

Curso 2009/10  
**CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/28**  
I.S.B.N.: 978-84-7756-974-9

**CARMEN MARÍA RODRÍGUEZ LÓPEZ**

**Mediadores de la inflamación en pacientes  
con consumo excesivo de alcohol**

**Directores**

**FRANCISCO SANTOLARIA FERNÁNDEZ  
MARÍA REMEDIOS ALEMÁN VALLS  
MARIA DEL MAR ALONSO SOCAS**



**SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS**  
**Serie Tesis Doctorales**

## **AGRADECIMIENTOS.**

Al Dr. Francisco Santolaria Fernández, por haberme apoyado durante mi formación, por no ser sólo un jefe de servicio sino también un compañero, y por estar día a día demostrando la calidad humana con el paciente, que en los días que corren cada vez es más difícil. Gracias por todo, y por permitirme ser Doctora. Nunca le olvidaré.

A la Dra. Remedios Alemán Valls y a la Dra. María del Mar Alonso Socas, que sin ellas nunca hubiese sido capaz de culminar este trabajo, ellas me ha motivado con sus conocimientos, dedicación, entusiasmo y trabajo incansable. Espero poder ser como ellas y ayudar de la misma manera algún día.

A todos mis compañeros del servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Canarias, en especial, mi amiga y compañera Dácil, que nos hemos animados en los momentos más difíciles.

A mi gran amigo, Alejandro, el Dr. Sánchez-Grande Flecha, por ser como es, que pese a ser un hombre de pocas palabras, para mi es un gran amigo y alguien especial. Espero haber aprendido algo de él en todo este tiempo.

A todo el personal del Servicio de Laboratorio y de la UHTD por su apoyo y comprensión.

A la isla de Tenerife, por haberme hecho madurar y por los buenos recuerdos que permanecerán en mí.

A mis padres, Paco y M<sup>a</sup> Carmen, lo más importante que tengo, porque soy lo que soy gracias a ellos, a su esfuerzo, su cariño y su entrega. Les quiero.

Y en último lugar y no por ello menos importante, mi hermano, Fran, por apoyarme con su serenidad y positividad. Me alegro de volver a estar cerca.

# ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1-38</b>
Alcoholismo.....	1-3
Sepsis.....	3-4
Alcoholismo y riesgo de infección.....	4-8
Alteraciones del sistema inmune en alcohólicos.....	8-17
Alteraciones de las citocinas en pacientes alcohólicos.....	17-32
Alteraciones del sistema de citocinas y otros mediadores de la inflamación en alcohólicos con infección. Estudios in vivo e in vitro.....	32-37
<b>II. PLANTEAMIENTOS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>38</b>
<b>III. MÉTODOS.....</b>	<b>41-48</b>
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>49-156</b>
Características de los pacientes.....	51-56
Inmunidad.....	57-68
Mediadores de la inflamación.....	69-97
Influencia del TNF alfa sobre los otros mediadores sobre la reacción de fase aguda.....	98-113
Inhibición de la respuesta inflamatoria.....	114-116
Estado de nutrición.....	117- 129
Función hepática.....	130-144
Indicadores de gravedad.....	.145-152
Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.....	153-156
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>157-164</b>
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>165-166</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>167-190</b>

## ALCOHOLISMO

El consumo crónico de alcohol afecta de forma preocupante a nuestro medio, dado que es la sustancia psicoactiva más consumida en España (Perula de Torres LA, 2005). Su consumo es un problema creciente, por los efectos nocivos que produce, y constituye un enorme problema de salud pública en la mayoría de los países desarrollados. Sus consecuencias orgánicas, mentales y sociales tienen un gran impacto socio-sanitario y económico, tanto por los costes asociados a la atención sanitaria como a los problemas laborales que ocasiona, debido al incremento de los accidentes, el absentismo laboral y el bajo rendimiento laboral.

Hoy en día se plantea el alcoholismo desde la perspectiva de una “acción multidisciplinaria” (Freixa F, 1977), dada la multiplicidad de factores que intervienen, por lo que se crea la necesidad de establecer una definición única de *alcoholismo*. En 1849, Magnus Huss utilizó el término alcoholismo para referirse a todos los problemas derivados de la alcoholización. En los años 50 la OMS definió el alcoholismo como el daño orgánico o psíquico derivado del consumo de etanol. En 1952 y 1953 Jellinek considera el alcoholismo una enfermedad si cumple las siguientes características: adaptación del metabolismo celular al alcohol, adquisición de una tolerancia tisular progresiva, presentación de síntomas de abstinencia y falta de control o incapacidad de abstinencia; en definitiva, define el alcoholismo como todo uso o abuso de alcohol o consumo en cantidad suficiente para producir problemas familiares, laborales, legales o físicos.

Otros conceptos que se han definido relacionados con el alcoholismo son:

*Abuso de alcohol*, se define como la necesidad de consumir alcohol (generalmente de forma excesiva) para llevar a cabo cualquier actividad y a pesar de las consecuencias del mismo (dependencia psicológica).

*Dependencia al alcohol*, cuando existen datos de tolerancia o abstinencia.

*Consumo excesivo potencialmente perjudicial*, es el término considerado más interesante y se define como el consumo de alcohol mayor de 80 gramos/ día para el hombre y 40 gramos/ día para la mujer, cifras que han descendido en el último año.

