

## Revista Médica del IMSS

Volumen  
Volume **42**

Número  
Number **3**

Mayo-Junio  
May-June **2004**

*Artículo:*

### Citocinas proinflamatorias en la infección de tejidos blandos de pacientes diabéticos

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Instituto Mexicano del Seguro Social

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in  
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



**Medigraphic.com**

# Citocinas proinflamatorias en la infección de tejidos blandos de pacientes diabéticos

Sandra Hernández  
Cid de León,<sup>1</sup>  
Felipe  
González Velázquez,<sup>2</sup>  
José Luis  
Fuentes Allen,<sup>3</sup>  
César R.  
González Bonilla,<sup>4</sup>  
Guadalupe  
de los Ángeles  
García Elorriaga<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Médico internista  
e infectóloga

<sup>2</sup>Maestro en Ciencias

<sup>3</sup>Médico internista

<sup>4</sup>Doctor en Ciencias

<sup>5</sup>Doctora en Ciencias

## RESUMEN

**Introducción:** la infección de tejidos blandos es una de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo 2; se caracteriza por alteraciones inmunológicas en la función de los leucocitos, como fagocitosis y quimiotaxis, y por alteraciones de los linfocitos que afectan la producción de citocinas, las cuales puede desempeñar un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad.

**Objetivo:** describir el comportamiento de TNF $\alpha$ , IL-6, IL-10 en pacientes con infección de tejidos blandos y diabetes mellitus tipo 2, atendidos en el Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Diseño:** transversal comparativo.

**Material y métodos:** se incluyeron pacientes de uno y otro sexo con diabetes mellitus tipo 2 e infección de tejidos blandos. La infección se clasificó en leve, moderada y grave. Por ELISA se determinaron niveles sanguíneos de TNF $\alpha$ , IL-6 e IL-10; los resultados se correlacionaron con la severidad de la infección y la mortalidad.

**Resultados:** se estudiaron 39 pacientes; seis con infección leve, nueve con moderada y 24 con grave; la evolución de la diabetes mellitus tipo 2 fue en promedio de 8.2 años. Los niveles de TNF $\alpha$  fueron 34.1  $\pm$  9.6 pg/mL; IL-6, 73.7  $\pm$  86 pg/mL; IL-10, 35.7  $\pm$  30.4 pg/mL; en los pacientes con infecciones graves: TNF $\alpha$ , 36.5 pg/mL; IL-6, 93.3 pg/mL; IL-10, 33.7 pg/mL; y en los pacientes que fallecieron: TNF $\alpha$ , 37.1 pg/mL ( $p$  = 0.05, OR = 2.5, IC 95 % = 0.6 a 10.5); IL-6, 99.6 pg/mL ( $p$  = 0.11, OR = 3.2, IC 95 % = 0.8 a 13); IL-10, 39.3 pg/mL ( $p$  = 0.73, OR = 0.97, IC 95 % = 0.21 a 4). **Conclusiones:** las infecciones graves de tejidos blandos se correlacionaron con niveles elevados de IL-6 estadísticamente significativos, así como con niveles elevados de TNF $\alpha$ .

## SUMMARY

**Introduction:** soft tissue infections are one of the chronic complications of type 2 diabetes mellitus, characterized by immunologic alterations, such as impaired phagocytosis and chemotaxis, and altered lymphocyte function with cytokine overproduction, which may play a role in the pathogenesis of the disease.

**Objective:** our objective was to describe TNF $\alpha$ , IL-6, and IL-10 serum levels in diabetic patients with soft tissue infections.

**Description:** our study was comparative and transversal.

**Site:** *Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, México.*

**Materials and methods:** patients with type 2 diabetes mellitus and soft tissue infections were included and classified as having mild, moderate, or severe soft tissue infections. TNF $\alpha$ , IL-6 and IL-10, were determined in serum samples by ELISA and their correlation with severity and mortality was analyzed.

