidad en muchos estados críticos, dentro de ellos las infecciones graves, sepsis, politraumatismos y pacientes quemados.

**Objetivo:** Determinar la relación entre los niveles de TNF-a, IL-6, e IL-10 en pacientes diabéticos tipo 2, con infecciones graves de tejidos blandos, a su ingreso y a la semana de su ingreso; como factores de severidad y mortalidad a través de la escala APACHE II.

**Diseño:** este protocolo es una cohorte prospectiva.

**Lugar:** Instituto Mexicano del seguro Social.

Hospital de Infectología (Dr. Daniel Méndez Hernández), Unidad de Investigación Médica en Inmunología e Infectología y Hospital General (Dr. Gaudencio González Garza) Centro Médico Nacional "La raza".

**Material y Métodos:** Se incluirán pacientes diabéticos tipo 2 los cuales tengan alguna infección grave de tejidos blandos. Deben de ser mayores de 18 años de edad, de ambos sexos y que den su consentimiento informado para participar en tal estudio y que se encuentren hospitalizados en el hospital de Infectología del Centro Médico Nacional "La raza".

Se tomaron dos muestras para medición sérica de citocinas y también se realizó la medición de la escala APACHE II en dos ocasiones, a su ingreso y a la semana de estancia intrahospitalaria. Se correlacionaron oras variables como tiempo de evolución DM2, IMC, sitio de afección, tiempo de estancia intrahospitalaria y niveles de glicemia.

**Resultados:** Se estudió un total de 15 pacientes, con diabetes mellitus tipo 2; de los cuales 5 de ellos fallecieron antes de una segunda valoración (escala APACHE II) y de una segunda toma, para cuantificación de citocinas (TNF-alfa, IL-6, IL-10). De los cuales 5 (33.4%) pertenecían al género femenino y 10 (66.6%) pertenecían al genero masculino; todos ellos con infección severa de tejidos blandos así como DM2 de larga evolución. En todos los pacientes así como en los que fallecieron, se presentó correlación, al inicio, entre IL-6 y la puntuación del APACHE II SCORE. Obteniéndose una muy alta significancia de 0.001 y de 0.002 respectivamente. Los niveles de glucosa de los pacientes al ingreso correlacionaron con los de IL-6. Con una significancia estadística de 0.005. En los pacientes que fallecieron, también existió correlación entre los niveles de glucosa e IL-6, medidos a su ingreso. Con una significancia estadística de 0.037.

La correlación entre APACHE II SCORE y glicemia al ingreso, en todos los pacientes y en los que fallecieron, también presentó significancia, siendo ésta de 0.017 y 0.027 respectivamente.

## **MARCO TEORICO. ANTECEDENTES.**

Ya es conocido que las citocinas juegan un papel importante en la fisiopatología de la sepsis, trauma y cualquier situación en que estas mismas sean producidas en exceso, altos niveles de Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 1 (IL-1), e interleucina 6 (IL-6) teniendo cierta relación con un aumento en las complicaciones y mortalidad en muchos estados críticos, dentro de ellos las infecciones graves, sepsis, politraumatismos y pacientes quemados. (1,17, 28)

La utilidad de las citocinas como factores pronósticos en severidad de la enfermedad y mortalidad no esta del todo claro (1, 5,21). Existen estudios donde se indican nuevos manejos dentro de los procesos infecciosos graves y sepsis, como son: anticuerpos monoclonales contra citocinas, receptores antagonistas y receptores solubles para citocinas. (1,35,36)

México ocupa el noveno lugar mundial en incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2); de seguir la tendencia actual se ubicara en el séptimo sitio con un total de 12 millones de enfermos en el año 2025. En estudios ya realizados en la ciudad de México se encontró una prevalencia del 13% en personas de 35-64 años de edad. (21)

La DM2 constituye un síndrome con un metabolismo alterado e hiperglucemia inapropiada con un cuadro caracterizado por: afectar una mayoría de pacientes con una edad de 40 años o más y obesos. Poliuria, polidipsia. La cetonuria y la perdida de peso no resultan frecuentes al momento del diagnostico.

Glucosa plasmática de 116 mg/dl o mayor después de ayuno durante toda la noche en mas de una ocasión. Después de 75grs de glucosa administrados por vía oral, los valores diagnósticos son de 200 mg/dl o mas después de dos horas de la administración de glucosa y al menos una vez entre las 0-2 horas. A menudo se relaciona con hipertensión, hiperlipidemia y aterosclerosis.(6,8,18)

De afección multisistémica, las manifestaciones clínicas tardías de la DM2 incluyen diversos cambios patológicos, los cuales involucran vasos sanguíneos pequeños y grandes, nervios craneanos y



periféricos, piel, cristalinos oculares y una respuesta inmune deficiente.(18,19)

Una de las complicaciones más importantes son las infecciones en las cuales si no se pone una adecuada atención pueden terminar en afecciones graves, amputaciones y pérdida de miembros. Así como en la presencia de choque séptico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y falla orgánica múltiple.(3,6,18,20)

En el caso de patógenos bacterianos, la fisiopatología es iniciada por los componentes de la membrana externa de las bacterias Gram. (negativas), endotoxinas o en caso de bacterias Gram.(positivas) exotoxinas, capaces de unirse por intermedio de una proteína transportadora al receptor CD14, en la superficie de los monocitos activándolos.(3,21)

Como resultado de esta activación, los monocitos secretan multitud de mediadores pro-inflamatorios como TNF-alfa, IL-1, IL-6.(2,3,7,10)

El TNF-a, y la IL-6 son dos citocinas por lo general producidas por macrófagos activados, en situaciones de estrés como infecciones. Estas inducen efectos pro inflamatorios, como fiebre, neutrofilia, y el incremento en la producción de proteínas de fase aguda.(1,11,12,13)

Se ha descrito en varios estudios la relación en la severidad de un padecimiento, valorados con la escala APACHE II , y los niveles de citocinas proinflamatorias (TNF-alfa e IL6), esta relación se ha visto principalmente en sepsis.(1,3,17)

El TNF-a es producido en su mayoría por los macrófagos activados, su nombre tomó lugar cuando en estudios posteriores se descubrió que dicha citocina producía lisis tumoral. Diversos estudios han ubicado la localización del gen productor en el brazo corto del cromosoma 6, cercano al locus del HLA-B del complejo mayor de histocompatibilidad, el TNF-a es una citosina de 17 kDa compuesta de 157 aminoácidos. Los principales estímulos en la producción de TNF-alfa provienen de lipopolisacaridos bacterianos, la interleucina-1, FSC-GM. Los efectos de esta citocina varían de citotoxicidad, afectos contra las infecciones, modulación de crecimiento y diferenciación celular, así como factor de crecimiento para fibroblastos.(2,3,11,13)

La IL-6 es una proteína de 26 kDa, producida por una gran variedad de células entre ellas los monocitos y macrófagos activados, células endoteliales y células adiposas, y las células Th2.

Tiene una gran variedad de efectos entre ellos actividad antiviral. También mejora la actividad de progenitores hematopoyéticos, y la producción de reactantes de fase aguda por parte de los hepatocitos. También participa en la producción de proteína-C reactiva, un marcador muy útil para medir actividad de interleucina 6.

Se le involucra en la patogénesis de varias enfermedades entre ellas el mieloma. (12, 13, 28, 29)

Participa activamente en la hemostasia, mediante la producción de ciertos factores como son: fibrinogeno, factor tisular y factor VIII, así como en la trombopoyesis. (12,13, 28, 29)

La IL-6 fue descubierta en 1986, los genes para la producción de IL-6 fueron ubicados en el cromosoma 7p21. El cual consiste de 4 intrones y 5 exones. La expresión y producción de IL-6 esta mediada en diversas células por factores tales como: endotoxinas, IL-1, TNF-alfa, IL-4, interferón gamma.(3,7,9,12)

También se ha descrito en la literatura el Síndrome de respuesta antiinflamatoria el cual paradójicamente produce una inmunosupresión excesiva.(2,5,6,10)

En esta fase a diferencia de la previa, hay una hiperactividad de la respuesta antiinflamatoria que lleva al enfermo a un estado de anergia y de inmunosupresión que lo hacen muy susceptible a las infecciones y a la rápida progresión de éstas. Esta fase de inmunosupresión excesiva se ve con frecuencia en pacientes con quemaduras graves, hemorragia exanguinante, trauma y pancreatitis. En ésta, hay una disminución en la expresión de los antígenos HLA-DR y HLA-DQ, así como tendencia a una disminución en la síntesis de citocinas proinflamatorias y de radicales libres de oxígeno. Niveles elevados de interleucina 10 y de factor de crecimiento beta suprimen la expresión a nivel de los monocitos de antígenos clase II del complejo mayor de histocompatibilidad, lo cual a su vez bloquea la proliferación de linfocitos T. Otras alteraciones que se han descrito son: a) bloqueo en la activación de macrófagos por citocinas; b) desequilibrio entre la comunicación de células T y B con la consecuente disminución

en la síntesis de anticuerpos y c) disfunción local de polimorfonucleares (1,21)

La IL-10 es producida por linfocitos “T-helper 1” (Th1) y “T-helper 2” (Th2), monocitos y linfocitos B, inhibe la liberación de IL-5 dependiente de la coestimulación B7-CD28 por linfocitos en reposo, inhibiendo a las células presentadoras de antígeno y por consiguiente afecta la producción de otras citocinas producidas por los linfocitos T, como el Interferon-gamma que actúa disminuyendo la respuesta TH2 en el asmático. También esta citocina inhibe la producción de IgE mediada por liberación de TNF-alfa por mastocitos y la producción de GM-CSF que actúan como factor de crecimiento de colonias de estas células, inhibiendo la activación de las mismas, mediadas por alergenios. (22, 23, 24, 25)

Por su acción de inhibición de producción de citocinas, mediadoras de inflamación y con acción eosinopoyética (factor estimulante de colonias de granulocitos “GM-CSF”, IL-3 TNF-a por células dendríticas y macrófagos alveolares, contribuye a sub-regular el componente inflamatorio de la respuesta alérgica.) (22, 23, 40)

Parte de la activación y prolongación de la vida de los eosinófilos, dependiente de IL-5 y GM-CSF, se lleva a cabo por expresión de (CD40) en su membrana. La misma es subregulada por la IL-10, promoviendo la apoptosis del eosinófilo. Finalmente, la neutralización de la IL-10 en vivo produce exacerbación de la inflamación provocada experimentalmente en la vía aérea.(13,21,40)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Las infecciones en los pacientes diabéticos tipo 2 son parte de las complicaciones que ellos sufren durante la evolución de esta enfermedad así como son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad.