## Introducción

El “National Council on Alcoholism and Drug Dependence and the American Society of Addiction Medicine” (Morse RM y Flavin DK, 1992), establece un nuevo concepto de *alcoholismo* que define como una enfermedad crónica, cuyo desarrollo y manifestaciones, están influenciados por factores genéticos, psicosociales y medioambientales y que a menudo es progresiva y fatal. Se caracteriza por una falta en el control del consumo, ausencia de preocupación por el abuso y el mantenimiento de adicción a pesar de los efectos secundarios. Cada uno de estos síntomas puede ser periódico o continuo. El NIAA (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism) define como consumo moderado 3 unidades diarias en el hombre, 2 unidades para la mujer y 2 para cualquier sexo en personas mayores de 65 años. Define el consumo intenso con riesgo de lesiones orgánicas, si se consume más de 14 unidades por semana o más de 4 unidades por ocasión, en el varón, y más de 7 unidades por semana o 3 por ocasión, en mujer. Cada unidad contiene 12 gramos de alcohol (O’ Connor PG y Schottenfeld RS, 1998 y Dufour MC, 1999)

Para el diagnóstico de alcoholismo se precisa la realización de una historia clínica completa, una exploración física detallada, buscando estigmas de alcoholismo tales como rinofima, telangiectasias e hipertrofia parótida (Woeber K, 1973; Wegrzynek I y Budzanowyouk E, 2001), la identificación de alteraciones de laboratorio, así como la existencia de problemas familiares, laborales y sociales que pueden estar asociados.

Existen múltiples instrumentos para la identificación de pacientes con problemas con el alcohol. De los múltiples test, destacan dos en particular, el AUDIT y el CAGE. Estos test detectan la dependencia a alcohol, pero no detecta los problemas relacionados con el consumo.

Es fundamental conocer la cantidad de alcohol consumida y el llamado patrón de consumo; este dato es importante para valorar el grado de dependencia, tolerancia y la posible patología asociada. También es necesario conocer el tiempo de consumo, ya que la patología orgánica que desarrolla el alcohólico crónico depende no solo de la cuantía de alcohol sino del tiempo de consumo: para que se desarrolle miocardiopatía alcohólica el consumo total de alcohol debe ser superior a 250 kg; para que se desarrolle cirrosis hepática se debe consumir más de 80 gramos al día durante 10 o 20 años (Moushmouth B y Abi-Mensour P, 1991 y Lebach WK, 1975).

Los gramos de etanol/ día se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{Nº gramos de etanol} = \text{cc} \times \text{graduación} \times 0.8 / 100$$

## SEPSIS.

En 1991, Bone RC organiza y dirige la primera Conferencia de Consenso sobre la definición de sepsis y fallo orgánico, patrocinada por la American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care of Medicine en la ciudad de Chicago, en la que se propuso la definición de sepsis aceptada en la actualidad (Bone RC, 1992). Se definió la *sepsis* como una respuesta sistémica producida por la infección y se creó el concepto de “Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica” (SIRS), que expresaría la respuesta inflamatoria del organismo, independiente de la causa que la produzca (infecciosa o no infecciosa). El SIRS es la presencia de dos o más de las siguientes manifestaciones clínicas:

1. Temperatura mayor de 38°C o menor de 36° C.
2. Frecuencia cardiaca superior a 90 latidos por minuto.
3. Taquipnea, definida como una frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones por minuto o hiperventilación, manifestado por una pCO<sub>2</sub> menor de 32mmHg.
4. Alteración del recuento de leucocitos, mayor de 12.000 o menor de 4000 células/ mm<sup>3</sup>, o la presencia de mas de un 10% de formas inmaduras.

En dicha conferencia de consenso también se definieron los conceptos de sepsis grave, shock séptico y disfunción multiorgánica, que representan distintos estadios del mismo proceso, pero con distinta gravedad:

- *Sepsis*: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica debido a una infección documentada, clínica o cronológicamente. Precisa para su diagnóstico dos o más criterios de SIRS y la presencia de infección documentada por clínica evidente o cultivos positivos.
- *Sepsis grave*: sepsis que se acompaña de disfunción de uno o varios órganos, hipoperfusión o hipotensión. Las anomalías en la perfusión incluyen, pero no están limitadas, a: acidosis láctica, oliguria o alteración del estado mental. Se define hipotensión como una presión arterial sistólica menor de 90 mmHg.
- *Shock séptico*: hipotensión debida a la sepsis, definida como una presión arterial

## *Introducción*

sistólica menor de 90 mmHg o un descenso mayor o igual de 40 mmHg de los valores basales, sin otra causa de hipotensión, que persiste pese a la administración de líquidos, y que se acompaña de alteraciones de la perfusión (hiperlactacidemia), o de disfunción de órganos, o de la necesidad de fármacos vasoactivos para mantener la tensión arterial.

- *Síndrome de disfunción múltiple de órganos (MODS)*: presencia de la alteración de la función de un órgano en un paciente enfermo de forma aguda, de tal manera que no sea capaz de mantener la homeostasis sin intervención

## **ALCOHOLISMO Y RIESGO DE INFECCION.**

El consumo crónico de alcohol es un factor de riesgo de infección por varios mecanismos:

A) El alcohol disminuye el reflejo de la tos y altera la coordinación orofaríngea.

Esto explica la mayor frecuencia de infecciones del tracto respiratorio de causa aspirativa en la intoxicación etílica aguda. Además, la exposición al frío (en personas indigentes), la mala higiene oral, el tabaco y la malnutrición predisponen a las infecciones respiratorias. La malnutrición asociada al consumo crónico de alcohol, por si misma, altera la función leucocitaria y la inmunidad, e induce insuficiencia de los músculos ventilatorios, lo que predispone a una mayor frecuencia de infecciones y atelectasias pulmonares. La cirrosis hepática alcohólica también se relaciona con malnutrición (Santolaria F, 2000), pero, además, la hipertensión portal se asocia a un mayor riesgo de infección porque facilita la traslocación bacteriana, mientras que la destrucción hepática y la circulación porto-cava disminuye la función de las células de Kupffer.

