

Relación entre las citoquinas y la gravedad y mortalidad de las infecciones de tejidos blandos en pacientes diabéticos

The relation between cytokines and severity and mortality in diabetic patients with soft tissue infections

“La determinación de los niveles de interleuquina 6 en pacientes diabéticos con infección de tejidos blandos no es una prueba de rutina en el laboratorio clínico, debido a que es laboriosa y costosa. Sin embargo, podría constituir un biomarcador asociado con mal pronóstico en estos enfermos.”

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

Guadalupe García-Elorriaga

Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México DF, México

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	 + Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/ensiic.php/135339

México DF, México (especial para SIIC)

De acuerdo con el informe de la Secretaría de Programación y Presupuesto, proyecciones de población de México de las entidades federativas: 1980-2010, México ocupa el noveno lugar mundial en incidencia de diabetes tipo 2 (DBT2) pero, de seguir la tendencia actual, en 2025 se ubicará en el séptimo lugar, con 12 millones de enfermos. Se describió la prevalencia, la distribución y el grado de control de la DBT2 en una muestra probabilística nacional de adultos mexicanos mayores de 20 años, de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006), y se encontró una prevalencia de DBT2 del 14.42% (7.3 millones de diabéticos); la mayoría de los pacientes diabéticos tenía mal control glucémico.

SIIC: Se reconoce que los pacientes diabéticos tipo 2 presentan un elevado índice de complicaciones infecciosas. ¿Qué mecanismos de la inmunidad aparecen alterados en estos enfermos?

GGE: La DBT2 puede ocasionar supresión directa del sistema inmunitario por alteración vascular, neuropatía, escasa cicatrización de heridas y lesiones de la piel. La disminución del poder fagocitario de los leucocitos podría estar directamente relacionada con el grado de hiperglucemia, sobre todo si existe desnutrición, trastornos de la hidratación o del pH sanguíneo. Los diabéticos presentan inhibición de la respuesta inmune cuando se exponen a mitógenos. Los estados de hiperglucemia provocan cambios en las células del sistema inmunitario que llevan al paciente diabético a un estado de inmunodeficiencia, con alta susceptibilidad a infecciones. La quimiotaxis y el poder bactericida de los linfocitos también están muy disminuidos en los diabéticos. Las funciones inmunitarias celulares están también deprimidas, al igual que la respuesta

de los linfocitos T y la activación monocítica secundaria a una agresión. En general, se acepta que existe reducción en el número de linfocitos CD4, disminución de la actividad de las células citotóxicas (*natural killers*), deficiencias de subtipos de IgG y alteración en la función del complemento, especialmente C3, lo que interfiere con el reconocimiento y la respuesta a microorganismos patógenos. La respuesta humoral se encuentra conservada, con buena producción de anticuerpos. Por último, la uremia, que frecuentemente requiere hemodiálisis o diálisis peritoneal, conduce a defectos en el sistema inmunitario, lo cual predispone a los pacientes a adquirir infecciones serias. Generalmente, son pacientes que comienzan con sepsis secundarias a invasiones cutáneas por catéteres periféricos o infecciones respiratorias. Hay disminución en la quimiotaxis, fagocitosis, muerte celular y producción de radicales de oxígeno, lo que desencadena un estado de inmunodeficiencia. El mecanismo molecular de estos procesos no es claro. Se describe que el aumento intracelular de calcio que se observa en los estadios avanzados de insuficiencia renal altera la fagocitosis, aumentando así el riesgo de infecciones. En estos pacientes, también se observa linfopenia y respuesta linfoproliferativa disminuida, si bien la mayoría presenta respuesta adecuada a las vacunas. Sin embargo, depende del estado de inmunosupresión farmacológica que tenga el paciente.

En pacientes críticos, suele recurrirse al uso de escalas para cuantificar la gravedad de los procesos mórbidos. Entre estos sistemas, sobresalen la Evaluación Secuencial de Insuficiencia Orgánica y el Índice de Gravedad y Daño (SOFA e ISS, respectivamente, por sus siglas en inglés). ¿Existe correlación entre estas escalas y los niveles de citoquinas proinflamatorias?