Se ha demostrado que existe relación entre niveles de TNF-alfa e IL-6, así como valores altos de IL-10 como factores para montar una adecuada respuesta inflamatoria.

Los valores de TNF-a e IL-6 se han visto relacionados con los días de estancia intrahospitalaria, así como la IL-6 se ha visto fuertemente relacionada con mortalidad en pacientes con sepsis. Existen pocos estudios que demuestran una clara correlación clínica entre estas citocinas y aspectos clínicos ya demostrados como el "Acute Physiology and chronic Health Evaluation", APACHE II score.

Debido a que es un padecimiento que afecta a gran parte de nuestra población, y existen pocos estudios relacionados en nuestro medio, y teniendo en cuenta que siendo el Hospital de Infectología, "Dr. Daniel Méndez Hernández", del Centro Médico Nacional "La Raza" un hospital con una alta prevalencia de pacientes con infecciones en tejidos blandos, se plantea lo siguiente:

**¿Tendrán relación los niveles de citocinas proinflamatorias (TNF-alfa e IL-6) y antiinflamatorias (IL-10) y su correlación clínica con la escala APACHE II, como factores pronósticos en la severidad del padecimiento y mortalidad en pacientes diabéticos tipo 2 con infecciones graves de tejidos blandos?**

## **OBJETIVO.**

**Determinar la relación entre los niveles de TNF-a, IL-6, e IL-10 en pacientes diabéticos tipo 2, con infecciones graves de tejidos blandos, a su ingreso y a la semana de su ingreso; como factores de severidad y mortalidad a través de la escala APACHE II.**

# **HIPOTESIS.**

**Los niveles de las citocinas proinflamatorias (TNF-alfa e IL-6) y citocinas antiinflamatorias (IL-10) tienen correlación clínica con el escala APACHE II, como factores pronósticos en la severidad del padecimiento y mortalidad en pacientes diabéticos tipo 2 con infecciones graves de tejidos blandos**

## **HIPOTESIS NULA.**

**Los niveles de las citocinas proinflamatorias (TNF-alfa e IL-6) y citocinas antiinflamatorias (IL-10), no tienen correlación clínica con el apache II score, como factores pronósticos en la severidad del padecimiento y mortalidad en pacientes diabéticos tipo 2 con infecciones graves de tejidos blandos**

# MATERIAL Y METODOS.

## CRITERIOS DE INCLUSION:

Se incluirán pacientes diabéticos tipo 2 los cuales tengan alguna infección grave de tejidos blandos, **la escala de gravedad de infección de tejidos blandos se define más adelante (21)**.

Deben de ser mayores de 18 años de edad, de ambos sexos y que den su consentimiento informado para participar en tal estudio y que se encuentren hospitalizados en el hospital de Infectología del Centro Médico Nacional "La raza".

Es importante mencionar que estos pacientes deberán ser incluidos previos a intervenciones quirúrgicas y preferentemente dentro de las primeras 48 horas a su ingreso en la unidad.

## CRITERIOS DE EXCLUSION:

Aquellos pacientes en los cuales la muestra fuese insuficiente, o no se pudiera obtener la misma, también aquellos que tengan otros procesos tales como infección de vías urinarias, tuberculosis, síndrome de inmunodeficiencia humana, neumonía, tratamiento inmunosupresor o aquellos que no reúnan los criterios de inclusión.

## CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Aquellos pacientes que fuesen trasladados a otra unidad, o que bien por voluntad propia se retiraran del protocolo de investigación.

## METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION.

Se procederá, previo consentimiento informado del paciente o familiares del paciente, a su ingreso y posteriormente a la semana



de su ingreso, la recolección de datos (ver anexos), evaluación en la escala APACHE II, así como la toma de dos muestras (una a su ingreso y la segunda a la semana) de sangre periférica en tubos secos estériles, para su posterior cuantificación de citocinas, por medio de la técnica de ELISA (quantikine, R and D Systems Inc. Cat No DTA50, IIS600B y IIs100B, para citocinas TNF-alfa, IL-6, IL-10), así como su posterior correlación con la escala APACHE II, el diseño para análisis estadístico de las variables se describe mas adelante.

## **TAMAÑO MUESTRA.**

Para la determinación del tamaño de la muestra se utilizó la siguiente formula:

$$\text{Tamaño muestral} = n / (1 - (n / \text{población}))$$

$$n = Z^2 \cdot P(1-P) / (D^2)$$

Referencia: Kish and Leslie, Survey Sampling, John Wiley and Sons, NY, 1965.

Tomándose como datos para utilización de esta fórmula, un total de 183 paciente infectados en tejidos blandos en el año 2002 con una prevalencia de 79% asociadas estas infecciones a pacientes con diabetes mellitus tipo 2, datos proporcionados por el Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández" y referidos en estudios anteriores( cita 21 ).

Tamaño poblacional: 183

Prevalencia esperada: 79%

Peor resultado: 40.00

Nivel de confianza	Tamaño de muestra
80%	2
90%	3
95%	4
99%	7
99.9%	11
99.99%	15

Debido a la metodología del proceso de cuantificación de citocinas y con el fin de aprovechar al máximo nuestros recursos se tomará una muestra de 20 pacientes diabéticos tipo 2 con infecciones

graves en tejidos blandos y 20 pacientes diabéticos tipo 2 sin infecciones en tejidos blandos, como grupo control. Ya se cuenta con los valores de referencia en población abierta sana para la cuantificación de citocinas TNF-alfa, IL-6, IL-10.

### **DISEÑO ESTADISTICO.**

Debido a que algunas de las variables que se quieren estudiar no presentan una distribución normal se propone como análisis estadístico distintas metodologías, como son correlación de spearman, este análisis se realizara utilizando el software SPSS versión 10.0 para windows XP.

## VARIABLE INDEPENDIENTE.

Infecciones graves de tejidos blandos en pacientes con DM2.

## DEFINICION CONCEPTUAL.

### INFECCION GRAVE DE TEJIDOS BLANDOS.

Cuando los microorganismos logran traspasar las primeras barreras defensivas del organismo (piel y mucosas) y se alojan en tejidos considerados normalmente como estériles, tiene lugar la infección.

Existen diversas clasificaciones sobre tipos de infecciones en tejidos blandos pero no existe una sobre la severidad de la misma

En la práctica clínica la mayoría de los cirujanos establecen la siguiente distinción: (18, 19, 20, 31, 32)

- a. Gangrena bacteriana sinérgica o gangrena de Meleney (Estreptococo microaerófilo + *S. aureus* o *Proteus*)
- b. Celulitis sinérgica necrotizante
- c. Celulitis crepitante no clostridiana
- d. Fascitis necrotizante
- e. Pioderma estafilocócica, celulitis e infecciones estafilocócicas de la herida
- f. Pioderma estreptocócica o impétigo, erisipela, celulitis, úlceras y gangrenas, e
- g. infecciones estreptocócicas de la herida
- h. Pioderma gangrenoso (por flora polimicrobiana)
- i. Gangrena gaseosa (clostridiana)
- j. Mucormicosis cutánea necrotizante

El término "**fascitis necrotizante**" es ampliamente utilizado para designar en forma genérica las infecciones necrotizantes o gangrenosas, de etiología típicamente poli-bacteriana, o mucormicó-tica, que producen necrosis masiva de la *fascia subcutánea* con erosión de los tejidos subdérmicos, cuadro patológico que se acompaña de extrema toxicidad.

Para fines de este estudio, y al no existir una escala de gravedad específica para pie diabético, se utilizará la clasificación de gravedad de WAGNER(31,32)

La escala se considera:

Grado	Lesión	Características
0	Ninguna, pie de riesgo	Callos gruesos en cabezas metatarsianos, deformidades óseas.
I	Ulceras superficiales	Destrucción del espesor total de la piel
II	Ulceras profundas	Penetra piel, grasa, ligamentos pero sin afectar hueso. Infectada.
III	Úlcera profunda mas absceso	Extensa y profunda, mal olor, salida material purulento
IV	Gangrena limitada	Necrosis de una parte del pie.
V	Gangrena extensa	Todo el pie afectado con afección sistémica.

Se considera como **infección grave**, en este estudio, aquella donde exista una ulceración profunda de tejidos, salida de material purulento abundante, celulitis, necrosis marcada y/o gangrena y en caso de afecciones como el pie diabético la presencia o no de osteomielitis.(8,18,19,20,21)

ESCALA DE MEDICION.

Cualitativa ordinal.

## **VARIABLE DEPENDIENTE.**

Cuantificación de citocinas inflamatorias TNF-alfa, IL-6, IL-10.

### **DEFINICION CONCEPTUAL.**

#### *FACTOR DE NECROSIS TUMORAL(alfa).*

El TNF-a es producido casi en su totalidad por los macrófagos activados, linfocitos y otras células tales como neutrofilos queratinocitos, astrocitos, células de la microglia, etc. Los genes implicados en su producción se encuentran en el brazo corto del cromosoma 6, cerca del locus HLA-B en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), de lo cual se ha especulado la participación de TNF-alfa en aquellas enfermedades que involucran el CMH, especialmente aquellas con un componente inflamatorio autoinmunitario.

El TNF-alfa es una citosina de 17 kDa, que consiste de 157 aminoácidos, existe en dos formas principalmente, en una forma soluble y en otra unida a membrana citoplásmica.

#### *INTERLEUCINA 6.*

La interleucina 6 es una proteína de 26 kDa, producida por una gran variedad de células entre ellas los monocitos y macrófagos activados, células endoteliales y células adiposas, y las células Th2. Tiene una gran variedad de efectos entre ellos actividad antiviral. También mejora la actividad de progenitores hematopoyéticos, y la producción de reactantes de fase aguda por parte de los hepatocitos.

También participa en la producción de proteína C reactiva, un marcador muy útil para medir actividad de interleucina 6.

#### *INTERLEUCINA 10.*

Esta es una citosina de 18 kDa producida por el Th-2 de las células cooperadoras CD4. También es producida por el subgrupo de células B activadas, y algunas células Th-1, por macrófagos no activados y por algunas células no linfocíticas. Sus actividades principales son inhibir la producción de citocinas como TNF-alfa, interleucina 1, interleucina 2, por medio de macrófagos. Además inhibe funciones accesorias de los macrófagos en la activación de las células B.