Las células de Kupffer, son células fagocíticas del sistema reticulohistiocitario, representan el mayor pool de macrófagos del organismo. Reciben el nombre del anatomista Karl W. von Kupffer, pionero en la identificación de las células sinusoidales hepáticas (Kupffer KW, 1876). Constituyen el 29% del total de las células no parenquimales y bordean los sinusoides hepáticos sin construir en realidad una pared. Su localización hace que sean las primeras células del sistema mononuclear fagocítico que entran en contacto con el material inmunorreactivo que llega de la absorción realizada en el tracto digestivo, por lo que desempeñan un importante papel en los

mecanismos de defensa del organismo. En condiciones fisiológicas, las células de Kupffer fagocitan, mediante endocitosis, todo tipo de sustancias extrañas, innecesarias o alteradas, de la circulación sanguínea. También participan en el metabolismo de las lipoproteínas (Shiratori Y, 1993) y desempeñan un papel clave en el proceso de captación y detoxificación de la endotoxina que llega al flujo venoso portal (Fox E, 1990; Van Bossuyt H, 1988). Poseen lugares de unión en la membrana (Cardarelli PM, 1990), aún no caracterizados para inmunoglobulinas, complemento y diversos “*toll-receptors*”, lo que permite su activación directa por productos derivados de gérmenes, como el lipopolisacárido (LPS) de los gram negativos. La única de estas moléculas de membrana conocida, que reconoce el complejo lipopolisacárido (LPS)-proteína de unión al LPS, es el CD14, implicado en la transducción de señal inducida por la endotoxina (Su GL, 2002). Al activarse por las partículas fagocitadas y por la unión a través de receptores específicos de compuestos como LPS, fracción del complemento C5a, factores de crecimiento como GM-CSF, interferón-gamma (INF- $\gamma$ ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (Decker K, 1990), secretan numerosos compuestos con actividad biológica entre los que destacan los radicales libres de oxígeno, con el fin de destruir el material fagocitado (Bhatnagar R, 1981), óxido nítrico, proteasas, TNF- $\alpha$ , interleucinas, factor transformador de crecimiento beta (TGF- $\beta$ ), hidrolasas lisosómicas, metabolitos del ácido araquidónico, prostaglandinas y leucotrienos, incrementan su actividad catabólica y generan así un exceso de radicales libres. La mayoría de los mediadores liberados (Tabla 1, en la página siguiente) ejercen su acción de forma paracrina sobre las células adyacentes.

En el caso del consumo crónico de alcohol, las células de Kupffer son las únicas células hepáticas capaces de sintetizar de forma significativa TNF- $\alpha$  (McClain CJ, 1999). Un estímulo fundamental de la secreción de TNF- $\alpha$  por las células de Kupffer es la endotoxina (lipopolisacárido de la pared celular de bacterias gram negativas), que alcanza la circulación portal y sistémica, debido al aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal y a la traslocación bacteriana que genera el alcohol (Presson J, 1991, Parlesak A, 2000)



Tabla 1. Mediadores activos producidos por las células de Kupffer.

Citocinas	IL-1, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , INF- $\alpha$ y gamma, TGF- $\beta$ , MIP-1, MCP-1.
Especies reactivas de oxígeno	Superóxido, peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo, óxido nítrico, nitrato, nitrito.
Eicosanoides	PGI <sub>2</sub> , PGE <sub>2</sub> , PGD <sub>2</sub> , PGF <sub>2a</sub> , TXA <sub>2</sub> , LTB <sub>4</sub> , cisteinil-leucotrienos, 15-epi-LXA <sub>4</sub> .
Enzimas lisosomales	Catepsinas, $\beta$ -glucuronidasa, $\beta$ -acetil glucosaminidasa, peroxidasa, esterasas, acetilasas.
Enzimas proteolíticas	Activador del plasminógeno, collagenasa tipo IV/gelatinasa B (MMP-9), collagenasa intersticial (MMP-13), gelatinasa A (MMP-2), MMP-14.
Lisozima	
Componentes del complemento	
Proteoglicanos	
Fibronectina	
Factor activador de plaquetas	

B) El alcohol suprime la respuesta inmune (tanto la inmunidad innata como adquirida), lo que predispone a un mayor riesgo de infecciones.

El alcoholismo se considera un factor de riesgo para el desarrollo de neumonía bacteriana, las cuales son más graves y con mayor mortalidad (Fernández Sola J, 1995). Ya en 1983 se describe los efectos del alcohol sobre el huésped, al observarse una menor resistencia a la infección neumocócica. Estudios recientes han descrito los efectos inhibitorios del alcohol en la función de los neutrófilos, incluyendo un descenso en la expresión de moléculas de adhesión, daño en la marginación de los neutrófilos y retraso en la migración al sitio de infección. Existen varios estudios que relacionan el

consumo excesivo de alcohol con el riesgo de adquirir una neumonía de la comunidad. (NAC). Amirall J et al (2008), en un estudio de base poblacional con 859.000 habitantes mayores de 14 años, registraron un total de 1336 neumonías en un año. En el análisis univariado encontraron que el alcohol era un factor de riesgo para el desarrollo de neumonías. De Roux A et al (2006) encontraron una asociación independiente entre infección neumocócica y alcohol: el abuso crónico de alcohol se asoció con NAC severa. No encontraron diferencias significativas en la mortalidad ni en la resistencia a antibióticos por *Streptococcus pneumoniae* o por otros microorganismos. Otro estudio, el realizado por Kyaw MH et al (2005) también observaron un mayor riesgo de enfermedad neumocócica en personas con abuso de alcohol. Se comparó el riesgo de enfermedad neumocócica en personas sanas y en personas con enfermedades crónicas específicas, controlando edad, raza y otras enfermedades crónicas. La tasa de incidencia general, en casos/100000 personas, fue del 8.8 en personas sanas, 51.4 en adultos con diabetes mellitus, 62.9 en adultos con enfermedad pulmonar crónica, 93.7 en adultos con enfermedad cardíaca y de 100,4 en personas con abuso de alcohol; por lo que concluyeron que la enfermedad neumocócica es más frecuente y grave en personas con ciertas comorbilidades. Boé DM et al (2001), observan que la intoxicación por etanol suprime la producción de citocinas después de una infección por *S. pneumoniae*, lo que se asocia con un retraso en la migración de los neutrófilos y un incremento de la mortalidad. Fernández-Sola J et al (1995) realizaron un estudio de casos y controles, con una muestra de 50 pacientes y 50 controles, para evaluar si la ingesta de alcohol es un factor de riesgo independiente para adquirir una neumonía de la comunidad y si confiere un peor pronóstico. Ellos observaron que el consumo excesivo de alcohol es el principal factor de riesgo para desarrollar una neumonía adquirida en la comunidad en paciente de mediana edad y esta situación les confiere un peor pronóstico, por lo que deberían recibir tratamiento antibiótico de amplio espectro durante un largo periodo de tiempo. Por otra parte, Baik I et al (2000) publicaron un estudio retrospectivo con 595 pacientes con neumonía de la comunidad, donde no encontraron asociación entre ésta y el consumo de alcohol bajo-moderado (< 80 gramos). No describieron datos en relación al consumo excesivo.