**Results:** thirty nine patients were studied, six with mild, nine with moderate, and 24 with severe infections. Mean type 2 diabetes mellitus evolution time was 8.2 years. Cytokine serum levels were: TNF $\alpha$ , 34.1  $\pm$  9.6 pg/mL, IL-6, 73.7  $\pm$  86 pg/mL, and IL-10 35.7  $\pm$  30.4 pg/mL. In severe infections: TNF $\alpha$ , 36.5 pg/mL; IL-6, 93.3 pg/mL; IL-10, 33.7 pg/mL. In patients who died, TNF $\alpha$ , 37.1 pg/mL ( $p$  = 0.05, OR = 2.5, 95 % IC = 0.6 to 10.5); IL-6, 99.6 pg/mL ( $p$  = 0.11, OR = 3.2, 95 % CI = 0.8 to 13), and IL-10, 39.3 pg/mL ( $p$  = 0.73, OR = 0.97, 95 % CI = 0.21 to 4).

**Conclusions:** there was correlation between IL-6 levels and severity of soft tissue infections. Although not statistically significant, a TNF $\alpha$  increment was also observed.

Autores 1 y 3  
adscritos al Departamento  
de Infectología de Adultos

Autores 2, 4 y 5 adscritos  
a la Unidad  
de Investigación Médica  
en Inmunología e Infectología

Hospital de Infectología,  
Centro Médico Nacional  
La Raza,  
Instituto Mexicano  
del Seguro Social

Comunicación con:  
Sandra Hernández  
Cid de León.  
Tel.: 5724 5900,  
extensión 23972.

Dirección electrónica:  
uim-infeinmu@mail.cis.gob.mx

## Palabras clave

- ✓ infecciones de tejidos blandos
- ✓ diabetes mellitus 2
- ✓ citocinas
- ✓ factor de necrosis tumoral alfa

## Key words

- ✓ soft tissue infections
- ✓ type 2 diabetes mellitus
- ✓ cytokines
- ✓ tumor necrosis factor  $\alpha$

## Introducción

La Organización Mundial de la Salud calcula que existen 140 millones de pacientes diabéticos en el mundo, el doble de personas afectadas actualmente en comparación con 1994; también considera que habrá 220 millones de enfermos para el año 2010, cifra que se elevará a 300 millones en los próximos 25 años, y que los países en desarrollo serán los principales afectados.<sup>1</sup>

México ocupa el noveno lugar mundial en incidencia de diabetes mellitus; de seguir la tendencia actual, se ubicará en el séptimo sitio con 12 millones de enfermos en el año 2025. La prevalencia de diabetes mellitus en México es también de las más altas en el mundo y afecta a individuos en edad productiva (más de 50 % de los pacientes registrados en la Secretaría de Salud tiene entre 35 y 60 años de edad).<sup>2</sup> En un estudio sobre diabetes en la Ciudad de México se encontró una prevalencia de aproximadamente 13 % en personas de 35 a 64 años de edad.<sup>3</sup> En el Instituto Mexicano del Seguro Social, la diabetes mellitus es una de las principales causas de consulta externa y desde hace varias décadas ocupa los primeros lugares en las estadísticas de mortalidad general,<sup>2,4</sup> con una tendencia ascendente en los últimos 20 años, especialmente en los estados del norte de la república.<sup>5</sup>

A pesar de los progresos en la detección temprana y el tratamiento oportuno de la diabetes mellitus tipo 2, muchos pacientes continúan desarrollando serias complicaciones crónicas y agudas relacionadas con la enfermedad, como las infecciones de tejidos blandos. En el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza, durante el año 2002 se registraron 183 procesos infecciosos en tejidos blandos, de éstos 79 % correspondieron a pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Dentro de los procesos infecciosos más comunes destacan en primer lugar la celulitis y fascitis necrosante; en segundo lugar, los abscesos de origen dentario. De los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y procesos infecciosos en tejidos blandos, 25 % falleció por complicaciones asociadas a la infección y a la diabetes.