## **DEFINICION OPERACIONAL.**

Se realizarán cuantificaciones de TNF-alfa, interleucina 6 e interleucina 10 por medio de ELISA.

Los valores de corte para las determinaciones de las citocinas son:

TNF-alfa: 15.8 pg/ml

IL-6: 3.12 pg/ml

IL-10: 7.8 pg/ml

Los valores anteriores fueron tomados del inserto utilizado para cada una de las pruebas.

Cualquier valor superior a los anteriormente mencionados, para cada una de las citocinas será un nivel elevado de las mismas.

## **ESCALA DE MEDICION.**

Cuantitativa continua: pg/ml.

## **APACHE II SISTEMA DE CLASIFICACION DE SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD.**

A.-Variable fisiológica	Val Anormal Alto					Val Anormal Bajo			
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temp rectal grados C.	>41°	39- 40.9		38.5- 38.9	36.5- 37.9	34- 35.9	32- 33°	30- 31.9	30- 31.9
Pres art media mmhg	>160	130- 159	110- 129		70- 109		50- 69		<39
Frec cardiaca x min	>189	140- 179	110- 139		70- 109		55- 69	40- 54	<39
Frec Ventilatoria	>50	35- 49		25- 30	12- 24	10- 11	6-9		<5
Oxigenación FiO>50%=Da- vO2	>500	350- 499		200- 349	<200				
FiO<50%=Pa=2					>70	61- 70		55- 60	<55
pH arterial	>7.7	7.6- 7.69		7.5- 7.59	7.33- 7.49		7.25- 7.32	7.15- 7.24	<7.15
Sodio sérico	>180	160- 179	155- 159	150- 154	130- 149		120- 129	111- 119	<110
Potasio sérico	>7	6- 6.9		5.5- 5.9	3.5- 5.4	3- 3.4	2.5- 2.9		<2.5
Creat Sérica mg/dl	>3.5	2- 3.4	1.5- 1.9		0.6- 1.4		<0.6		
Hematocrito%	>60		50- 59	46- 49.9	30- 45.9		20- 29.9		<20
Leucocitos x1000 cel/mm3	>40		20- 39.9	15- 19.9	3- 14.9		1-2.9		<1
Escala de glasgow	3	4-6	7-9	10- 12	13- 15				

### B.-PUNTOS POR EDAD.

Edad	Puntos
<44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
>75	6

C.-puntos por patología aguda o cirugía de urgencia agregar 5 puntos.

Cirugía electiva agregar 2 puntos.

## **DEFINICION CONCEPTUAL:**

*Temperatura corporal:* es la cantidad de calor que guarda el cuerpo humano debido a la suma de energía producida por su metabolismo basal.

*Presión arterial media:* se define como presión diastólica + 1/3 sistólica – diastólica , unidades de medida de 75-105 torr.

*Frecuencia cardíaca:* numero de latidos cardiacos por minuto.

*Frecuencia ventilatoria:* numero de movimientos respiratorios (amplexión y amplexación) por minuto.

*Oxigenación:* para criterios del APACHE II diferencia arterio-venosa de O<sub>2</sub>, abrev (Da-vO<sub>2</sub>) su formula es CaO<sub>2</sub>-CvO<sub>2</sub>, y tiene como valores normales 3.5ml/dl y refleja la oxigenación tisular.

*pH arterial:* parámetro que mide el equilibrio ácido-base en sangre arterial, indica el potencial de hidrogeniones.

*Sodio sérico:* es el catión más importante de los líquidos extracelulares, pues su concentración depende de el grado de hidratación celular, estableciendo la verdadera presión osmótica de los líquidos intersticiales, valores de 136-145 mEq/L.

*Potasio sérico:* es el principal catión intracelular que predomina en las células del músculo estriado, donde se encuentra el 70% de la cantidad normal del organismo. Sus bajas o aumentos inciden en el estudio electrocardiográfico y su dosificación es indispensable en todo estudio de balance electrolítico. Normal de 3.5-4.1mEq/L

*Creatinina sérica:* se forma en los músculos a partir del fosfato de creatina y un 2% de dicha sustancia se convierte diariamente en creatinina. Es excretada principalmente por los riñones, la creatinina no modifica su nivel en el suero, ni con el ejercicio, dieta, sexo, ni procesos catabólicos. La cifra normal va de 0.5-1.5 mg/dL.

*Hematocrito:* es el tanto por ciento de la masa de eritrocitos en la sangre total. Su cifra depende del tamaño del glóbulo rojo. Hay algunos que tienen una cifra baja relativa de eritrocitos pero es compensada por el tamaño de estos eritrocitos y diversa. Sus valores son en el hombre de 45-49% y en la mujer de 39-45%.

*Leucocitos:* parámetro de laboratorio obtenido durante una biometría hemática completa y que indica el numero de células de la serie blanca y sus valores varían según la edad en promedio se consideran como normales cifras de 4000-11 000 leucocitos por mm<sup>3</sup>.

*Escala neurológica de Glasgow:* escala que valora el estado de conciencia y que se basa en apertura ocular, respuesta verbal y respuesta motora.



## DEFINICION OPERACIONAL.

*Temperatura corporal:* Se mide en grados centígrados, valores de 36.8-37°C.

*Presion arterial media:* unidades de medida de 75-105 torr.

*Frecuencia cardiaca:* 70-72 latidos por minuto.

*Frecuencia ventilatoria:* 12-18 latidos por minuto.

*Oxigenación:* tiene como valores normales 3.5ml/dl.

*pH arterial:* 7.35-7.45 .

*Sodio sérico:* valores de 136-145 mEq/L.

*Potasio sérico:* Normal de 3.5-4.1mEq/L

*Creatinina sérica:* La cifra normal va de 0.5-1.5 mg/dL.

*Hematocrito:* Sus valores son en el hombre de 45-49% y en la mujer de 39-45%.

*Leucocitos:* Sus valores van de 4000-11 000 leucocitos por mm<sup>3</sup>.

*Escala neurológica de Glasgow:*

Medición	respuesta	calificación
Abertura de ojos	Apertura espontánea	4
	Ante estímulo verbal	3
	Ante estímulo dolor	2
	No hay respuesta	1
Respuesta verbal	Orientado y conversación	5
	Desorientado	4
	Palabras incoherentes	3
	Sonidos incomprensible	2
	Sin respuesta	1
Respuesta motora	Obedece instrucción	6
	Ante estímulo dolor:	
	Localiza dolor	5
	Flexión-retracción	4
	Flexión anormal(rigidez decorticación).	
	Extensión (rigidez descerebración).	3
Sin respuesta	2	
		1

Sus calificaciones fluctúan entre 3 (ausencia de respuesta) y 15 (respuesta máxima en todos los parámetros).

## ESCALA DE MEDICIÓN:

Cuantitativa continúa.

*Temperatura corporal:* Se mide en grados centígrados

*Presión arterial media:* unidades de medida torr.

*Frecuencia cardíaca:* latidos por minuto.

*Frecuencia ventilatoria:* respiraciones por minuto.

*Oxigenación:* ml/dl.

*pH arterial:* potencial de hidrogeniones .

*Sodio sérico:* se mide en mEq/L.

*Potasio sérico:* se mide en 1mEq/L

*Creatinina sérica:* se mide en mg/dL.

*Hematocrito:* sus valores son en %.

*Leucocitos:* Sus valores son en mm<sup>3</sup>.

*Escala neurológica de Glasgow:* se mide en valores numéricos enteros, cuantitativa discreta.

#### Interpretación de puntuación escala APACHE II.

Puntuación 0-4	4% mortalidad
5-9	8% mortalidad
10-14	15% mortalidad
15-19	25% mortalidad
20-24	40% mortalidad
25-29	55% mortalidad
30-34	75% mortalidad
>34	85% mortalidad

#### **VARIABLES DE CONFUSION.**

Las siguientes son variables de confusión como la edad, tiempo en que fue diagnosticada la DM2, obesidad (índice de masa corporal,

tiempo de evolución de la infección y coexistencia de otros padecimientos.

#### DEFINICION CONCEPTUAL.

Obesidad: será aquella donde las cifras de índice de masa corporal (IMC) sea mayor de 27 KG/m<sup>2</sup>.

#### DEFINICION OPERACIONAL.

Se registrarán los datos anteriores del expediente clínico.

Los datos serán recolectados en la hoja de datos que se encuentra en los anexos.

#### ESCALA DE MEDICIÓN.

Edad: medida en años, variable cuantitativa continua.

Peso: medida en Kg, variable cuantitativa continua

Tiempo de evolución diabetes: medida en años, variable cuantitativa discreta.

Gérmenes aislados: dependiendo organismo, variable cualitativa nominal.

### **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Estudio cohorte prospectiva.

### **LUGAR DE REALIZACION DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.**

México D.F.

Instituto Mexicano del seguro Social.

Hospital de Infectología (Dr. Daniel Méndez Hernández), Unidad de Investigación Médica en Inmunología e Infectología y Hospital General (Dr. Gaudencio González Garza) Centro Médico Nacional "La raza".

## **RESULTADOS.**

Se estudió un total de 15 pacientes, con diabetes mellitus tipo 2; de los cuales 5 de ellos fallecieron antes de una segunda valoración (escala APACHE II) y de una segunda toma, para cuantificación de citocinas (TNF-alfa, IL-6, IL-10). De los cuales 5 (33.4%) pertenecían al género femenino y 10 (66.6%) pertenecían al género masculino; todos ellos con infección severa de tejidos blandos así como DM2 de larga evolución.

El promedio de edad de los pacientes fue de  $59.13 \pm 12.23$  años (*tabla 1*); el promedio de índice de masa corporal se calculó de  $30.21 \pm 3.91$  Kg/m<sup>2</sup>, el tiempo promedio de la evolución de la DM2 fue de  $11.26 \pm 6.53$  años; el promedio de los días de estancia intrahospitalaria (DEIH) fue de 23.8 días (*tabla 2*). Hubo un total de 5 defunciones (33.4%) y 10 pacientes (66.6%) sobrevivieron.

Se tomaron muestras sanguíneas, una dentro de la primeras 48 horas a su arribo al hospital y una a la semana de su estancia intrahospitalaria para la cuantificación de citocinas (TNF-alfa, IL-6, IL-10) por medio del método de ELISA, también se realizó la escala APACHE II en el momento de la toma de su primera muestra así como a la semana de estancia intrahospitalaria.