Los niveles altos de procalcitonina (PCT) se relacionan con una mayor frecuencia de sepsis; las concentraciones iniciales de PCT y proteína C-reactiva (PCR) no correlacionan con la gravedad de la disfunción de órganos, medida como valores máximos de puntuación SOFA. Sin embargo, los niveles de PCT medidos diariamente sólo se asocian débilmente con el puntaje SOFA correspondiente. Del mismo modo, los valores iniciales de PCT no se relacionan con la puntuación APACHE II, medida 1 día después de haber sucedido el trauma. Por otra parte, en

toda circulación extracorpórea (CEC) aumentan los niveles de interleuquina (IL) 6, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). A mayor tiempo de CEC, estos aumentos son más significativos y se asocian con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)/insuficiencia orgánica múltiple (IOM). La descontaminación selectiva del intestino previa a la cirugía con CEC ha demostrado ser efectiva en la disminución de la endotoxemia y de los niveles de TNF-alfa e IL-6. El trauma desencadena una cascada compleja de eventos postraumáticos que son importantes cuando predicen el resultado en los primeros días después del trauma. Los mediadores desempeñan un papel importante en la aparición de SRIS, disfunción orgánica múltiple (DOM) e IOM, las dos últimas asociadas con alta mortalidad. En pacientes con lesiones críticas que reciben reanimación temprana, se manifiesta SRIS no infeccioso. Un trauma grave puede provocar SRIS grave, aunque el SRIS leve puede ser útil y ayudar en la recuperación del paciente. Los objetivos del tratamiento deben apuntar hacia la modulación de SRIS temprano. El nivel plasmático de IL-6 podría ser el marcador de la actividad de la cascada de citoquinas y podría mostrar la gravedad de la lesión. En pacientes con síndrome de sepsis oscura, los niveles plasmáticos de IL-6 correlacionan bien con la aparición posterior de sepsis y mortalidad consecutiva. Las experiencias *in vitro* demuestran que los monocitos humanos producen IL-10 después de la estimulación con lipopolisacáridos, en forma más tardía en comparación con la producción de TNF-alfa, IL-1, IL-6 o IL-8. Los niveles plasmáticos de IL-10 se incrementan significativamente en pacientes con lesiones críticas, especialmente con sepsis, lo que sugiere que esta citoquina sería un importante mediador de inflamación. La infección se identifica como la esencia de la causa principal de DOM en pacientes con lesiones críticas.

Por favor, describa en forma sinóptica los métodos del estudio efectuado en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza.

Se incluyó una cohorte de 15 pacientes con DBT2 e infección grave de tejidos blandos, mayores de 18 años, de uno y otro sexo, hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional La Raza, así como 20 pacientes con DBT2 sin infección de tejidos blandos, a manera de grupo control. Después de ser aceptado el protocolo por el Comité Local de Investigación y Ética del hospital y previo consentimiento informado del paciente o familiares, se procedió a la evaluación con la escala APACHE II y a la toma de muestras de sangre periférica, al ingreso y una semana después. La cuantificación de citoquinas se realizó por la técnica ELISA (Quantikine®, R and D Systems Inc., Cat No DTA50, IIS600B y IIS100B, para TNF-alfa, IL-6 e IL-10), como se describió previamente (Hernández-Cid de León S, González-Velázquez F, Fuentes-Allen J, González-Bonilla C, García-Elorriaga G. Citoquinas proinflamatorias en la infección de tejidos blandos de pacientes diabéticos. Rev Med IMSS 2004;42(3):227-233). Los datos se analizaron con la correlación de Spearman, con el programa SPSS versión 10.

¿Qué diferencias se reconocieron entre los niveles de citoquinas a lo largo de la hospitalización?

Se ofreció una visión parcial del comportamiento de las citoquinas proinflamatorias del sistema inmunitario de los pacientes con DBT2 en una fase aguda de la infección, y se comprobó elevación significativa de los niveles de

citoquinas proinflamatorias como IL-6 y TNF-alfa, similar a la indicada por algunos autores. Asimismo, en la segunda toma de muestra se verificó un descenso de los niveles de glucosa, lo que refleja el control durante la estancia hospitalaria. En la unidad de cuidados intensivos, el tratamiento consistió en insulina subcutánea o insulina intravenosa, si fue necesario. La infusión de insulina para restaurar la euglucemia en estos pacientes resultó en una reducción importante de los índices inflamatorios, tales como moléculas de adhesión, óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) hepática y metabolitos plasmáticos de óxido nítrico.

En el análisis de correlación de los parámetros de laboratorio, ¿fue posible comprobar asociaciones entre estas citoquinas y variables como la glucemia y los puntajes APACHE-II, entre otras?

Los niveles de glucosa de los pacientes al ingreso (435.3 ± 117.4 g/dl) tuvieron una asociación estadísticamente significativa (0.005) con los de IL-6. En los pacientes que fallecieron también existió correlación entre los valores de IL-6 y los de glucosa (548.8 ± 124.85 g/dl), medidos a su ingreso, con significación estadística de 0.037. En todos los pacientes y en los que fallecieron, la correlación entre la puntuación APACHE II y la glucemia al ingreso también fue significativa (0.017 y 0.027, respectivamente). Asimismo, hubo buena correlación al inicio entre los niveles de IL-6 y el puntaje APACHE II, con alta significación (0.001 y 0.002, en orden respectivo).