La diabetes mellitus se caracteriza por la activación continua y crónica de diversas células del sistema inmunológico innato, principalmente monocitos macrófagos y neutrófilos, que con-

duce a la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de citocinas proinflamatorias. De hecho, estas citocinas pueden estar elevadas incluso antes de la manifestación clínica de la diabetes. En un estudio prospectivo se encontró que las cantidades elevadas de IL-6 y proteína C reactiva circulantes son factores de riesgo para el desarrollo de diabetes.<sup>6</sup>

En la diabetes se presenta una acumulación acelerada de productos de glicación avanzada (AGE) que está muy relacionada con la hiperglucemia sostenida por la resistencia periférica a la insulina, y se incrementa cuando se ingieren grasas y proteínas que llevan a lipoperoxidación.<sup>7</sup> La producción de AGE incrementa el estallido respiratorio —el cual requiere de NADPH oxidasa, de ácido araquidónico y de cPLA2— y lleva a la producción de ROS.<sup>8</sup> Diversos aspectos de la inmunidad están alterados en pacientes con diabetes mellitus: la función de leucocitos polimorfonucleares y linfocitos está deprimida, en especial cuando presentan acidosis; la adherencia de leucocitos, quimiotaxis, fagocitosis y el sistema antioxidante con actividad bactericida se encuentran alterados; los datos clínicos de la actividad humoral son limitados.<sup>9</sup> En las infecciones bacterianas existe activación de macrófagos que producen citocinas como TNF $\alpha$  e IL-1 beta, las cuales a su vez, desencadenan la producción de otras citocinas: IL-2, IL-3, IL-4, IL-6 e IL-10. Por otro lado, la hiperglucemia induce acumulación de AGE, ROS y de mediadores de inflamación, como la estimulación de IL-6 y TNF $\alpha$ . La IL-6 es una citocina proinflamatoria cuya producción excesiva se ha relacionado con mayor severidad de enfermedades infecciosas y con mayor mortalidad.<sup>10,11</sup> La IL-10 junto con IL-12 son citocinas secretadas por macrófagos en respuesta a productos bacterianos; la IL-12 activa la citotoxicidad y la secreción de IFN  $\gamma$  (interferón) por células T y por células NK (células asesinas naturales), mientras que la IL-10 inhibe dichas funciones.<sup>12</sup>

Dada la participación de citocinas proinflamatorias en casos como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, así como sepsis y otras enfermedades infecciosas, nuestro objetivo fue describir la participación de estas citocinas en pacientes diabéticos con infección de tejidos blandos.

## Material y métodos

Se incluyeron 39 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y con algún tipo de infección de tejidos blandos de diferentes grados de severidad, mayores de 18 años de edad, de uno y otro sexo, atendidos en el Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional La Raza, entre mayo y septiembre del 2002. Para realizar las mediciones a todos ellos se estudiaron variables como edad, tiempo de evolución de la diabetes, cuenta leucocitaria y glucemia al ingreso. No se incluyeron pacientes con algún tipo de coinfección como neumonía, infección de vías urinarias, tuberculosis, infección por el virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis A, B o C. Fueron eliminados los pacientes en quienes la muestra sanguínea fue insuficiente. El protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética y los pacientes firmaron una carta de consentimiento informado.

La infección de tejidos blandos se definió como el grado de afección de piel, tejido celular subcutáneo, fascia muscular, músculo o hueso, de etiología endógena o exógena por un microorganismo patógeno. En la infección endógena no existe evidencia clara de una lesión previa, y en la exógena se identifica la lesión externa que permitió la penetración de bacterias y el origen de la infección. La escala para definir la severidad de las infecciones se basó en una clasificación para pie diabético, fundamentalmente en infección leve, moderada o grave, cuando se reunieron dos o más de los criterios mencionados para cada categoría.<sup>13</sup>

- *Leve*: ausencia o presencia de celulitis con salida mínima de material purulento, ulceración superficial sin osteomielitis.
- *Moderada*: necrosis de piel y tejido celular subcutáneo leve, salida de material purulento moderado y celulitis.
- *Grave*: ulceración profunda de tejidos, salida de material purulento abundante, celulitis, necrosis marcada o gangrena, con o sin osteomielitis y bacteriemia.