Los niveles séricos de TNF-alfa en su primera ocasión (solo 10 pacientes, se excluyeron las defunciones) fueron de  $18.27 \pm 10.8$ , los niveles de TNF-alfa en su segunda medición (solo 10 pacientes) fueron de  $17.82 \pm 9.32$  (unidad de medida pg/mL) (*Tabla 3*).

Los niveles séricos de IL-6 en su primera ocasión (todos los pacientes) fueron de  $147.43 \pm 132.2$ ; en su segunda medición (solo 10 pacientes, 5 ya habían fallecido) fueron de  $71.75 \pm 58.99$  (unidad de medida pg/mL). (*Tabla 3*).

Así mismo los niveles séricos de IL-10 en su primera ocasión (todos los pacientes) fueron de  $12.7 \pm 12.03$ ; en su segunda medición (solo 10 pacientes, 5 ya habían fallecido) fueron de  $8.89 \pm 2.29$  (unidad de medida pg/mL). (*Tabla 3*).

Los valores promedio de glucosa sérica en su primera determinación (todos los pacientes) fueron de  $232.2 \pm 117.4$ ; en la

segunda toma (solo 10 pacientes pues 5 ya habian fallecido) fueron de  $167 + 73.3$  (unidad de medida g/dL). (*Tabla 4*)

Dentro de la medición de la escala APACHE II, se encontró un promedio en su primer cálculo de  $16.4 \pm 8.17$ ; en su segundo calculo (solo realizado a los 10 pacientes sobrevivientes) fue de  $10.8 \pm 4.89$ . (*tabla 4*)

Se contó con grupo control el cual fue de 20 pacientes diabeticos tipo 2 sin infecciones de tejidos blandos y que acudian a consulta por otras patología o control metabolico. (*tabla 5*)

En este grupo control solo se analizaron los niveles de citokinas de 10 pacientes, la media de tiempo de evolución de la DM2 fue de 8.2 años  $\pm 2.99$ ; la media de valores de TNF-alfa fue de  $13.36 + 9.7$ ; de interleucina 6(IL-6)  $4.81 \pm 2.18$ ; y de interleucina 10 (IL-10) de  $4.86 + 1.92$ . (unidad de medida pg/mL). (*tabla 5*)

### **Se correlacionaron las siguientes variables:**

En todos los pacientes así como en los que fallecieron, se presentó correlación, al inicio, entre IL-6 y la puntuación del APACHE II SCORE. Obteniéndose una muy alta significancia de 0.001 y de 0.002 respectivamente. (*fig 1 y 2*)

Los niveles de glucosa de los pacientes al ingreso correlacionaron con los de IL-6. Con una significancia estadística de 0.005. (*Fig 3*)

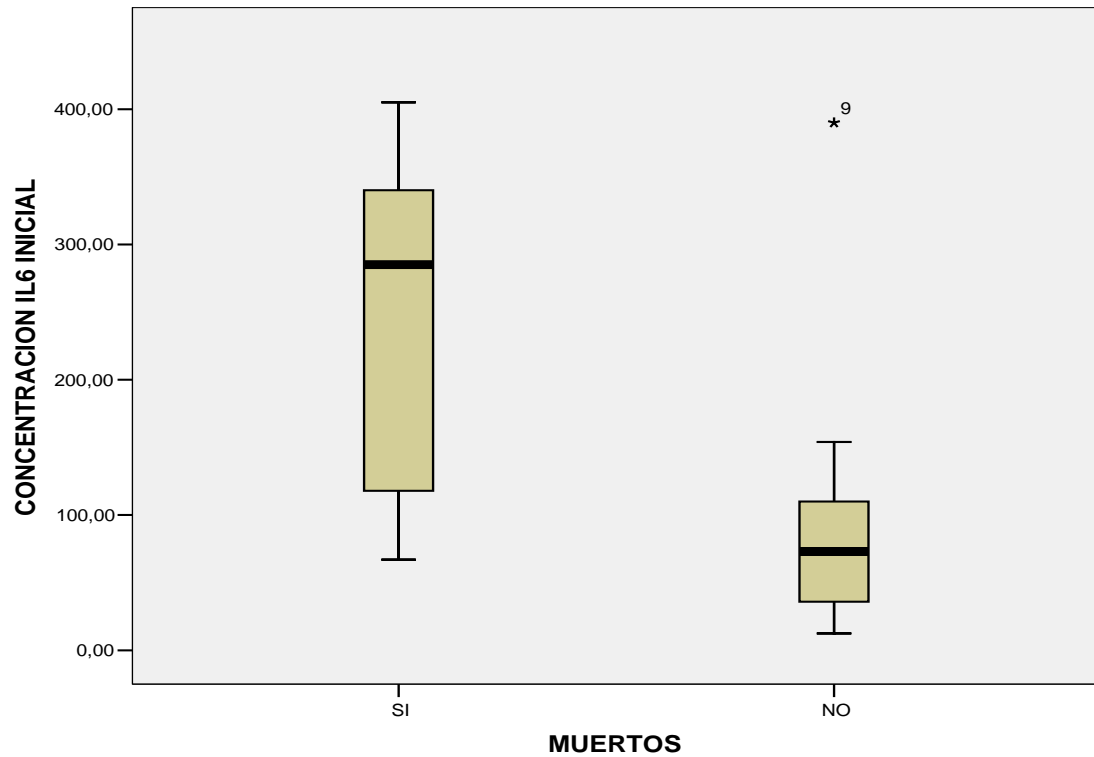
En los pacientes que fallecieron, también existió correlación entre los niveles de glucosa e IL-6, medidos a su ingreso. Con una significancia estadística de 0.037. (*fig 1 y 4*).

La correlación entre APACHE II SCORE y glicemia al ingreso, en todos los pacientes y en los que fallecieron, también presentó significancia, siendo ésta de 0.017 y 0.027 respectivamente.

Al realizar la correlación entre IL-10 y APACHE II SCORE inicial en todos los pacientes y fallecidos obtuvimos una p de 0.407 y de 0.285, respectivamente. (*fig 6 y 7*).

La correlación entre TNF-alfa y APACHE II SCORE inicial se realizó solo en los pacientes sobrevivientes encontrándose una p de 0.435 para valores iniciales; y una p con significancia estadística de 0.039 para valores subsecuentes. (*fig 8*).

**Fig 1. NIVELES DE INTERLEUCINA 6 (IL-6) INICIAL ENTRE PACIENTES SOBREVIVIENTES Y PACIENTES QUE FALLECIERON.**



	IL-6 (1)	
paciente 1	39	Sobreviviente
paciente 2	27	Sobreviviente
paciente 3	82	Sobreviviente
paciente 4	36	Sobreviviente
paciente 5	74	Sobreviviente
paciente 6	154	Sobreviviente
paciente 7	110	Sobreviviente
paciente 8	12.5	Sobreviviente
paciente 9	390	Sobreviviente
paciente 10	72	Sobreviviente
paciente 11	67	Fallecido
paciente 12	340	Fallecido
paciente 13	405	Fallecido
paciente 14	285	Fallecido
paciente 15	118	Fallecido

Fig 2.

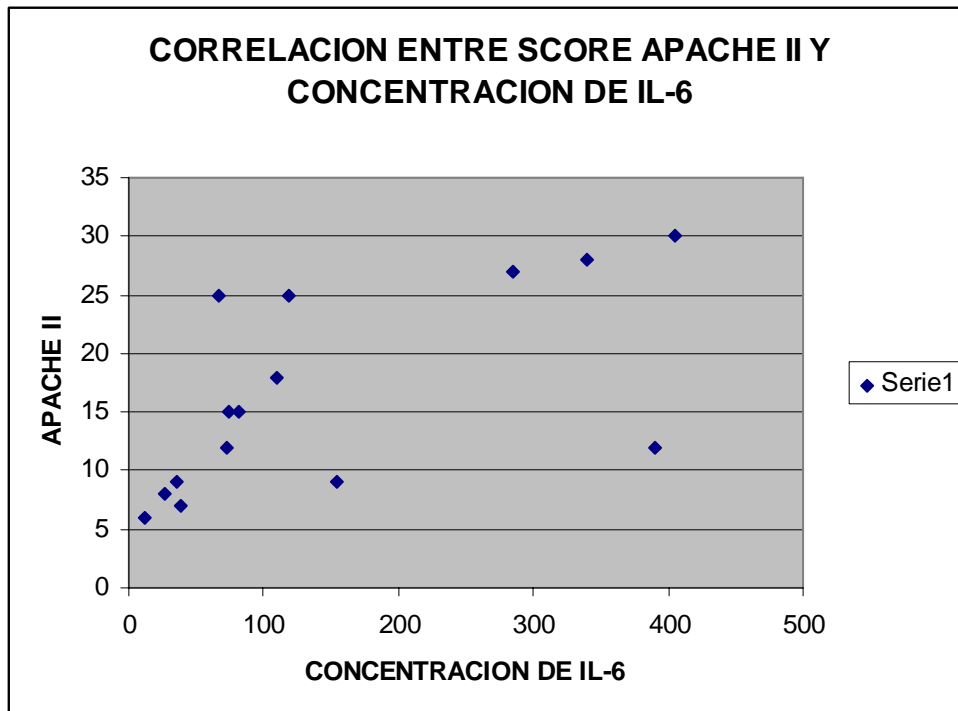


Fig 3.

