

¹Guadalupe García-Elorriaga, ²Miguel Padilla-Reyes,
³Francisco Cruz-Olivo, ⁴José Luis Fuentes-Allen,
⁵Guillermo del Rey-Pineda, ¹César González-Bonilla

¹Unidad de Investigación en Inmunología e Infectología,
Hospital de Infectología

²Laboratorio Clínico, Hospital General

³Medicina Interna de Pediatría, Hospital General

⁴Servicio de Adultos, Hospital de Infectología

⁵Departamento de Infectología, Hospital Infantil de México
"Federico Gómez", Distrito Federal, México

Autores 1 a 4, Centro Médico Nacional La Raza,
Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Citocinas, diabetes e infección de tejidos blandos

Su relación con la severidad y mortalidad

Comunicación con: Guadalupe García-Elorriaga
Tel. (55) 5724 5900, extensión 24321. Fax: (55) 5353 0989
Correo electrónico: gelorriaga@webtelmex.net.mx

Resumen

Objetivo: determinar la relación entre IL6, IL10 y TNF α e índice Apache en una cohorte de pacientes con diabetes tipo 2 e infección grave de tejidos blandos, con factores de severidad y mortalidad.

Métodos: estudio transversal comparativo en el que se incluyeron 15 pacientes hospitalizados con diabetes tipo 2 e infección de tejidos blandos. Se integró un grupo control de 20 pacientes ambulatorios con diabetes tipo 2 sin infección de tejidos blandos. Se midió Apache, glucemia e IL6, IL10 y TNF α .

Resultados: en todos los pacientes se presentó correlación al inicio, tanto entre glucosa e IL6 ($r = 0.67$, IC 95 % = 0.24-0.88), como entre glucemia y Apache ($r = 0.59$, IC 95 % = 0.11-0.83).

Conclusiones: en infección de tejidos blandos, los valores de IL6 e IL10 fueron altamente significativos. Aunque la determinación de IL6 es de suma utilidad, no es una prueba de rutina en el laboratorio clínico y su costo es elevado; en la práctica sería posible evaluar a los pacientes con la puntuación de Apache y glucemia.

Palabras clave

citocinas
diabetes mellitus tipo 2
glucosa en la sangre
Apache
infecciones de los tejidos blandos

Summary

Objective: to determine the relation between IL6, IL10 and TNF α serum levels in a cohort of patients with type 2 diabetes (T2D) and severe soft tissue infections (STI), with severity and mortality factors.

Methods: a comparative and transversal study, with 15 adult patients, any gender, with T2D and STI were done. A T2D control group of 20 patients without STI was included. Apache II Score, glycemia and by ELISA, IL6, IL10 and TNF α , were determined.

Results: in all patients, it was a correlation at beginning between glycemia and IL6 ($r = 0.67$, IC 95 % 0.24 a 0.88), as soon as glycemia and Apache II, ($r = 0.59$, IC 95 % 0.11 a 0.83).

Conclusions: although IL6 was very usefulness, it is not a routine test in clinical laboratory and it is expensive, but in medical practice, it could be possible to evaluate these patients with Apache II Score and glycemia. However, in STI, the values of IL6 and IL10 were highly significant. It is likely that IL6 is a marker of poor outcome.

Key words

cytokines
diabetes mellitus type 2
blood glucose
Apache
soft tissue infections

México ocupa el noveno lugar mundial en incidencia de diabetes tipo 2, pero de seguir la tendencia actual se ubicará en el séptimo con 12 millones de enfermos en 2025.¹ En estudios realizados en la ciudad de México se encontró una prevalencia de 13 % en personas de 35 a 64 años de edad.²

Una de las complicaciones más importantes de la diabetes tipo 2 es la infección, que puede terminar en amputaciones y pérdida de miembros, choque séptico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y falla orgánica múltiple.³⁻⁶