Identificados los pacientes, las concentraciones séricas de TNF $\alpha$ , IL-6 e IL-10 fueron determinadas por el método de ELISA de acuerdo a las recomendaciones del fabricante (Quantikine, R&D Systems Inc. Cat. No DTA50, HS600B y HS100B, respectivamente). Se realizó la toma de una muestra sanguínea durante el ingreso al hospital o en las primeras 24 horas; fue recolectada en tubos secos, sin anticoagulante y estériles. Se separó el suero en alícuotas que se mantuvieron a -10 °C hasta su uso. Todas las muestras se descongelaron y se determinaron las concentraciones séricas de citocinas en un solo experimento. La técnica consiste en un inmunoensayo enzimático cuantitativo de captura tipo sandwich, donde las placas de microtitulación de 96 pozos se encuentran sensibilizadas con un anticuerpo monoclonal específico para cada una de las citocinas. Se aplicaron 100  $\mu$ l de los estándares y las muestras de suero por duplicado en los pozos y se incubaron por 1.5 horas a 37 °C. Como segundo anticuerpo se agregó un suero policlonal anticitocina conjugado a peroxidasa (100  $\mu$ l/pozo) y se incubó 1.5 horas a 37 °C. Finalmente, se agrega

Sandra Hernández  
Cid de León et al.  
Citocinas proinflamatorias  
en DM2 e inflamación

**Cuadro I**  
**Infección de tejidos blandos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2**

Variable	Leve n = 6		Moderada n = 9		Grave n = 24		p
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Edad (años)	45.5	10.1	48.8	8.7	53.1	8.3	0.27
Años de evolución de la diabetes	9.2	7.5	3.3	5	9.8	9.2	0.05
Días de evolución de la infección	8.8	4.6	7.3	4.1	21.5	24.6	0.06
Cuenta leucocitaria (cel/ $\mu$ L)	12 050	134.8	12 300	92	15 612	149.3	0.27
Glucemia (mg/dL)	228.3	134.8	222	92	255.2	149.3	0.85
<i>n</i> = número <i>DE</i> = desviación estándar							

ron 100 µl de la solución de sustrato y se incubó durante 30 minutos para desarrollar color. El desarrollo de color se detuvo con una solución estabilizadora y se cuantificó por medio del lector de ELISA (EL x 808, Ultramicroplate Reader, BioTek Instruments, Inc., Winooski, Vermont USA) a 490 nm. Entre las incubaciones se realizaron lavados con PBS-Tween. Los valores normales para cada citocina indicados por el proveedor fueron 15.8 pg/mL para TNF $\alpha$ , 3.12 pg/mL para IL-6 y 7.8 pg/mL para IL-10.

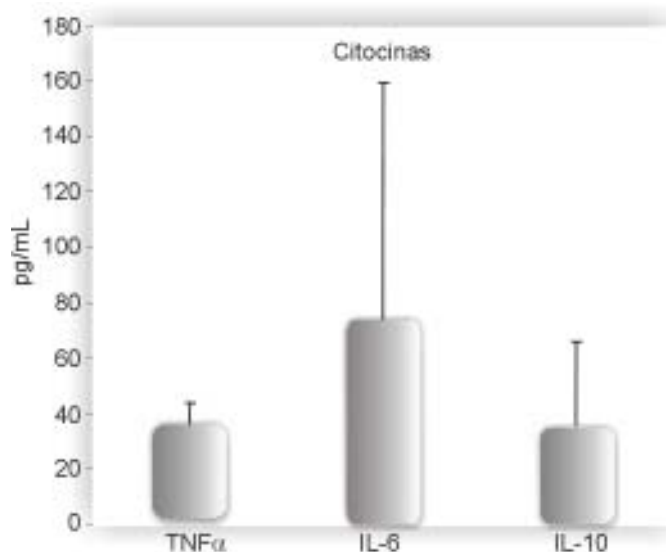


Figura 1. Concentración sérica de citocinas en 39 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e infección de tejidos blandos. Se determinó la concentración de citocinas en pacientes al momento de su ingreso

### Análisis estadístico

Para realizar el análisis estadístico se empleó el programa SPSS versión 11.0 para Windows. Se cuantificaron los datos de las variables estudiadas a través de medidas de tendencia central y análisis de varianza. Para medir la asociación de la severidad de la infección de tejidos blandos con la elevación de la concentración de citocinas se realizaron pruebas no paramétricas; y para grupos de tres o más se utilizó ANOVA. Se consideró significativa una  $p < 0.05$ . También se realizó el cálculo de la razón de momios

(OR) y se tomó un intervalo de confianza de 95 % para correlacionar mortalidad con parámetros clínicos y niveles de citocinas.