Los alcohólicos también tienen un mayor riesgo de infecciones del SNC, como meningitis por neumococo y *Listeria* (Gurung P, 2009; Suárez MM, 2007). También se ha descrito un mayor riesgo de endocarditis por *Bartonella* spp (Oteo JA, 2006).

## **ALTERACIONES DEL SISTEMA INMUNE EN ALCOHOLICOS.**

El sistema inmunitario protege al organismo de infecciones mediante un sistema de capas o barreras de defensa sucesiva, cada una más específica que la anterior. El primer nivel lo forman las barreras físicas que evitan que los agentes patógenos como las bacterias y los virus, penetren en el organismo. Si un agente patógeno traspasa estas primeras barreras, el sistema inmunitario innato provee una respuesta inmediata, pero no específica. Los sistemas inmunológicos innatos se encuentran en todas las plantas y animales. Sin embargo, si los agentes patógenos evaden la respuesta innata, los vertebrados poseen una tercera capa de protección, que es el sistema inmunitario adaptativo. Aquí el sistema inmunitario adapta su respuesta durante la infección para mejorar el reconocimiento del agente patógeno. La información sobre esta respuesta mejorada se conserva aún después de que el agente patógeno es eliminado, bajo la forma de memoria inmunológica, y permite que el sistema inmune adaptativo desencadene ataques más rápidos y más intensos, si en el futuro el sistema inmune detecta de nuevo el mismo patógeno

Tanto la inmunidad innata como la adaptativa dependen de la habilidad del sistema inmunitario para distinguir entre las moléculas propias y las que no lo son. En inmunología, las moléculas propias son aquellos componentes de un organismo que el sistema inmunitario distingue de las sustancias extrañas. Al contrario, las moléculas que no son parte del organismo, son reconocidas como moléculas extrañas. Un tipo de moléculas extrañas son los llamados antígenos que son sustancias que se enlazan a receptores inmunes específicos y desencadenan una respuesta inmune.

### **1. Barreras superficiales.**

Estas barreras superficiales pertenecen al sistema inmunitario innato, ya que no dan una respuesta específica contra determinado tipo de organismos patógenos o toxinas. Son defensas que en ocasiones resultan de procesos generales del organismo, pero que tienen una importancia capital para el mismo, ya que eliminan una gran cantidad de infecciones contribuyendo de esta manera a aligerar la carga de las defensas adquiridas. Existe un gran número de tipos de barreras que protegen de las infecciones,

incluyendo barreras mecánicas, químicas y biológicas. Sin embargo, como los organismos no están completamente sellados frente al medio externo, otros sistemas actúan para proteger como los pulmones, el intestino y el tracto genitourinario. En los pulmones, la tos y los estornudos expulsan mecánicamente a los elementos patógenos y otros organismos del tracto respiratorio.

## 2. **Inmunidad innata.**

Los gérmenes que logren penetrar en un organismo se encontrarán con las células y los mecanismos del sistema inmune innato. Las defensas del sistema inmune innato no son específicas, por lo que estos sistemas reconocen y responden a los patógenos de una forma genérica. Y no confiere una inmunidad duradera contra el patógeno. El sistema inmune innato es el sistema dominante de protección en la gran mayoría de los organismos.

### 2.1. **Barreras humorales y químicas.**

La inflamación es una de las primeras respuestas del sistema inmune a una infección. Los síntomas de la inflamación son el enrojecimiento y la hinchazón, que son causadas por el incremento del flujo de sangre en un tejido. La inflamación es producida por eicosanoides y citocinas, que son liberadas por células heridas o infectadas. Los eicosanoides incluyen a las *prostaglandinas*, que producen fiebre y dilatación de los vasos sanguíneos asociados con la inflamación, y a los *leucotrienos* que atraen ciertos leucocitos. En las citocinas se incluyen las *interleucinas* que son responsables de comunicación entre leucocitos, las *quimiocinas*, que promueven la quimiotaxis, y los *interferones* que tienen efectos antivirales, como la supresión de la síntesis de proteínas en la célula huésped. Estas citocinas y otros agentes, como factores de crecimiento y factores citotóxicos, son liberadas tanto por células del sistema inmune como por otras ajenas a él, siendo una de sus principales funciones las de atraer células al lugar de la infección y promover la curación del tejido dañado mediante la eliminación de los patógenos.

### **Las Interleucinas (IL).**

Producidas casi en su totalidad por las células presentadoras de antígenos (macrófagos activados, células dendríticas, monocitos y linfocitos B) aunque también pueden ser producidas por células hístias (fibroblastos, células epiteliales, endoteliales,

## Introducción

etc.). Su acción principal tiene lugar en las primeras fases de la infección induciendo la producción de otras citocinas como TNF, IL-6 e Interferón gamma que inician la activación del sistema inmune. A continuación describimos las características de cada una de las interleucinas:

- *IL-1*. desencadena el cuadro febril y el malestar general típico de la infección aguda. Existen dos tipos de IL-1, alfa y beta, que actúan sobre receptores localizados en los linfocitos B y linfocitos T, donde induce la expresión del receptor de IL-2 en la membrana y en el hipotálamo.
- *IL-2*. Sintetizada por las células Th2. Actúa sobre los linfocitos T y Natural Killer (NT) de forma muy rápida por lo que casi no se detecta en plasma. Posee también receptores en las células B y monocitos, en baja proporción. Tras ser activados por la acción de la IL-1, los linfocitos T expresan en su membrana el receptor de la IL-2 (IL-2r) necesario para la unión de dicha interleucina y el consecuente inicio del ciclo celular del linfocito T.
- *IL-4*. Promueve la diferenciación de las células Th0 en Th2, las cuales, junto a las células presentadoras de antígeno, la producen e inducen la entrada en el ciclo celular de los linfocitos B. La interleucina 13 (IL-13) está funcionalmente relacionada con la IL-4.
- *IL-5*. Citocina producida por los linfocitos Th2 y mastocitos activados. Facilita la proliferación de linfocitos B y su diferenciación a células productoras de anticuerpos. Por otra parte, induce proliferación y diferenciación de eosinófilos y activa a los eosinófilos maduros capacitándolos para ejercer su función citotóxica sobre helmintos. Su acción sobre los eosinófilos es su principal acción fisiológica.
- *IL-6*. Su acción es la de actuar como factor de diferenciación de linfocitos B y células plasmáticas. Está producida por fibroblastos, macrófagos y linfocitos Th2. También induce la síntesis de proteínas de fase aguda, como la *proteína C reactiva*, en los hepatocitos.
- *IL-8*. Es una quimiocina. Las quimiocinas son moléculas liberadas al inicio de la reacción inflamatoria en aquellos sitios donde se produce lesión hística, con un papel crítico como iniciadoras y promotoras de las reacciones inflamatorias. Las quimiocinas son producidas por una gran variedad de células en respuesta a estímulos endógenos, como las citocinas IL-1 y TNF-alfa, y exógenos

(endotoxinas, virus). Actúan como quimiotácticas al unirse a su receptor localizado en la membrana del leucocito, determinando un incremento de su adhesión a las células endoteliales y/o su activación. Atendiendo a criterios estructurales y de localización cromosómica las quimiocinas están divididas en varias subfamilias, compuestas cada una de ellas por varios miembros, de los que la mejor conocida es la interleucina 8 (IL-8). Esta última pertenece a la subfamilia de las quimiocinas alfa y es producida por monocitos-macrófagos, neutrófilos, fibroblastos, células endoteliales y linfocitos T; es un potente factor quimiotáctico para los neutrófilos, basófilos y linfocitos T CD4+ y CD8+. Causa neutrofilia.

➤ *IL-10*. Actúa como supresora de la respuesta inmune e inflamatoria mediante inhibición de la capacidad de presentación de antígenos, proliferación de linfocitos T y síntesis de otras citocinas. Producida por los linfocitos T, tras 24-48 horas de su activación, y por los linfocitos B infectados por el virus de *Epstein-Barr*.

➤ *IL-12*. Es el factor de diferenciación de las células Th1, participando en la respuesta inmune celular.

➤ Tumoral Necrosis Factor (TNF). Actúa, junto a la IL-1, IL-6 e INF-gamma en la fase aguda de la activación del sistema inmune. Es el responsable del síndrome de coagulación intravascular diseminada que tienen lugar en la sepsis, al inducir la pérdida de las propiedades anticoagulantes de las células endoteliales. También tiene propiedades de activación de neutrófilos, eosinófilos y macrófagos así como de la destrucción de células infectadas por virus. Existen dos formas de TNF:

-*TNF- $\alpha$* : producido por los macrófagos en respuesta a estímulos, como el lipopolisacárido de la membrana de bacterias gram negativas. También se le denomina *caquectina* por su efecto sobre la proteínlipasa, induciendo la hipertrigliceridemia y pérdida de peso relacionada con la sepsis.

-*TNF- $\beta$* : denominada también linfotoxina. Está producida por los linfocitos T y posee acción similar al TNF- $\alpha$

De estas citocinas tienen carácter proinflamatorio: TNF, IL-1, IL-6, IL-8 y carácter antiinflamatorio la IL-2, IL-4, IL-6 y la IL-10.

➤ *Proteína C reactiva (PCR)*. Es una proteína plasmática de fase aguda producida por el hígado y por los adipocitos. Es miembro de la clase de reactivos de fase

## Introducción

aguda y su nivel aumenta ante procesos inflamatorios. Este incremento se debe a un aumento de la concentración plasmática de IL-6, que es producida por macrófagos, células endoteliales y linfocitos T, como también lo hacen los adipocitos. Se piensa que colabora con el complemento ligándose a células extrañas y dañadas y que realce la fagocitosis hecha por los macrófagos, quienes expresan un receptor para PCR. También se cree que desempeña un papel importante en la inmunidad innata, como un sistema de defensa temprano frente a infecciones.

- *Procalcitonina (PCT)*. Es un péptido precursor de la calcitonina. Presenta gran interés por su papel como mediador secundario en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), especialmente por su utilidad en el diagnóstico de sepsis. En situaciones normales es sintetizada en pequeñas cantidades por células C de las glándulas tiroideas y neuroendocrinas del pulmón. Sin embargo, en situaciones de sepsis se sintetiza en tejidos y órganos tan dispares como bazo, hígado, testículos, grasa o cerebro, por lo que los niveles sanguíneos se disparan. Ayuda a distinguir la sepsis de otras causas de SIRS, detectar infección bacteriana invasiva en los niños con fiebre sin foco, diferenciar entre infección y rechazo agudo en pacientes trasplantados.

## Interferones (INF).

Se trata de proteínas, liberadas por varios tipos celulares (endotoxinas, mitógenos, etc.), en respuesta a infecciones víricas. Consiguen su efecto antivírico por producir aumento de la expresión del HLA, activación de células NK, macrófagos y linfocitos e inhibición de duplicación vírica. Tienen carácter proinflamatorio. Existen tres tipos:

- *Interferón alfa*: producido por los leucocitos.
- *Interferón beta*: del que se conocen dos moléculas, el INF-β1 producido por células no inmunes, y el INF-β2 que es la IL-6.
- *Interferón gamma*: producida por la célula T activada y en ocasiones por los macrófagos. Estimula a los macrófagos y células NK.