En patógenos bacterianos, la fisiopatología se inicia por los componentes de la membrana externa o por endotoxinas en bacterias Gram negativas, y en bacterias Gram positivas por exotoxinas, capaces de unirse por intermedio de una proteína transportadora al receptor CD14 en la superficie de los monocitos, activándolos.³ Como resultado de esta activación, los monocitos secretan mediadores proinflamatorios como TNF α , IL1, IL6.^{3,7-9}

El TNF α y la IL6 son dos citocinas por lo general producidas por macrófagos activados en situaciones de estrés como

infecciones. Éstas inducen efectos proinflamatorios como fiebre, neutrofilia y el incremento en la producción de proteínas de fase aguda.¹⁰⁻¹³ Se ha reportado que la leptina sérica se incrementa en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y en sepsis y está fuertemente relacionada con niveles circulantes de IL6 y TNF.¹⁴

Algunos autores han utilizado otros índices en pacientes enfermos críticamente, como la Evaluación de Falla Orgánica Secuencial (SOFA)¹⁵ y el Índice de Severidad y Daño (ISS).¹⁶ Así mismo, existen estudios donde se relaciona la severidad de un padecimiento, valorada con la escala Apache II, y los niveles de citocinas proinflamatorias (TNF α e IL6), pero esta relación se ha visto principalmente en sepsis.^{3,10,17}

Debido a que no hay estudios que relacionen diabetes tipo 2 y Apache II, y dado que el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza tiene alta prevalencia de pacientes con infecciones de tejidos blandos, se planteó correlacionar en una cohorte los niveles de citocinas y los hallazgos clínicos con la escala Apache II.

Métodos

Se incluyó una cohorte de 15 pacientes con diabetes tipo 2 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 diabetes tipo 2 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, así como a la toma de muestra de sangre periférica, al ingreso y una semana después.

La cuantificación de citocinas se realizó por Elisa (Quantikine®, R and D Systems Inc., Cat No DTA50, IIS600B y IIS100B, para TNF α , IL6 e IL10), como se describió previamente.¹⁸

Con el software SPSS versión 10 se utilizó la correlación de Spearman.

Resultados

Se estudiaron 15 pacientes con diabetes tipo 2, de los cuales cinco (33 %) pertenecieron al sexo femenino y 10 (67 %) al masculino, con un promedio de edad de 59.13 \pm 12.23 años, con infección severa de tejidos blandos (cuadro I); el promedio de índice de masa corporal fue de 30.21 \pm 3.91; el tiempo promedio de la evolución de la diabetes tipo 2 de 11.26 \pm 6.53 años; y el promedio de los días de estancia intrahospitalaria (DEIH) de 23.8 días. Hubo cinco defunciones (33 %) y 10 pacientes (67 %) sobrevivieron (cuadro II).

Se tomaron muestras sanguíneas, una al ingreso o dentro de las primeras 24 horas a su arribo al hospital y otra a la semana de su estancia intrahospitalaria para la cuantificación de citocinas (TNF α , IL6, IL10), así mismo se aplicó la escala Apache II.

Cuadro I | Edad, sexo y tipo de infección de tejidos blandos en pacientes con diabetes tipo 2

Paciente	Edad (años)	Sexo	Infección
1	50	F	Absceso submandibular
2	56	F	Síndrome de Fournier + absceso perianal
3	86	M	Absceso submandibular
4	49	M	Absceso submandibular + cuello
5	50	M	Absceso pared abdominal
6	71	M	Síndrome de Fournier
7	46	M	Miembro pélvico derecho + artritis séptica
8	50	M	Síndrome Fournier + fístula vesicocutánea
9	45	M	Absceso submandibular + mediastinitis
			Síndrome Fournier + fascitis necrotizante perineo
10	77	F	Absceso pared abdominal
11	69	F	Absceso nasogeniano + celulitis hemicara
12	66	M	Absceso pared abdominal
13	68	F	Absceso submandibular + cuello
14	51	M	Absceso submandibular + cuello
15	53	M	Absceso pared abdominal + síndrome de Fournier

F = femenino, M = masculino

Cuadro II | Tiempo de evolución, índice de masa corporal y estancia intrahospitalaria en pacientes con diabetes tipo 2 e infección de tejidos blandos