## Resultados

Se estudió un total de 39 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, 19 pacientes del sexo masculino y 20 del femenino, con un promedio de edad de  $50.9 \pm 9$  años y con algún tipo de infección de tejidos blandos. La infección de tejidos blandos se clasificó de acuerdo con el grado de severidad, encontrando un total de seis infecciones leves, nueve moderadas y 24 infecciones graves (cuadro I); el promedio del índice de masa corporal (peso en kilogramos/estatura en metros<sup>2</sup>) fue de  $28.2 \pm 6.1$ ; el tiempo promedio de evolución de la diabetes mellitus fue de 8.2 años; y el promedio de la evolución de la infección fue de 16.2 días. Hubo un total de 15 defunciones (38.5 %) y 24 pacientes sobrevivieron (61.5 %).

La edad de los pacientes con infecciones leves fue de  $45.5 \pm 10.1$  años, en tanto que en las infecciones moderadas fue de  $48.8 \pm 8.7$  años y en las infecciones graves de  $53.1 \pm 8.3$  años ( $p = 0.27$ ); los años de evolución de la diabetes fueron de  $9.2 \pm 7.5$  en las infecciones leves,  $3.3 \pm 5$  en infecciones moderadas y de  $9.8 \pm 9.2$  para infecciones graves ( $p < 0.05$ ).

El promedio en días de evolución de la infección mostró una curva de distribución anormal por lo que reportamos la mediana y el rango: leve 8.5 (3.12-3.12); moderada 7(3-14) y severa 14 (3-90), respectivamente ( $p = 0.06$ ).

La cuenta de leucocitos fue de  $12\ 050 \pm 3700$  células/mL para infecciones leves,  $12\ 300 \pm 4470$  células/mL para infecciones moderadas y de  $15\ 612 \pm 6212$  células/mL para infecciones graves ( $p = 0.27$ ).

El promedio de glucosa sanguínea fue de  $228 \pm 134$ ,  $222 \pm 92$  y  $255 \pm 149$  mg/dL para infecciones leves, moderadas y graves respectivamente ( $p = 0.85$ ).

El promedio del índice de masa corporal fue de  $25 \pm 2.7$ ,  $28.7 \pm 3.7$  y  $28.7 \pm 7.2$  para las infecciones leves, moderadas y graves, respectivamente.

Otras variables fueron la mortalidad en relación a los años de evolución de la diabetes (OR = 1.4, IC 95 % = 0.4 a 5), el nivel de leuco-

citos (OR = 4.5, IC 95 % = 1.2 a 18 ) y el nivel de glucosa sanguínea (OR = 3.4, IC 95 % = 0.9 a 13), encontrándose que existe correlación con estas variables ( $p < 0.05$ ).

Se tomaron muestras sanguíneas al ingreso o durante las primeras 24 horas de hospitalización y se determinaron concentraciones de  $\text{TNF}\alpha$ , IL-6 e IL-10, las cuales fueron de  $34.1 \pm 9.6$ ,  $73.7 \pm 86$  y  $35.7 \pm 30.4$  pg/mL, respectivamente (figura 1).

Al correlacionar la severidad de la infección con los niveles de citocinas (figura 2), se encontró que el  $\text{TNF}\alpha$  con infección leve tuvo un valor de  $28.8 \pm 10.3$  pg/mL; con infección moderada de  $31 \pm 9.4$  pg/mL; con infección grave de  $36.5 \pm 9$  ( $p = 0.074$ ). La IL-6 en infección leve tuvo una mediana de 3.12 pg/mL (3.12-3.12); con moderada de 19 pg/mL (3.12-199) y con severa de 62.5 pg/mL (3.12-270) ( $p = 0.02$ ). La IL-10 en infección leve tuvo valores de  $41.3 \pm 45.1$  pg/mL; en infección moderada de  $37.3 \pm 21.6$  pg/mL; en infección grave de  $33.7 \pm 30.1$  pg/mL ( $p = 0.82$ ).