De acuerdo con su experiencia, ¿se dispone de estudios similares efectuados en México u otras naciones de Iberoamérica?

Hasta donde tengo noticia, únicamente existe un estudio similar efectuado en Cuba (Rodríguez-Navarro D, Rodríguez-Acosta M, Alfonso-Alfonso LE, Quintana-Ruiz M, Catellanos-Puerto E, Garcés-Suárez Y. Alteraciones de la proteína C reactiva en los lesionados y su correlación con el TRISS. Rev Cub Med Mil 2012;41(1):38-47), en el que se evaluó el ISS como predictor del estado de la PCR y como parte de la respuesta inmune al trauma. Se concluyó que las alteraciones inmunitarias, y entre ellas las relacionadas con la proteína de fase aguda PCR, aumentan en la medida en que disminuye la probabilidad de supervivencia; esto reafirma el valor predictor del ISS en la valoración integral de los lesionados.

¿Cree posible extrapolar los resultados a otros grupos poblacionales de pacientes con infecciones de tejidos blandos?

En teoría, es posible hacer la extrapolación, pero como en cualquier entorno biológico es necesario realizar la comprobación experimental en otros tipos de inmunosupresión y en lo que respecta a la infección de tejidos blandos, la gravedad y la profundidad de la lesión (estructuras involucradas, existencia o no de necrosis y grado de compromiso sistémico).

En función de los resultados obtenidos, ¿puede proponerse la determinación sistemática o la incorporación a las escalas de gravedad de las mediciones de IL-6 en estos enfermos?

Definitivamente sería recomendable hacer la determinación sistemática de IL-6, desde luego, si fuera posible, así como su incorporación a las escalas clínicas de gravedad en este tipo de pacientes, ya que es muy probable que esta citoquina constituya un marcador de mala evolución.

A modo de conclusión, ¿cuáles son sus recomendaciones para la práctica clínica?

Concluimos que, si bien la determinación de IL-6 es de utilidad, no es una prueba de rutina en el laboratorio clínico, de-

bido a que es muy laboriosa y su costo elevado. En la práctica sería posible evaluar a los pacientes con las escalas de gravedad y glucemia; sin embargo, en la infección de tejidos blandos, los valores de IL-6 e IL-10 fueron altamente significativos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siicsalud.com

Lista de abreviaturas y siglas

DBT2, diabetes tipo 2; SOFA, (en inglés) evaluación secuencial de insuficiencia Orgánica; ISS, (en inglés) índice de gravedad y daño; PCT, procalcitonina; PCR, proteína C-reactiva; CEC, circulación extracorpórea; IL, interleuquina; TNF-alfa, (en inglés) factor de necrosis tumoral alfa; SRIS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; IOM, insuficiencia orgánica múltiple; DOM, disfunción orgánica múltiple; iNOS, (en inglés) óxido nítrico sintasa inducible.

Cómo citar este artículo

García-Elorriaga G. Relación entre las citoquinas y la gravedad y mortalidad de las infecciones de tejidos blandos en pacientes diabéticos. *Salud i Ciencia* 20(5): 526-8, May 2014.

How to cite this article

García-Elorriaga G. The relation between cytokines and severity and mortality in diabetic patients with soft tissue infections. *Salud i Ciencia* 20(5): 526-8, May 2014.



Use el Código Respuesta Rápida para acceder a siicsalud

El Código de Respuesta Rápida (CRR) permite enviar o copiar la revista completa o el artículo, caso clínico o entrevista de su elección.

Proceda de la siguiente manera:

- Enfoque la cámara de su teléfono móvil del tipo *Smartphone* (u otro dispositivo de mano con cámara y GPRS) al Código Respuesta Rápida (CRR) impreso en los informes, obtenga una foto de él o simplemente aguarde unos segundos.
 - El sistema lo llevará automáticamente a la página del artículo en www.siicsalud.com.
 - El CRR de Salud(i)Ciencia también puede ser leído, con un resultado similar, por las cámaras de su computadora portátil o la PC de escritorio.
 - Para facilitar el desempeño de su equipo utilice los programas gratuitos de lectura del CRR (**QR-code**, de acuerdo con las siglas del nombre en inglés) en <http://tinyurl.com/yzlh2tc>.
- Para conocer otras aplicaciones sin cargo consulte <http://tinyurl.com/2bw7fn3> o <http://tinyurl.com/3ysr3me>.