Paciente	Evolución diabetes tipo 2 (años)	IMC	DEIH	Desenlace
1	16	25.97	14	Mejoría
2	10	28.11	45	Mejoría
3	1	25.82	35	Mejoría
4	7	30.79	30	Mejoría
5	10	29.77	32	Mejoría
6	20	30.14	80	Mejoría
7	10	30.43	40	Mejoría
8	12	27.36	25	Mejoría
9	1	24.22	38	Mejoría
10	1	36.88	28	Mejoría
11	10	37.50	4	Defunción
12	20	33.20	4	Defunción
13	20	35.85	3	Defunción
14	18	29.12	5	Defunción
15	13	28.07	3	Defunción

IMC = índice de masa corporal, DEIH = días de estancia intrahospitalaria

En el cuadro III se muestran los niveles séricos de TNF α , IL6 e IL10 en la primera y segunda ocasión, así como los valores promedio de glucosa sérica y escala Apache II, en su primera y segunda determinación; y en el cuadro IV, los resultados obtenidos en el grupo de estudio y en el grupo control para las diferentes citocinas evaluadas.

En el cuadro V se muestran los valores de IL6 en los pacientes sobrevivientes y en los que fallecieron.

Los niveles de glucosa de los pacientes al ingreso (435.3 ± 117.4 g/dL) correlacionaron con los de IL6, con significación estadística (0.005). En los pacientes que fallecieron también existió correlación entre IL6 y los niveles de glucosa (548.8 ± 124.85 g/dL), medidos a su ingreso, con significación estadística de 0.037.

Cuadro III | Niveles de citocinas, glucemia y puntuación Apache II en pacientes con diabetes tipo 2 e infección de tejidos blandos

	Medición basal		Medición a 7 días	
	Media	DE	Media	DE
TNF α (pg/mL)	33.21	10.80	17.82	9.32
IL6 (pg/mL)	276.43	132.20	71.75	58.99
IL10 (pg/mL)	23.81	12.03	8.89	2.29
Glucosa (g/dL)	435.30	121.55	167.00	73.30
Apache II	30.70	8.45	10.80	4.89

DE = desviación estándar

En todos los pacientes y en los que fallecieron, la correlación entre la puntuación de Apache II y glucemia al ingreso también presentó significación, de 0.017 y 0.027, respectivamente. Así mismo, se presentó buena correlación al inicio entre IL6 y la puntuación de Apache II, con alta significación de 0.001 y de 0.002, respectivamente (cuadro VI).

Al correlacionar la puntuación inicial de Apache II con IL10 en todos los pacientes y los fallecidos se obtuvo $p = 0.407$ y $p = 0.285$, respectivamente. La correlación con TNF α se realizó solo en los supervivientes, con una $p = 0.435$ para valores iniciales y $p = 0.039$ (significación estadística), para valores subsecuentes.

Los pacientes del grupo control acudieron a consulta por otras patologías o por control metabólico; en ellos el tiempo de evolución de la diabetes tipo 2 fue de 8.2 ± 2.99 años, el TNF α de 24.29 ± 10.3 pg/mL, la IL6 de 8.74 ± 2.3 pg/mL, la IL10 de 8.83 ± 2.02 pg/mL y la glucosa de 133.4 ± 38.07 mg/dL.

Discusión

La diabetes tipo 2 es un problema de salud pública creciente que afecta cada vez más a la población mexicana, la cual ha modificado su estilo de vida hacia el sedentarismo y la dieta inadecuada. La insensibilidad tisular a la insulina se observa en la mayoría de los pacientes tipo 2 y se ha atribuido a factores genéticos, vida sedentaria y obesidad abdominal-visceral, principalmente. En el presente estudio, todos los pacientes con infecciones graves de tejidos blandos fueron obesos o con sobrepeso. Se encontró correlación

Cuadro IV Niveles de citocinas en pacientes con diabetes tipo 2

	Grupo de estudio (media)	Grupo control (media)	<i>p</i>
IL6 (pg/mL)	276.43	08.74	0.001
IL10 (pg/mL)	023.81	08.83	0.001
TNF α (pg/mL)	033.21	24.29	0.005