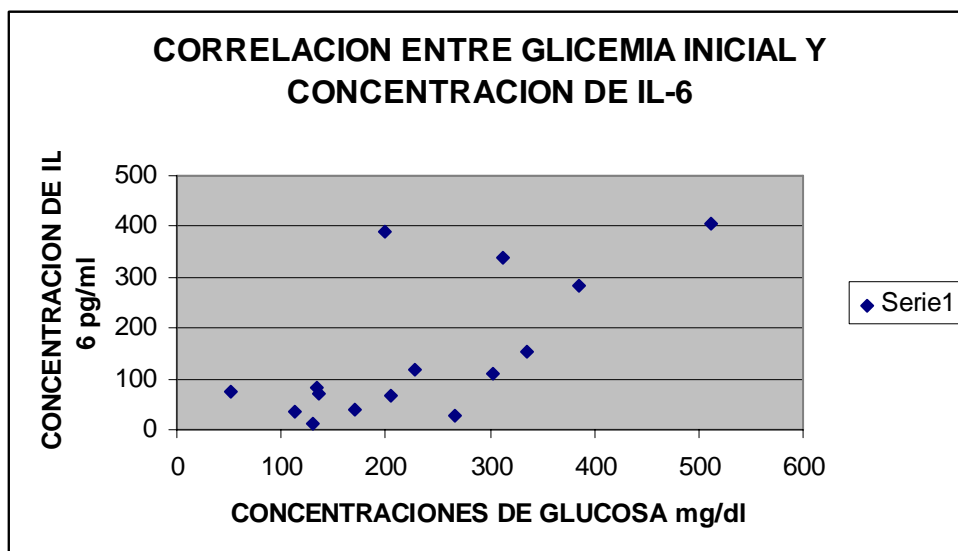
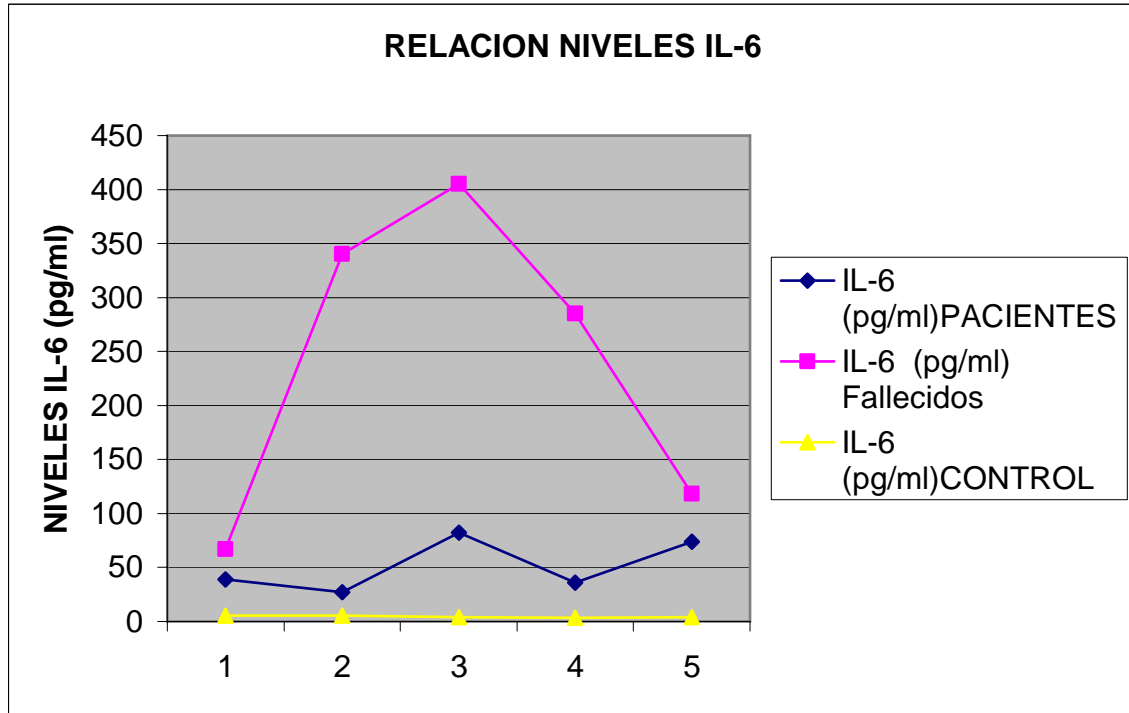
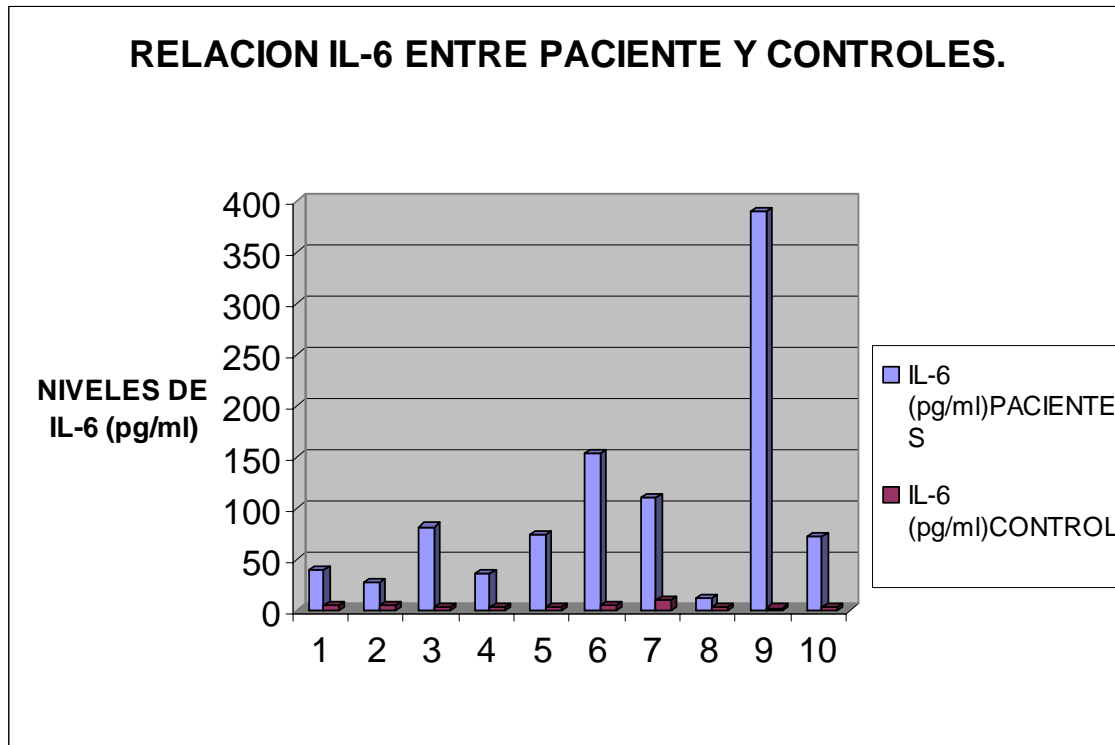




Fig 4.

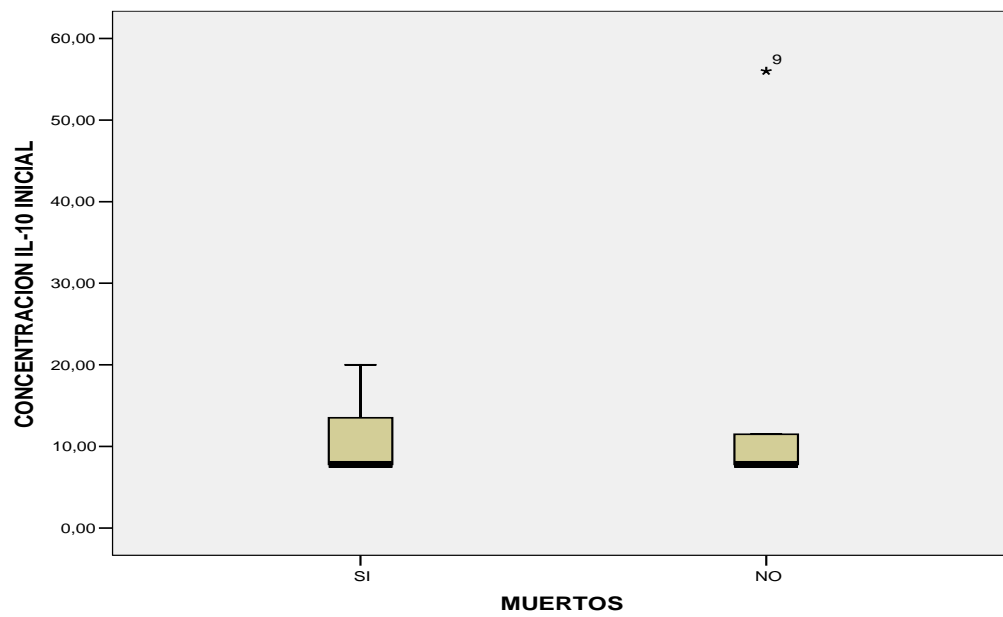


**Fig 5.**

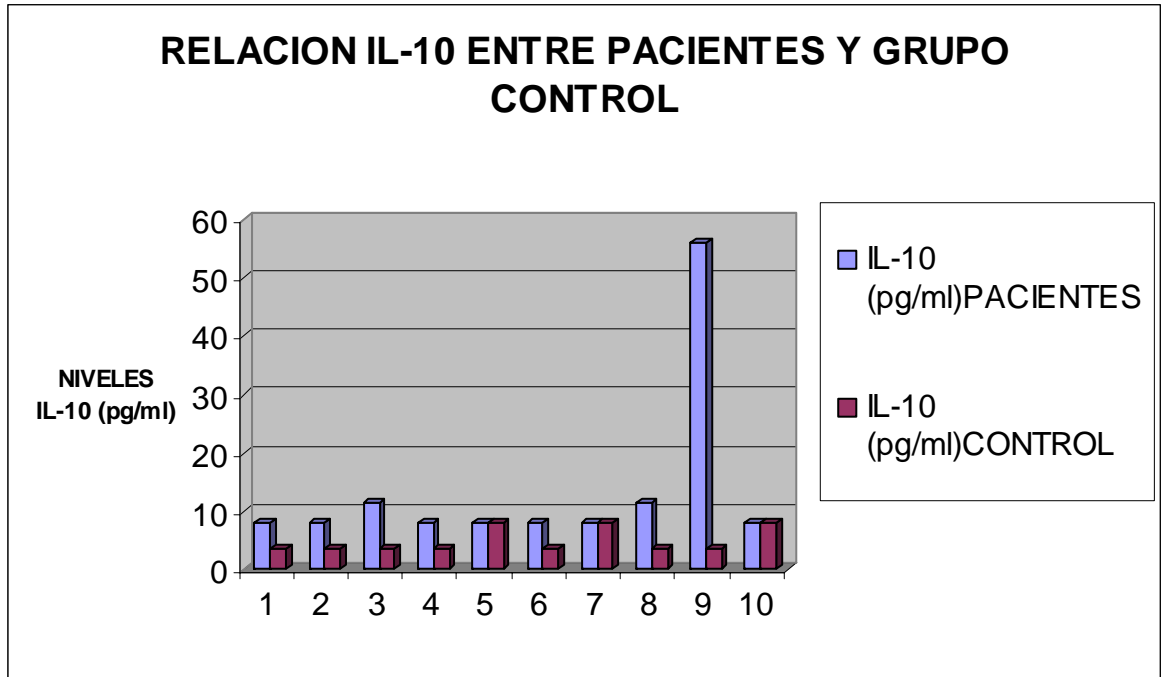


	IL-6 (1) pg/ml		IL-6 (pg/ml)
<b>Paciente 1</b>	39	<b>Control 1</b>	<b>5.4</b>
<b>Paciente 2</b>	27	<b>Control 2</b>	<b>5.4</b>
<b>Paciente 3</b>	82	<b>Control 3</b>	<b>3.7</b>
<b>Paciente 4</b>	36	<b>Control 4</b>	<b>3.5</b>
<b>Paciente 5</b>	74	<b>Control 5</b>	<b>3.7</b>
<b>Paciente 6</b>	154	<b>Control 6</b>	<b>5.4</b>
<b>Paciente 7</b>	110	<b>Control 7</b>	<b>10.8</b>
<b>Paciente 8</b>	12.5	<b>Control 8</b>	<b>3.7</b>
<b>Paciente 9</b>	390	<b>Control 9</b>	<b>2.7</b>
<b>Paciente 10</b>	72	<b>Control 10</b>	<b>3.8</b>