Al relacionar la cantidad de citocinas en suero con la mortalidad (cuadro II), se encontró que los pacientes sobrevivientes tuvieron niveles de  $\text{TNF}\alpha$  de  $32.7 \pm 9.7$  pg/mL y los que fallecieron tuvieron cantidades promedio de  $37.1 \pm 9$  pg/mL ( $p = 0.05$ , OR = 2.5, IC 95 % = 0.60-10.5). Para IL-6 se encontraron concentraciones de  $57.6 \pm 80.5$  pg/mL para los sobrevivientes y de  $99.6 \pm 90.9$  pg/mL para los que fallecieron ( $p = 0.11$ , OR = 3.2, IC 95 % = 0.80-13). Para IL-10 los valores en los pacientes que sobrevivieron fueron de  $33.5 \pm 27.9$  pg/mL y para los que fallecieron de  $39.3 \pm 34.7$  pg/mL ( $p = 0.73$ , OR = 0.97, IC 95 % = 0.21-4).

## Discusión

Las complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2 constituyen un problema para las instituciones de salud por el gasto en medicamentos, días de estancia hospitalaria y rehabilitación. Afectan a personas en edad productiva y tienen repercusiones en la calidad de vida y en la economía del país. Dentro de sus complicaciones crónicas destacan las infecciones de tejidos blandos, causa frecuente de hospitalización y de amputaciones.

Se ha demostrado que diversos aspectos de la inmunidad están alterados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, principalmente en pacientes con sepsis. En este estudio se realizó la determinación de  $\text{TNF}\alpha$ , IL-6 e IL-10, para conocer su comportamiento en pacientes diabéticos con diferentes grados de infección de tejidos blandos, así como la relación de estas citocinas con la mortalidad y el grado de severidad de la infección. Debido a que en nuestro país la prevalencia de las complicaciones en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e infección de tejidos blandos es importante, se busca conocer más acerca del comportamiento del sistema inmune ante esta situación, y tal vez en un futuro estas aportaciones sean básicas para apoyo diagnóstico o terapéutico.

Sandra Hernández  
Cid de León et al.  
Citocinas proinflamatorias  
en DM2 e inflamación

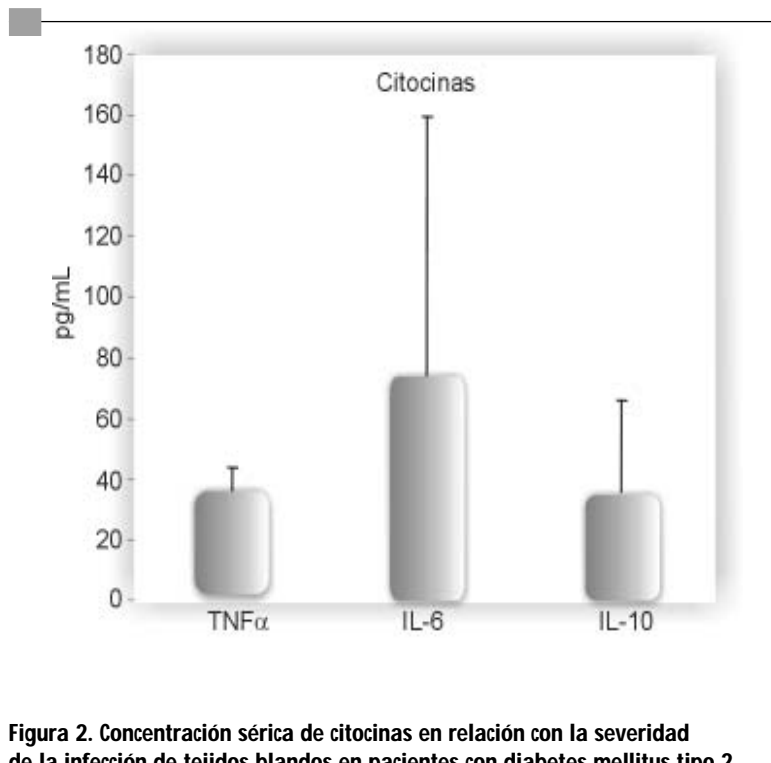


Figura 2. Concentración sérica de citocinas en relación con la severidad de la infección de tejidos blandos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Para medir la severidad de la infección de tejidos blandos se utilizó una escala ya existente para el pie diabético,<sup>13,14</sup> pues en la actualidad no existe una con validez internacional que haga una clasificación objetiva y completa de todos los aspectos de una herida infectada de tejidos blandos.