## Sistema del complemento.

El sistema de complemento es una cascada bioquímica que ataca las superficies de las células extrañas y es el mayor componente humoral de la respuesta inmune

innata. Contiene más de 20 proteínas diferentes y recibe ese nombre por su capacidad para complementar la destrucción de patógenos iniciada por los anticuerpos. En los seres humanos, esta respuesta es activada por la unión de proteínas del complemento a carbohidratos de las superficies de los microorganismos o por la unión del complemento a anticuerpos que a su vez se han unido a los microorganismos. Esta señal de reconocimiento produce una rápida respuesta de destrucción. La velocidad de la respuesta es el resultado de la amplificación de la señal, que ocurre tras la activación proteolítica secuencial de las moléculas del complemento, que también son proteasas. Tras la unión inicial de proteínas del complemento al microorganismo, aquéllas activan su capacidad proteásica, que a su vez activa a otras proteasas del complemento y así sucesivamente. Esto produce una cascada catalítica que amplifica la señal inicial por medio de una retroalimentación positiva controlada. La cascada origina la producción de péptidos que atraen células inmunitarias, aumentan la permeabilidad vascular y opsonizan (recubren) la superficie del patógeno, marcándolo para su destrucción. Esta deposición del complemento puede también destruir células directamente al bloquear su membrana plasmática.

## **2. 2. Barreras celulares del sistema inmune.**

Los leucocitos actúan como organismos unicelulares independientes y son el segundo brazo del sistema inmune innato. Los leucocitos innatos incluyen fagocitos (macrófagos, neutrófilos y células dendríticas), mastocitos, eosinófilos, basófilos y NK. Estas células identifican y eliminan patógenos, bien sea atacando a los más grandes a través del contacto o englobando a otros para así matarlos. Las células innatas también son importantes mediadores en la activación del sistema inmune adaptativo.

La fagocitosis es una característica importante de la inmunidad innata celular, llevada a cabo por células llamadas fagocitos, que engloban a los patógenos y partículas rodeándolos exteriormente con su membrana hasta hacerlos pasar al interior de su citoplasma. El patógeno al ser englobado por el fagocito, resulta envuelto en una vesícula intracelular llamada fagosoma que a continuación se fusiona con otra vesícula llamada lisosoma para formar un fagolisosoma. El patógeno es destruido por la actividad de las enzimas digestivas del lisosoma o a consecuencia del llamado "chorro respiratorio" que libera radicales de oxígeno en el fagolisosoma. La fagocitosis probablemente representa la forma más antigua de defensa del huésped, pues ha sido



## Introducción

identificada en animales vertebrados e invertebrados, que evolucionó desde un medio de adquirir nutrientes hacia un mecanismo de defensa.

- Los *neutrófilos* y *macrófagos* son fagocitos que se desplazan a través del organismo en busca de patógenos invasores. Los neutrófilos son el tipo más común de fagocitos y representa el 50% o 60% de los leucocitos que circulan por el cuerpo. Durante la fase aguda de la inflamación, sobre todo en caso de infecciones bacterianas, los neutrófilos migran hacia el lugar de la inflamación (son las primeras células en llegar al lugar de la infección), proceso denominado quimiotaxis. Los macrófagos son células versátiles que residen dentro de los tejidos y producen una amplia gama de sustancias como enzimas, proteínas del complemento y factores reguladores como la Interleucina 1. Los macrófagos actúan también eliminando células muertas y otros residuos y son células presentadoras de antígenos que activan el sistema inmune adaptativo.

- Las *células dendríticas* son fagocitos en los tejidos que están en contacto con el ambiente externo, por tanto, se localizan principalmente en piel, nariz, pulmones, estómago y en los intestinos. Actúan como enlace entre sistema inmune innato y adaptativo ya que presentan antígenos a las células T, una de las células claves del sistema Inmune adaptativo.

- Los *mastocitos* residen en tejidos conectivos y en las membranas de mucosas y regulan la respuesta inflamatoria.

- Los *basófilos* y *eosinófilos* están relacionados con los neutrófilos. Están relacionados con mediadores químicos involucrados en la defensa contra parásitos y desempeñan papel en reacciones alérgicas como el asma y en la anafilaxia.

- Los *NK* son linfocitos granulares grandes, constituyen el 5-15% de las células mononucleadas de la sangre periférica. Su tamaño es superior al de los linfocitos típicos pequeños y poseen granulación azurófila en su citoplasma. Carecen de marcadores de linfocitos T o B. Expresan siempre el receptor de alta afinidad para la interleucina 2 y otros como el CD94, CD56 y CD16. Cuando estas células desarrollan actividad citolítica o citotóxica dependiente de anticuerpo se las denomina *células K (Killer)*.

### **3. Inmunidad adaptativa o adquirida.**

Permite una respuesta inmunitaria mayor, así como el establecimiento de la denominada memoria inmunológica. Los linfocitos son las células responsables de la

respuesta inmune específica. Se desarrollan a partir de progenitores linfoides inmaduros derivados de la célula madre pluripotencial y se dividen en dos tipos, *linfocitos B* y *linfocitos T*, según maduren en los sitios hematopoyéticos o en el timo, respectivamente. Los *linfocitos B* están especializados en la producción de anticuerpos o inmunoglobulinas y son los responsables de la respuesta de anticuerpos frente a un estímulo antigénico. Los *linfocitos T* son responsables de las respuestas inmunes mediadas por células, incluida la respuesta de anticuerpos por los linfocitos B.

La tasa de renovación linfocitaria es muy elevada, al día se producen aproximadamente  $10^9$  linfocitos en los órganos linfoides primarios, si bien la mayoría no pasan a la periferia sino que mueren *in situ*; diariamente se renueva el 2% de los mismos.