**Fig 6. CORRELACION NIVELES DE INTERLEUCINA 10 (IL-10) ENTRE PACIENTES QUE SOBREVIVIERON Y FALLECIERON.**

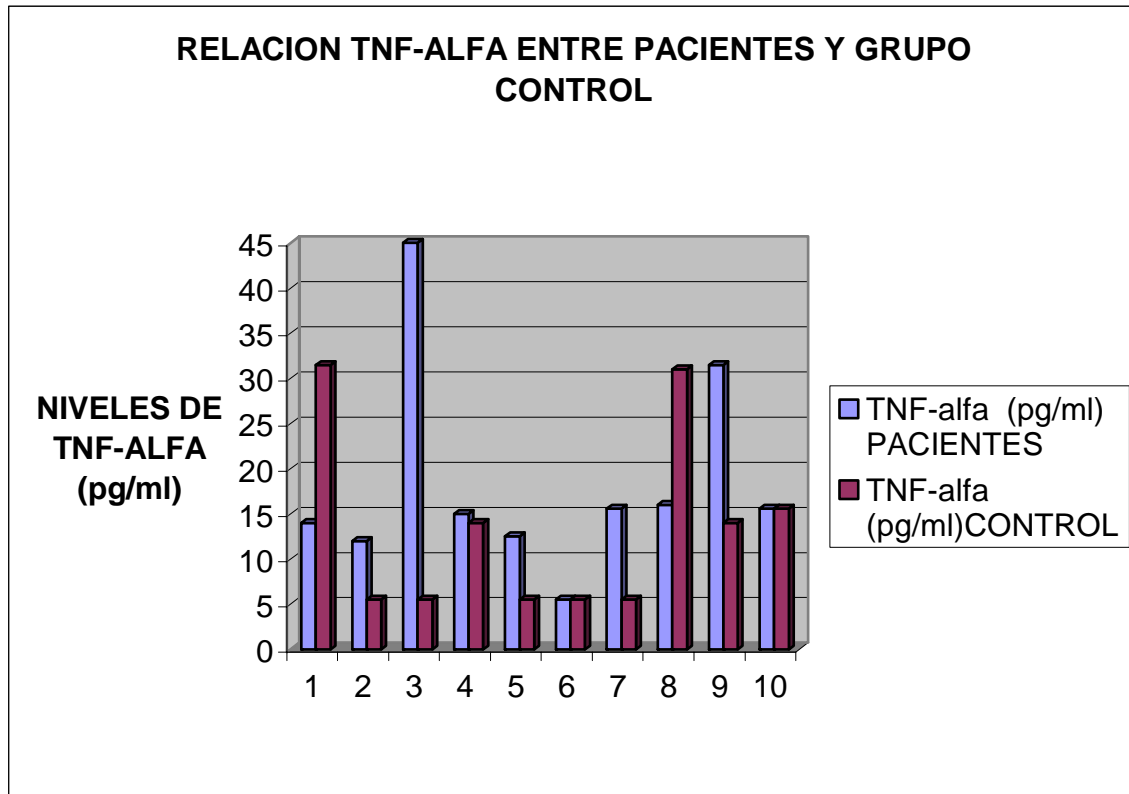


**Fig 7.**



	<i>IL-10 (1)</i> pg/ml		IL-10 (pg/ml)
<b>Paciente 1</b>	7.8	<b>Control 1</b>	3.6
<b>Paciente 2</b>	7.8	<b>Control 2</b>	3.6
<b>Paciente 3</b>	11.5	<b>Control 3</b>	3.6
<b>Paciente 4</b>	7.8	<b>Control 4</b>	3.6
<b>Paciente 5</b>	7.8	<b>Control 5</b>	7.8
<b>Paciente 6</b>	7.8	<b>Control 6</b>	3.6
<b>Paciente 7</b>	7.8	<b>Control 7</b>	7.8
<b>Paciente 8</b>	11.5	<b>Control 8</b>	3.6
<b>Paciente 9</b>	56	<b>Control 9</b>	3.6
<b>Paciente 10</b>	7.8	<b>Control 10</b>	7.8

**Fig 8.**



	<i>TNF-alfa</i> (1) pg/ml		TNF-alfa (pg/ml)
<b>Paciente 1</b>	14	<b>Control 1</b>	<b>31.5</b>
<b>Paciente 2</b>	12	<b>Control 2</b>	<b>5.5</b>
<b>Paciente 3</b>	45	<b>Control 3</b>	<b>5.5</b>
<b>Paciente 4</b>	15	<b>Control 4</b>	<b>14</b>
<b>Paciente 5</b>	12.5	<b>Control 5</b>	<b>5.5</b>
<b>Paciente 6</b>	5.5	<b>Control 6</b>	<b>5.5</b>
<b>Paciente 7</b>	15.6	<b>Control 7</b>	<b>5.5</b>
<b>Paciente 8</b>	16	<b>Control 8</b>	<b>31</b>
<b>Paciente 9</b>	31.5	<b>Control 9</b>	<b>14</b>
<b>Paciente 10</b>	15.6	<b>Control 10</b>	<b>15.6</b>

Fig 9.

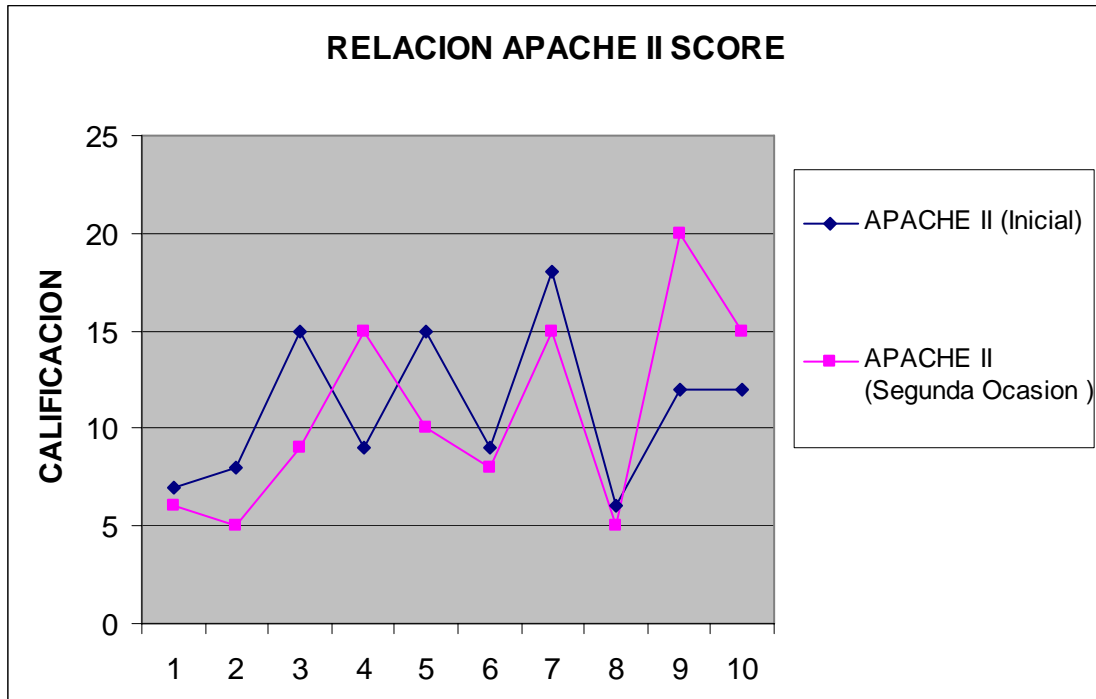
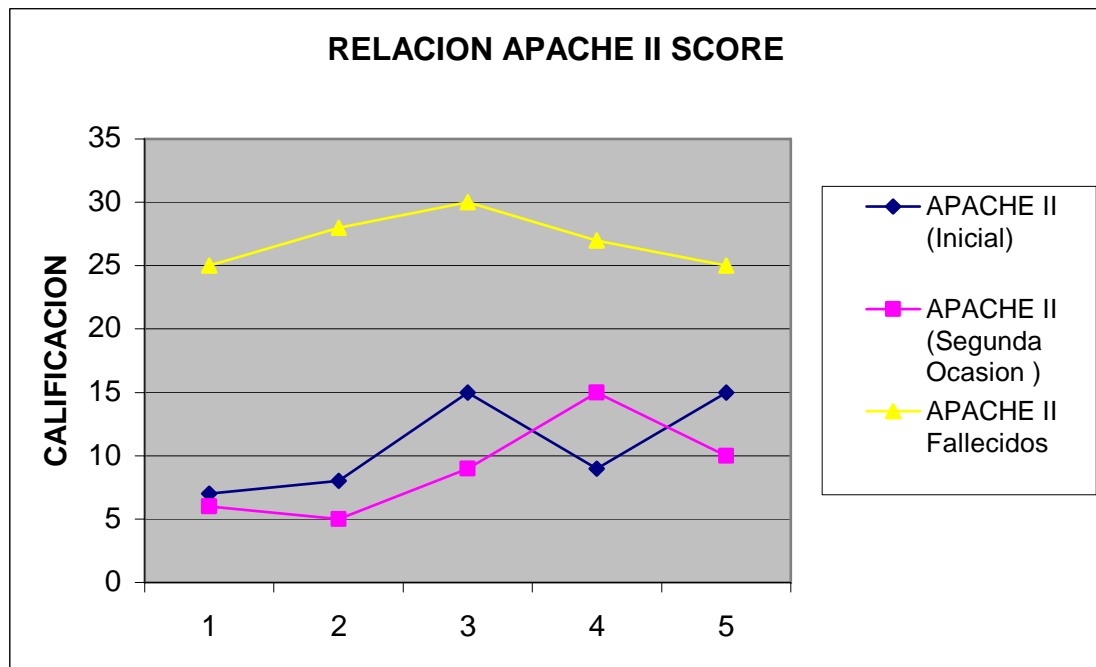


Fig 10.