Se identificó que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e infección moderada o grave de tejidos blandos presentaban principalmente elevación de los niveles de  $\text{TNF}\alpha$  e IL-6, con significancia estadística para la última en relación con las infecciones graves ( $p = 0.02$ ). Probablemente esto se deba a que IL-6 tiene un papel importante en diversas células que participan en la respuesta inflamatoria y hay mayor liberación de dicha citocina al haber mayor daño tisular e inflamación de tejidos. En cuanto a la elevación de la concentración de  $\text{TNF}\alpha$ , no se halló significancia estadística ( $p = 0.07$ ); aun así consideramos que debe continuar investigándose para evitar el sesgo del reducido número de muestras. Suponemos que con un mayor número de éstas se alcanzaría la significancia estadística porque  $\text{TNF}\alpha$  y la IL-6 se inducen por productos bacterianos y tienen una participación importante dentro de procesos inflamatorios.

ción elevada de  $\text{TNF}\alpha$  ( $p = 0.05$ ), no así con los niveles de IL-6 ( $p = 0.11$ ). La literatura ha relacionado la elevación de IL-6 con mayor riesgo de severidad y mortalidad en los pacientes con sepsis.<sup>10,15</sup> En este estudio se encontró gran variabilidad en los niveles de IL-6 entre los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron. En cuanto a la IL-10 no hubo una relación significativa con el riesgo de mortalidad, contrario a lo reportado por algunos autores.<sup>15</sup>

En el análisis de variables secundarias correlacionadas con la severidad de la infección y el riesgo de mortalidad, se encontró que los años de evolución de la diabetes mellitus fueron de gran importancia para la evolución clínica de los pacientes con infección de tejidos blandos; los pacientes con más años de evolución cursaron con infecciones más graves y presentaron mayor riesgo de mortalidad. Otras variables estudiadas fueron la glucemia y la cuenta de leucocitos al ingreso de los pacientes al hospital, así como los días de evolución de la infección, la edad y el género; solamente la elevación de los niveles sanguíneos de glucosa así como del número de leucocitos fueron relevantes para el riesgo de mortalidad, las otras variables no tuvieron mayor intervención en cuanto a la severidad de la infección ni el riesgo de mortalidad de estos pacientes.

El presente estudio ofrece una visión parcial del comportamiento de las citocinas proinflamatorias del sistema inmunológico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en una fase aguda de la infección, y se comprobó elevación significativa de citocinas proinflamatorias como IL-6 y  $\text{TNF}\alpha$ , similar a la reportada en otros estudios.<sup>16-18</sup> Aunque el objetivo fue medir la concentración de citocinas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e infección de tejidos blandos de diferentes grados de severidad y observar el comportamiento de las citocinas, se pudo analizar otras variables, como el tiempo de evolución de la diabetes mellitus y de la infección, el nivel de glucosa sanguínea y el nivel de leucocitos; de ellas, la que arrojó resultados significativos estadísticamente para severidad fue el tiempo de evolución de la diabetes mellitus. Al correlacionarla con la mortalidad se encontró que el tiempo de evolución de la diabetes, el nivel de glucosa y de leucocitos sanguíneos fueron los factores estadísticamente significativos.