Para el desencadenamiento de la respuesta inmune es necesario el reconocimiento del antígeno por los linfocitos T y B, que se produce gracias a la existencia en su membrana de receptores específicos para dicho antígeno. En el caso de los linfocitos B está constituido por *inmunoglobulinas de membrana (mIg)* y en el caso de los linfocitos T, el *receptor antigénico de la célula T (TCR)*. Un sistema de reordenamiento de los genes que codifican estas estructuras garantiza que, durante el desarrollo de los linfocitos en los órganos linfoides primarios, cada clon linfocitario adquiera un receptor antigénico con una sola especificidad, que es diferente de los receptores de otras clones linfocitarias. Una vez maduras, los clones linfocitarios circulan por los órganos linfoides secundarios donde desarrollarán las respuestas cuando encuentren al antígeno para el que son específicas.

### **Linfocitos T.**

Los rasgos que diferencian la biología de los linfocitos T respecto a otros linfocitos son las siguientes:

- La maduración, a partir de células linfoides derivadas de la célula hematopoyética pluripotencial que emigran precozmente desde la médula ósea a otros órganos.
- El receptor antigénico de la célula T (TCR).
- La heterogeneidad funcional. Existen linfocitos T reguladores (colaboradores y supresores) y efectoras (citotóxicas), responsables de la hipersensibilidad retardada. Por el contrario, el receptor específico de antígeno de la célula B es una molécula de anticuerpo en la superficie de la célula B y reconoce patógenos completos sin la necesidad de que los antígenos sean procesados previamente.

## Introducción

- Restricción histocompatible. El TCR sólo reconoce al antígeno cuando es presentado formando un complejo con las moléculas del sistema principal de histocompatibilidad (MHC), bien de clase I o de clase II.

Los linfocitos T de la periferia expresan las moléculas de superficie, como TCR, CD2, CD3, CD5, CD7, receptor para las lectinas, fitohemaglutinina, concanavalina A, y uno de los siguientes:

- CD8. Reconocen antígenos presentados junto al HLA de clase I. La mayoría son citotóxicos.
- CD4. Reconocen antígenos presentados junto con el HLA de clase II. La mayoría desarrollan funciones colaboradoras (*helper*) aunque también hay un 10% que poseen actividad citotóxica e intervienen en fenómenos de hipersensibilidad retardada. Predominan sobre los CD8 en una relación 2:1.

Los linfocitos T CD4+, cuando se encuentran activados de forma crónica, tienden a diferenciarse en dos subtipos desde el punto de vista funcional, los *Th1* y *Th2*, caracterizados por su capacidad para producir distintas citocinas en respuesta al estímulo antigénico. Ambos subtipos proceden de las células *Thp* (primarias o *naive*), las cuales al ser estimuladas por un antígeno durante periodos cortos, se convierten en células *Th0*, capaces de secretar todas las citocinas. Con la estimulación crónica, las células *Th0* evolucionan hacia células *Th1* o *Th2*. Para que se desarrollen las células *Th1* es necesaria la IL-12, la cual es secretada por los macrófagos infectados; la IL-4 es esencial para el desarrollo de las células *Th2*.

- *Th1*. Secretan sobre todo IL-2, INF-gamma y TNF- $\beta$ . Muy efectivos en promover las reacciones de hipersensibilidad retardada en que las citocinas como el IFN-gamma, activan los macrófagos aumentando su capacidad microbicida.
- *Th2*. Producen IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. Ayudan a los linfocitos B a desarrollar una respuesta de anticuerpos, sobre todo de clase IgE.

Entre los linfocitos *Th1* y *Th2* se establecen interacciones mutuamente inhibitorias ya que la IL-10 y la IL-4 inhiben la proliferación de los *Th1* y el IFN-gamma inhibe la de los *Th2*.

Cuando el TCR reconoce al complejo MHC-péptido antigénico, se producen una serie de reacciones bioquímicas en el interior celular, algunas en segundos o minutos (fenómenos tempranos) y otros en horas o días (fenómenos tardíos). Los fenómenos

tempranos asociados a la activación de los linfocitos T son: la fosforilación/desfosforilación de proteínas de membrana y del citoplasma; la hidrólisis de fosfolípidos de membrana; y el aumento de la concentración de iones de calcio en el citoplasma. La consecuencia de los fenómenos anteriores es la activación de la transcripción de múltiples genes (fenómenos tardíos), como los de diversas citocinas (IL-2, INF-gamma, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6), receptores [receptor de alta afinidad para IL-2 (IL-2R)] y otras moléculas (HLA de clase II, moléculas de adhesión, etc.). Por último, la proliferación de los linfocitos T activados garantiza la expansión de células capaces de reconocer el antígeno exógeno ayudando a amplificar la respuesta inmune.

### **Linfocitos B.**

Son células originadas en la médula ósea a partir de la célula madre pluripotencial y especializadas en la producción de anticuerpos. Una vez maduros, expresan el receptor de la célula B, que consiste en inmunoglobulinas de membrana asociadas a otras moléculas. Circulan por la sangre y el sistema linfático y, al encontrar el antígeno para el que son específicas sus inmunoglobulinas, experimentan cambios madurativos hasta su diferenciación hacia célula secretora de anticuerpos. Esta última secreta grandes cantidades de inmunoglobulinas con las mismas regiones variables que las que expresaban en la membrana antes de ser estimulados. Los linfocitos B, tanto en reposo como activos, expresan también HLA de clase I y II.

### **ALTERACIÓN DE LAS CITOCINAS EN PACIENTES ALCOHÓLICOS.**

Es un hecho conocido que el alcoholismo se asocia con una respuesta inmune anormal. Recientemente se ha constatado que el consumo de etanol se acompaña de cambios en la síntesis y en las concentraciones circulantes de determinadas citocinas y de una activación de subpoblaciones linfocitarias citotóxicas que podrían contribuir a la aparición de la enfermedad hepática por alcohol. Esto puede explicarse porque la ingesta excesiva de alcohol favorece el aumento de la flora intestinal por Gram negativos. Esta ingesta elevada, junto con la hipertensión portal, favorece la traslocación bacteriana y la liberación de la endotoxina desde el lumen a la sangre. Estas endotoxinas liberadas son el principal estímulo para activar a las células de Kupffer, y otras células no parenquimatosas, de lo que resulta la producción de citocinas, Eicosanoides y radicales de oxígeno, los cuales participan en la generación de necrosis,

## *Introducción*

apoptosis, inflamación y fibrosis.