**TABLA 1. DATOS DE EDAD, GENERO Y SITIO DE AFECCIÓN .**

	<b>Edad (años)</b>	<b>Sexo (genero)</b>	<b>Sitio de afección</b>
paciente 1	50	Femenino	abceso submandibular
paciente 2	56	Femenino	sx fournier+abceso perianal
paciente 3	86	Masculino	abceso submandibular
paciente 4	49	Masculino	abceso submandibular+cuello
paciente 5	50	Masculino	abceso pared abdominal
paciente 6	71	Masculino	sx fournier
paciente 7	46	Masculino	miembro pelvico derecho+artritis septica
paciente 8	50	Masculino	sx fournier+fistula vesicocutanea
paciente 9	45	Masculino	abceso submandibular+mediastinitis sx fournier+fascitis necrozante perineo
paciente 10	77	Femenino	abdominal
paciente 11	69	femenino	abceso nasogeniano+celulitis hemicara
paciente 12	66	masculino	abceso de pared abdominal
paciente 13	68	femenino	abceso submandibular+cuello
paciente 14	51	masculino	abceso submandibular+cuello
paciente 15	53	masculino	abceso pared abdominal+sx fournier

**TABLA 2. DATOS DE TIEMPO DE EVOLUCION, INDICE DE MASA CORPORAL Y DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA.**

	<b>tiempo DM2 (años)</b>	<b>IMC</b>	<b>Dias EIH</b>
paciente 1	16	25.97	14
paciente 2	10	28.11	45
paciente 3	1	25.82	35
paciente 4	7	30.79	30
paciente 5	10	29.77	32
paciente 6	20	30.14	80
paciente 7	10	30.43	40
paciente 8	12	27.36	25
paciente 9	1	24.22	-
paciente 10	1	36.88	28
paciente 11	10	37.5	4
paciente 12	20	33.2	4
paciente 13	20	35.85	3
paciente 14	18	29.12	5
paciente 15	13	28.07	3

TABLA 3. DATOS DE NIVELES DE CITOCINAS.

	<i>TNF-alfa</i> (1) pg/ml	<i>TNF-alfa</i> (2) pg/ml	<i>IL-6</i> (1) pg/ml	<i>IL-6</i> (2) pg/ml	<i>IL-10</i> (1) pg/ml	<i>IL-10</i> (2) pg/ml
paciente 1	14	5.5	39	9.5	7.8	7.8
paciente 2	12	16	27	19	7.8	7.8
paciente 3	45	23	82	39	11.5	7.8
paciente 4	15	24	36	90	7.8	15.5
paciente 5	12.5	21	74	66	7.8	7.8
paciente 6	5.5	5.6	154	60	7.8	7.8
paciente 7	15.6	32	110	158	7.8	9.4
paciente 8	16	5.6	12.5	9	11.5	9.4
paciente 9	31.5	16	390	195	56	7.8
paciente 10	15.6	29.5	72	72	7.8	7.8
paciente 11	-	-	67	-	7.8	-
paciente 12	-	-	340	-	7.8	-
paciente 13	-	-	405	-	7.8	-
paciente 14	-	-	285	-	20	-
paciente 15	-	-	118	-	13.5	-

TABLA 4. DATOS GLUCEMIA Y APACHE II SCORE.

	Glucemia (g/dL) Primera ocasión	Glucemia (g/dL) segunda ocasión	APACHE II SCORE 1 era ocasión	APACHE II SCORE 2da ocasión
paciente 1	170	130	7	6
paciente 2	267	180	8	5
paciente 3	134	130	15	9
paciente 4	113	144	9	15
paciente 5	52	93	15	10
paciente 6	336	280	9	8
paciente 7	302	178	18	15
paciente 8	130	97	6	5
paciente 9	199	323	12	20
paciente 10	136	115	12	15
paciente 11	206	-	25	-
paciente 12	312	-	28	-
paciente 13	512	-	30	-
paciente 14	386	-	27	-
paciente 15	228	-	25	-



TABLA 5. DATOS DEL GRUPO CONTROL.

	Edad	Genero	Tiempo DM 2 (años)	TNF-alfa (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-10 (pg/ml)
Control 1	70	femenino	10	31.5	5.4	3.6
Control 2	47	femenino	10	5.5	5.4	3.6
Control 3	57	femenino	10	5.5	3.7	3.6
Control 4	37	masculino	6	14	3.5	3.6
Control 5	44	masculino	10	5.5	3.7	7.8
Control 6	47	femenino	10	5.5	5.4	3.6
Control 7	56	masculino	10	5.5	10.8	7.8
Control 8	55	femenino	5	31	3.7	3.6
Control 9	47	masculino	1	14	2.7	3.6
Control 10	73	femenino	10	15.6	3.8	7.8

## DISCUSION.

La DM2 es un problema de salud publica creciente, el cual parece afectar cada vez mas a la población mexicana; la cual va modificando estilo de vida, sedentarismo, así como una dieta inadecuada. ( 21)

En nuestro país las complicaciones de la DM2 son frecuentes y sus manifestaciones importantes, siendo una de ellas las infecciones *graves de tejidos blandos*; las cuales son de difícil control e incluso tienen un desenlace fatal. ( 21)

La insensibilidad tisular a la insulina se observa en la mayoría de los pacientes tipo 2, y se ha atribuido a diversos factores, factores genéticos, vida sedentaria, obesidad abdominal-visceral. Adicionalmente hay una deficiencia concomitante en la respuesta de las células-B a la glucosa, parecen agravarse más por la hiperglucemia (toxicidad de la glucosa). (41,42)

Durante la última década se ha encontrado abundante evidencia de la relación que existe entre metabolismo e inmunidad. Se ha desmostado que la obesidad se asocia con un estado de inflamación crónica (de bajo grado) el cual va contribuir a una resistencia periférica a la insulina; empeorando con esto el control de la glucemia en el paciente diabético tipo 2 obeso. ( 41,42)

En el presente estudio se identificaron a los pacientes diabéticos tipo 2 con infecciones graves de tejidos blandos, todos ellos obesos o con sobrepeso.

Se buscó correlacionar los niveles de citocina (TNF-alfa, IL-10 e IL-6) con una escala clínica la cual es el APACHE II SCORE, la cual engloba varios elementos tanto de laboratorio como clínicos.

Se encontró una importante correlación entre los niveles de glucosa sérica con IL-6, teniendo una significancia estadística p de .005 para todos los pacientes y una p de .037 para los que fallecieron.

Fue también importante realizar correlación inicial entre IL-6 y APACHE II SCORE en todos los pacientes y los que fallecieron teniendo una p de 0.001 y de 0.002 respectivamente. Lo cual coincide con otros estudios

realizados en diferentes grupos de trabajo pero con infecciones severas o sepsis.

Así mismo como la glucosa sérica y el APACHE II SCORE iniciales, en todos los pacientes y en los fallecidos; encontrándose una p de 0.017 y 0.027 respectivamente.

Lo cual concuerda con lo descrito entre inmunidad y metabolismo, demostrando que existe una fuerte respuesta inflamatoria ante la infección que conlleva a difícil control de la glicemia en los pacientes diabéticos tipo 2, con sobre peso u obesos. Es importante mencionar que lejos de beneficiarse con esta respuesta inflamatoria se va a presentar un deterioro, pues a mayor cifra de IL-6 se correlaciona con cifras altas de glucemia (glucosa sérica) y para el clínico un difícil control de la misma.

Se observa que los pacientes diabéticos tipo 2 con infecciones graves de tejidos blandos tuvieron cifras mayores de glucemia y durante su estancia intrahospitalaria cursaron con un difícil control de la misma.

Para los niveles de TNF-alfa no se encontró correlación entre las cifras iniciales con el APACHE II SCORE teniéndose una p de 0.435; comportándose de una manera distinta en su segunda medición encontrándose una p de 0.039, la cual tiene concordancia con estudios previos (21). El hecho de que exista una mejor correlación en las segundas mediciones va de la mano con la cronicidad y gravedad de la infección así como el tiempo de evolución. Los pacientes cursaron con mejoría su recuperación fue lenta y su estancia intrahospitalaria, en algunos casos prolongada. Existe la situación especial con “caso nueve” (tabla 1 y 3) quien a pesar de alcanzar una segunda medición y segunda muestra, falleció debido a complicaciones de su cuadro y el sitio de afección.

La interleucina 10 (IL-10) no demostró ninguna concordancia con la puntuación del APACHE II SCORE ni tampoco con los niveles de glucemia, evolución y gravedad del cuadro clínico.

# CONCLUSIONES.

- Nosotros encontramos en este estudio que los niveles de IL-6 séricos tienen correlación con el grado de severidad de la infección, tiempo de evolución de la misma y los niveles de glicemia sérica, así como su difícil control.
- La correlación entre APACHE II e IL-6 es muy importante, encontrándose que altos niveles de IL-6, se ven reflejados con una alta puntuación en la escala de severidad.
- Concluimos que altos niveles de IL-6 correlacionan con un desenlace funesto.
- Los niveles de TNF- $\alpha$  tienen solamente una correlación en las segundas mediciones, de los pacientes sobrevivientes, lo cual se puede explicar con la cronicidad de la misma.
- Los niveles de IL-10 no tienen ninguna significancia y no correlacionaron con ningún evento medido en este estudio.
- La mayoría de los pacientes que fueron incluidos en este estudio tuvieron un importante sobrepeso y varios años de evolución, lo cual es importante dentro de la historia natural de la enfermedad y tal vez refleje una falta de seguimiento y apego estricto a su terapéutica y vida sedentaria.
- El grupo control, aunque padecían DM2 pero controlada metabólicamente, fue captado por otros padecimientos; lo cual refleja que en población diabética controlada no existen altos niveles de citocinas proinflamatorias ni antiinflamatorias.
- Aunque la prueba de ELISA para citocinas está diseñada para su uso en investigación, y los costos de la misma son altos, es posible que en un futuro, al igual que ha sucedido con otras pruebas, los costos se vuelvan más accesibles, demostrando su uso aplicado a la clínica.