Estudio = infección de tejido blandos

Control = sin infección de tejidos blandos

Cuadro V Niveles de IL6 en pacientes con diabetes tipo 2 e infección de tejidos blandos

Pacientes	Media	DE	<i>p</i>
Supervivientes	181.18 pg/mL	110.40	0.005
Fallecidos	405.00 pg/mL	160.43	

DE = desviación estándar

Cuadro VI Coeficientes rho de Spearman de las variables en pacientes con diabetes tipo 2 e infección de tejidos blandos

	Coeficiente de correlación	IC 95 %
Glucemia/IL6	0.67	0.24-0.88
Glucemia/Apache	0.59	0.11-0.83
IL6/Apache II	0.62	0.16-0.81

IC = intervalo de confianza

estadísticamente significativa entre los niveles de glucosa sérica e IL6, mayor en quienes fallecieron. Fue también importante y significativa la correlación inicial entre la puntuación de Apache II con IL6 y con glucosa sérica. Al comparar los grupos de pacientes, la diferencia entre el grupo de estudio y el control resultó con alta significación para IL6 e IL10; es muy probable que IL10 se esté comportando como citocina proinflamatoria. Los valores de IL6 fueron significativamente más elevados en los pacientes que fallecieron, lo que tal vez podría predecir la mala evolución, aunque el tamaño de muestra no lo permite.

Se observó que los pacientes con diabetes tipo 2 e infección grave de tejidos blandos tuvieron cifras mayores de glucemia y durante su estancia intrahospitalaria cursaron con control difícil de la misma.

La literatura ha relacionado la elevación de IL6 con mayor riesgo de severidad y mortalidad en los pacientes con sepsis.^{19,20} En el presente estudio se encontraron niveles aumentados de IL6, sobre todo en los pacientes que fallecieron. En cuanto a la IL10 no hubo una relación significativa, contrario a lo señalado por algunos autores.²⁰

El presente estudio ofrece una visión parcial del comportamiento de las citocinas proinflamatorias del sistema inmunológico de los pacientes con diabetes tipo 2 en una fase aguda de la infección, y se comprobó elevación significativa de citocinas proinflamatorias como IL6 y TNF α , similar a la indicada por algunos autores.²¹⁻²³

Por otro lado, en la segunda toma de muestra descendieron los niveles de glucosa, que refleja el control durante la estancia hospitalaria. En la unidad de cuidados intensivos, el tratamiento consiste en insulina subcutánea o insulina intravenosa, si es necesario. La infusión de insulina para restaurar la euglucemia en estos pacientes resulta en reducción importante de los índices inflamatorios, tales como moléculas de adhesión, iNOS (óxido nítrico sintasa inducible) hepático y metabolitos plasmáticos de óxido nítrico.^{24,25}

Este trabajo tiene la limitante del reducido tamaño de la muestra, pero la prevalencia de infecciones de tejidos blandos en diabetes tipo 2 en el hospital es de 79 %.

Concluimos que si bien la determinación de IL6 es de utilidad, no es una prueba de rutina en el laboratorio clínico y su costo es elevado. En la práctica sería posible evaluar a los pacientes con Apache II y glucemia, sin embargo, en infección de tejidos blandos, los valores de IL6 e IL10 fueron altamente significativos. Es probable que IL6 constituya un marcador de mala evolución.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por la Unidad de Investigación en Inmunología e Infectología, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México.

Referencias

1. Secretaría de Programación y Presupuesto. Proyecciones de población de México de las entidades federativas: 1980-2010. México: Secretaría de Programación y Presupuesto; 1990. p. 56-69.
2. González-Villapando C. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 en México. *Med Int Mex* 1998;14:S5-S7.
3. Carrilo-Esper R, Núñez-Monroy FN. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: nuevos conceptos. *Gac Med Mex* 2001;137(2):127-134.
4. Crook M. Type 2 diabetes mellitus: a disease of the innate immune system? An update. *Diabetes Med* 2004;21(3):203-207.
5. Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM. Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(12):2161-2177.

6. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care: 7-8 April 1999, Boston, Massachusetts. *Diabetes Care* 1999;22(8):1354-1360.
7. Debes JM, Kampneijer R, van der Linder MP, Buurman WA, et al. Plasma tumor necrosis factor and mortality in critically ill septic patients. *Crit Care Med* 1998;17(6):489-494.
8. Kerr R, Stirling D, Ludlam CA. Interleukin 6 and haemostasis. *Br J Hematol* 2001;115(1):3-12.
9. Stenger S, Rölinghoff M. Role of cytokines in the innate immune response to intracellular pathogens. *Ann Rheum Dis* 2001;60(Suppl 3):iii43-46. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1766676/pdf/v060piii43.pdf>
10. 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):361-365.
11. Barbara JA, Van Ostade X, López A. Tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha): the good, the bad and potentially very effective. *Immunol Cell Biol* 1996;74(5):434-443.
12. Nijsten MW, de Groot ER, ten Duis HJ, Klasen HJ, Hack CE, Aarden LA. Serum levels of interleukin-6 and acute phase responses. *Lancet* 1987;2(8564):921.
13. Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, De Groote D, Franchumont P, et al. Citokine serum level during severe sepsis trauma. IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg* 1992;215(4):356-362. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1242452/pdf/annsurg00086-0080.pdf>
14. Yousef AA, Amr YM, Suliman GA. The diagnostic value of serum leptin monitoring and its correlation with tumor necrosis factor-a in critically ill patients: a prospective observational study. *Critical Care* 2010;14(2):R33. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2887140/pdf/cc8911.pdf>
15. Chase JG, Pretty CG, Pfeifer L, Shaw GM, Preiser JC, Le Compte AJ. Organ failure and tight glycemic control in the SPRINT study. *Critical Care* 2010;14(4):R154. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2945138/pdf/cc9224.pdf>
16. Lausević Z, Vuković G, Stojimirović B, Trbojević Stanković J, Resanović V, Lausević M. Kinetics of C-reactive protein, interleukin-6 and -10, and phospholipase A2-II in severely traumatized septic patients. *Vojnosanit Pregl* 2010;67(11):893-897.
17. Moscovitz H, Shofer F, Mignott H, Berhman A, Kilpatrick L. Plasma cytokine determinations in emergency department as a predictor of bacteremia and infectious disease severity. *Crit Care Med* 1994;22(7):1102-1108.
18. Hernández-Cid de León S, González-Velázquez F, Fuentes-Allen J, González-Bonilla C, García-Elorriaga G. Citocinas proinflamatorias en la infección de tejidos blandos de pacientes diabéticos. *Rev Med IMSS* 2004;42(3):227-233.
19. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993;103(2):565-575.
20. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro-versus antiinflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 2000;181(1):176-180.
21. Hancu N, Netea MG, Baciuc I. High glucose concentrations increase the tumor necrosis factor alpha production capacity by human peripheral blood mononuclear cells. *Rom J Physiol* 1998;35(3-4):325-330.
22. Hovens MM, Snoep JD, Groeneveld Y, Frölich M, Tamsma JT, Huisman MV. Effects of aspirin on serum C-reactive protein and interleukin-6 levels in patients with type 2 diabetes without cardiovascular disease: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(8):668-674.
23. Tsiotra PC, Tsigos C, Yfanti E, Anastasiou E, Vikentiou M, Psarra K, et al. Visfatin, TNF-alpha and IL-6 mRNA expression is increased in mononuclear cells from type 2 diabetic women. *Horm Metab Res* 2007;39(10):758-763.
24. Dandona P, Mohanty P, Chaudhuri A, Garg R, Aljada A. Insulin infusion in acute illness. *J Clin Invest* 2005;115(8):2069-2072.
25. Villamarín RI, Puentes FE. Terapia intensiva con insulina en el paciente con sepsis severa y choque séptico. *Arch Med* 2009;9(2):165-173.