**Cuadro II**  
Concentración sérica de citocinas de acuerdo con el desenlace clínico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e infección de tejidos blandos

Citocina	Desenlace				OR	IC 95%	p
	Mejoría	Defunción	Mejoría	Defunción			
	Media*	DE*	Media*	DE*			
$\text{TNF}\alpha$	32.7	9.7	37.1	9.0	2.5	0.60 - 10.5	0.05
IL-6	57.6	80.5	99.6	90.9	3.2	0.80 - 13	0.11
IL-10	33.5	27.9	39.3	34.7	0.97	0.2 - 4	0.73
* pg/mL	DE = desviación estándar				OR = razón de momios		


Es relevante el comportamiento de IL-10, inverso al de las otras dos citocinas, ya que se encontraron cantidades menores de IL-10 en infecciones graves. Esta información sugiere que la infección de tejidos blandos, de manera semejante a la septicemia, se presenta con una respuesta inflamatoria compensada por una respuesta antiinflamatoria.

Por otro lado, cuando se realizó el análisis de la elevación de los niveles de citocinas con el riesgo de mortalidad en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e infección de tejidos blandos, hubo significancia estadística con la concentra-

## Agradecimientos

Al Instituto Mexicano del Seguro Social, por la beca otorgada a la doctora Sandra Hernández Cid de León para realizar la especialidad médica en Infectología Clínica. El protocolo de este trabajo fue aprobado por el Comité Local de Investigación (Reg. No. 15-05-2002) y recibió financiamiento a través del Fondo para el Fomento de la Investigación (FOFOI) del IMSS (Reg. No. IMSS-2002/043, I.P. GGE). Los autores agradecen al personal médico y de enfermería de la Unidad de Cuidados Intensivos y al Laboratorio de Microbiología del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza, por su asistencia técnica.

## Referencias

1. King H. Diabetes and the World Health Organization. Progress towards prevention and control. *Diabetes Care* 1993;16(1):387-390.
2. Secretaría de Programación y Presupuesto. Proyecciones de población de México de las entidades federativas: 1980-2010. 56-69. México: Secretaría de Programación y Presupuesto; 1990.
3. González-Villapando C. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 en México. *Med Int Mex* 1998; 14:S5-S7.
4. Secretaría de Salud. Boletín Semanal de Epidemiología. Semana 46, 2001. Dirección General de Epidemiología. México: Secretaría de Salud.
5. Barquera S, Tovar-Guzmán V, Campos-Nonato I, González-Villapando C, Rivera-Dommarco J. Geography of diabetes mellitus mortality in Mexico: an epidemiologic transition analysis. *Arch Med Res* 2003;34(5):407-414.
6. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286(3):327-334.
7. Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Aljada A, Garg R, Dandona P. Both lipid and protein intakes stimulate increased generation of reactive oxygen species by polymorphonuclear leukocytes and mononuclear cells. *Am J Clin Nutr* 2002;75(4):767-772.
8. Wong RK, Pettit AI, Quinn PA, Jennings SC, Davies JE, Ng LL. Advanced glycation end products stimulate an enhanced neutrophil respiratory burst mediated through the activation of cytosolic phospholipase A2 and generation of arachidonic acid. *Circulation* 2003;108(15):1858-1864.
9. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341(25):1906-1912.
10. 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.
11. Hack CE, De Groot ER, Felt-Bersma RJ, Nuijens JH, Strack Van Schijndel RJ, Eerenberg-Belmer AJ, et al. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* 1989;74(5):1704-1710.
12. Hesse C, Andersson B, Wold AE. Gram-positive bacteria are potent inducers of monocytic interleukin-12 (IL-12) while gram-negative bacteria preferentially stimulate IL-10 production. *Infect Immunol* 2000;68(6):3581-3586.
13. Gibbons GW, Habershaw GM. Diabetic foot infections. Anatomy and surgery. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9(1):131-142.
14. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414(6865):782-787.
15. 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.
16. Mandrup-Poulsen T. Diabetes. *BMJ* 1998;316 (7139): 1221-1225.
17. Benjafield AV, Glenn CL, Wang XL, Colagiuri S, Morris BJ. TNFRSF1B in genetic predisposition to clinical neuropathy and effect on HDL cholesterol and glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(4):753-757.
18. Hancu N, Netea MG, Baci 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. 

**Sandra Hernández Cid de León et al.**  
**Citocinas proinflamatorias en DM2 e inflamación**