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.-Carlstedt F, Lind L, Lindahl B. proinflammatory cytokines, measured in a mixed population on arrival in the emergency department, are related to mortality and severity of disease. *J Inter Med.* 1997; 242(5):361-5.
- 2.-Debes JM, Kampneijer R, Vander Linder Mp, Buurman WA. Plasma tumor necrosis factor and mortality in critically ill septic patients. *Crit Care Med.* 1998; 17(6):489-94.
- 3.-Carrilo-Esper R, Nuñez-Monroy FN. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: nuevos conceptos. *Gac Med Mex* 2001; Vol. 137(2):127-134.
- 4.-Benjafield A, Glenn CH, Wang X, et al. TNF R511Q in genetic predisposition to clinical neuropathy and effect on HDL cholesterol and glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001; 24(4) 753-7.
- 5.- Nasraway, Stanley A. The Problems and Challenges of Immunotherapy in Sepsis. *Chest.* 2003; 123(5) Supplement pp 451S-459S.
- 6.- Crook, M. Type 2 diabetes mellitus: a disease of the innate immune system? An update. *Journal of diabetes UK.* 2004; 21(3): 203-207.
- 7.- Kerr, Ron; Stirling, David; Ludlam, Christopher A. Interleukin 6 and Haemostasis. *British journal of haematology.* 2001; 115(1): 3-12.
- 8.- Mahler, Richard J; Adler, Michael L. Type 2 Diabetes Mellitus: Update on Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment. *Clinical Endocrinology and metabolism.* 1999; 84(4) : 1165-1171.
- 9.- Shelburne, C. P.; Ryan, J. J. The role of Th2 cytokines in mast cell homeostasis. *Immunological reviews.* 2001; 179: 82-93.
- 10.- Stenger, S; Rölinghoff, M. Role of cytokines in the innate immune response to intracellular pathogens. *Annals of the Rheumatic Disease.* 2001; 60(3) suppl: 43-46.
- 11.-Jeffrey AJ; Van Ostade, Xaveer; Lopez, Angel F. Tumour necrosis factor-alpha (TNF-[alpha]): The good, the bad and potentially very effective. *Immunology and cell biology.* 1996; 74(5) : 434-443.
- 12.-Nijsten MWN, de Groot ER, ten Duis HJ, Klasen HJ, Aarden LA. Serum levels of interleukin-6 and acute phase responses. *Lancet* 1987;ii:921.
- 13.-Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, De Groote D, Franchumont P, Lamy M. Cytokine serum level during severe sepsis trauma. IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg* 1992;4:356-62

- 14.-Hoch RC, Rodríguez R, Manning T, bishop M, Mead P, Shoemaker WC, Abraham E. Effects of accidental trauma on cytokine and endotoxin production. *Crit Care Med* 1993; 6:839-45.
- 15.-Strieter RM, Kunkel SL, Bone RC. Role of tumor necrosis alpha in diseases states and inflammation. *Crit Care Med* 1993;10: s447-62.
- 16.-Bernard GR, Vicent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001;344:699- 709.
- 17.-Moscovitz H, Shofer F, Mignott H, Berhman A, Kilpatrick L. Plasma cytokine determinations in emergency departament as a predictor of bacteremia and infectious disease severity. *Crit Care Med* 1994; 7: 1102-8.
- 18.-Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM. Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:2161-77.
- 19.-Palumbo PJ, Melton LJ III. Peripheral vascular disease and diabetes. In: *Diabetes in America: diabetes data compiled 1984*. Washington, D.C.: Government Printing Office, August 1985:XV-1-XV-21. (NIH publication no. 85-1468.)
- 20.-Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care: 7-8 April 1999, Boston, Massachusetts. *Diabetes Care* 1999;22:1354-60.
- 21.-Hernandez S, Gonzalez JL, Gonzalez G, Garcia G. Citocinas proinflamatorias en la infección de tejidos blandos de pacientes diabéticos. *Rev Med IMSS* 2004;42 (3):227-233.
22. Sfeir T, Saha DC, Astiz M, et al: Role of interleukin-10 in monocyte hyporesponsiveness associated with septic shock. *Crit Care Med* 2001; 29:129–133.
23. Huhn RD, Radwanski E, O’Connell SM, et al: Pharmacokinetics and immunomodulatory properties of intravenously administered recombinant human interleukin-10 in healthy volunteers. *Blood* 1996; 87:699–705.
24. Chakraborty A, Blum RA, Cutler DL, et al: Pharmacodynamic interactions of interleukin-10 and prednisone in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65:304–318.
25. Takakuwa T, Endo S, Shirakura Y, et al: Interleukin-10 gene transfer improves the survival rate of mice inoculated with *Escherichia coli*. *Crit Care Med* 2000; 28:2685–2689.

26. Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA, et al: Tumor necrosis factor-[alpha] and interleukin-1[beta] synergistically depress human myocardial function. *Crit Care Med* 1999; 27:1309–1318.
27. Friedman G, Jankowski S, Marchant A, et al: Blood interleukin 10 levels parallel the severity of septic shock. *J Crit Care* 1997; 12:183–187.
28. Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J, et al: Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27:1262–1264.
29. Remick DG, Garg SJ, Newcomb DE, et al: Exogenous interleukin-10 fails to decrease the mortality or morbidity of sepsis. *Crit Care Med* 1998; 26:895–904.
30. Fuchs AC, Granowitz EV, Shapiro L, et al: Clinical, hematologic, and immunologic effects of interleukin-10 in humans. *J Clin Immunol* 1996; 16:291–303.
- 31.-Gibbons GW, Habershaw GM. Diabetic foot infections. *Anatomy and surgery. Infect Dis Clin North Am* 1995;9(1):131-142.
- 32.- Dellinger EP. Severe necrotizing soft-tissue infections. Multiple disease entities requiring a common approach. *JAMA* 1981;246:1717
- 33.- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135–1143.
- 34.- 2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29:1303–1310.
- 35.- 4. Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med*. 1997;25:1095–1100.
- 36.- Paul E. Szmitko, BSc, Chao-Hung Wang, MD; Richard D. Weisel, John R. de Almeida, Todd J. Anderson, Subodh Verma. New Markers of Inflammation and Endothelial Cell Activation. (*Circulation*. 2003;108:1917-1923.)

- 37.- Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N, et al. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 1995; 21: 302–9
- 38.- Rangel-Frausto MS, Pittet D, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117–23
- 39.- D. Mokart, M. Merlin, A. Sannini, J. P. Brun, J. R. Delpero, G. Houvenaeghel, V. Moutardier, J. L. Blache. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94: 767–73
- 40.- Sanders K, Gaylene M, Maria Yazdanbakhsh, Joyce Tsuji, Laura Godat, Tim K. Production of interleukin 10 and transforming growth factor in concomitant allergy and autoimmunity. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94:279–285.
- 41.- Kathryn E, Wellen S, Gökhan S. Hotamisligil. Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest.* (2005)115:1111–1119.
- 42.- G. Rega, C. Kaun, T.W. Weiss, S. Demyanets, G. Zorn, MTA. Inflammatory Cytokines Interleukin-6 and Oncostatin M Induce Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Human Adipose Tissue. *Circulation* April 19 (2005): 1938-1945



# CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.

CITOCINAS PROINFLAMATORIAS Y ANTIINFLAMATORIAS RELACIONADAS CON LA SEVERIDAD DEL PADECIMIENTO Y MORTALIDAD EN PACIENTES DIABETICOS TIPO 2 CON INFECCIONES GRAVES DE TEJIDOS BLANDOS.

<

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

Nombre paciente: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Filiación: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ TA: \_\_\_\_\_

1.-Tiempo de evolución Diabetes Mellitus: \_\_\_\_\_

2.-Diagnostico ingreso: \_\_\_\_\_

3.-Localización infección: \_\_\_\_\_

4.-extensión infección: \_\_\_\_\_

5.-tiempo de evolución

PA \_\_\_\_\_

6.-tipo TX para la

DM \_\_\_\_\_

7.-padece Hipertensión arterial y  
tratamiento: \_\_\_\_\_

8.-otras

enfermedades: \_\_\_\_\_

9.-otros

medicamentos: \_\_\_\_\_

10.-estudios

lab: \_\_\_\_\_

11.-si se realizó cultivo, resultado del  
mismo \_\_\_\_\_

12.Tratamiento

antibiótico: \_\_\_\_\_

# CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.

## PROTOCOLO DE INVESTIGACION: CITOCINAS PROINFLAMATORIAS Y ANTIINFLAMATORIAS RELACIONADAS CON LA SEVERIDAD DEL PADECIMIENTO Y MORTALIDAD EN PACIENTES DIABETICOS TIPO 2 CON INFECCIONES GRAVES DE TEJIDOS BLANDOS.

México DF \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Por medio de la presente,  
YO \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ doy mi consentimiento para participar en el protocolo de investigación, cuyo titulo es "CITOCINAS PROINFLAMATORIAS Y ANTIINFLAMATORIAS RELACIONADAS CON LA SEVERIDAD DEL PADECIMIENTO Y MORTALIDAD EN PACIENTES DIABETICOS TIPO 2 CON INFECCIONES GRAVES DE TEJIDOS BLANDOS."

Dentro del cual se tomará información así como muestras sanguíneas para ser analizadas dentro del mismo trabajo de investigación, a la vez que se respetara mi confidencialidad así como mi decisión de retirarme del mismo aun dado mi consentimiento.

Los resultados de este protocolo contribuirán a un mejor conocimiento médico y científico sobre inmunidad y respuesta inflamatoria en diabetes mellitus tipo 2.

**Atentamente:**

\_\_\_\_\_  
**Nombre y firma del paciente.**

\_\_\_\_\_  
**TESTIGO**

\_\_\_\_\_  
**TESTIGO**