En el desarrollo de la lesión hepatocelular es relevante el factor de necrosis tumoral alfa (TNF), como inductor de la apoptosis y necrosis. Esta citocina junto con las interleucinas 1y 6 y la quimioquina, IL-8, propician la inflamación del tejido hepatocelular. En la fibrogénesis hepática influye el factor transformante del crecimiento (TGFB).

### **Concentraciones séricas de citocinas en alcohólicos sin disfunción hepática**

El alcohol es responsable de las alteraciones de la respuesta inmune y de los cambios en el perfil de citocinas, lo que se demuestra en múltiples estudios que a continuación describimos.

Mc Clain C et al (1993) demostraron que el incremento en la actividad de las citocinas se correlacionaba con el curso clínico de la enfermedad hepática y tenía valor pronóstico.

La IL-8 es secretada por el hígado, su elevación podría estar relacionada con la infiltración del hígado por neutrófilos que se observa en los pacientes con hepatitis alcohólica. Hill et al en 1993, compararon los niveles de IL-8 en pacientes con hepatitis aguda alcohólica, en pacientes con dependencia alcohólica y en un grupo control y encontraron niveles más elevados de IL-8 en los pacientes con hepatitis aguda alcohólica seguido de los pacientes con dependencia alcohólica. También observaron que en los pacientes con hepatitis aguda alcohólica los niveles de IL-8 descendían al mes y de forma más llamativa a los cuatro meses. La relación entre IL-8 y los diferentes estadios de enfermedad hepática alcohólica no se conocía hasta que Huang YS et al (1996) realizaron un estudio cuyo objetivo era evaluar la correlación entre IL-8 y los parámetros clínicos, bioquímicos y de supervivencia en los pacientes con enfermedad hepática alcohólica. Se midieron los niveles de IL-8 en varios grupos de pacientes: controles, pacientes con hígado graso alcohólico y no alcohólico, pacientes con hepatitis alcohólica, cirrosis alcohólica y hepatitis viral. Por un lado, se observaron niveles más elevados de IL8 en los pacientes con hepatitis aguda alcohólica en comparación con los otros grupos; y por otro lado, se encontraron niveles más altos de IL8 en los pacientes con hígado graso, cirrosis alcohólica y hepatitis viral al compararlos con los controles y los pacientes con hígado graso no alcohólico. También observaron que los niveles de IL-8 se correlacionaban con parámetros bioquímicos e histológicos de severidad y encontraron niveles más altos en los pacientes que fallecieron. Estos resultados sugieren

que la IL-8 se activa en pacientes con enfermedad hepática alcohólica, sobre todo en paciente con hepatitis aguda alcohólica, y que se correlaciona estrechamente con el daño hepático, reflejando la gravedad de la enfermedad hepática alcohólica, por lo que podría considerarse un predictor de supervivencia en pacientes con hepatitis alcohólica.

Laso FJ et al (1998) valoraron la posible relación entre los niveles de IL-12, la ingesta de etanol y la existencia de enfermedad hepática alcohólica; todos los pacientes incluidos en el estudio habían consumido 90 gramos de etanol durante al menos 5 años. Los niveles de IL-12 fueron significativamente mayores en sujetos alcohólicos sin enfermedad hepática en comparación con los controles. En pacientes con cirrosis los valores de IL-12 variaban dependiendo de la ingesta de etanol en el momento de la evaluación: se encontraron niveles elevados de IL-12 en pacientes con cirrosis alcohólica con ingesta activa de etanol; sin embargo, en los pacientes cirróticos con abstinencia por lo menos durante un año, los niveles de IL-12 estaban dentro del rango de la normalidad.

Más recientemente, González-Quintela A et al (2000), realizaron un estudio cuyo objetivo principal era evaluar las variaciones en los niveles de citocinas en los pacientes alcohólicos con síndrome de abstinencia agudo y en sujetos sanos que se sometían a una ingesta aguda de alcohol (determinando los niveles de citocinas en dos ocasiones). En los sujetos alcohólicos se medía los niveles de citocinas al inicio y a los seis días de abstinencia; en los sanos la medición se realizaba en el momento basal y 36 horas después de la ingesta aguda. Observaron que en los alcohólicos se incrementaba los niveles de IL-6, IL-10 y dichos niveles descendían unos pocos días después de la abstinencia alcohólica, lo que indica que los niveles de citocinas varían rápidamente entre la ingesta aguda y la abstinencia. En los sujetos sanos observaron un aumento de la IL-8 después de la ingesta.

Nicolaou C et al (2004) publicaron la influencia del consumo excesivo de alcohol en los niveles séricos de interleucinas como IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 y las concentraciones de TNF-alfa. Participaron en el estudio 43 sujetos que fueron admitidos en el centro de desintoxicación del Hospital Universitario Psiquiátrico de Atenas, de los que excluyeron aquellos pacientes con patología de base o consumidores de otras sustancias. Estos autores observaron en pacientes alcohólicos sin enfermedad hepática un incremento significativo de la IL-6, pero los niveles de IL-8, IL-10, IL-12 y las concentraciones de TNF-alfa fueron comparables a las halladas en los sujetos control.

Es evidente que las alteraciones del equilibrio entre citocinas son las

## *Introducción*

responsables de las manifestaciones hepáticas y sistémicas que ocurre en los pacientes alcohólicos y que el TNF alfa parece ser el causante inicial de los múltiples tipos de lesión hepática que se producen. Sin embargo, aunque las citocinas son las responsables de las alteraciones hepáticas, se ha observado que las citocinas en concentraciones fisiológicas tienen un importante papel en la regeneración hepática. Por lo que el objetivo final de una terapia anticitocina iría dirigido a mantener su capacidad de regeneración y atenuar su actividad citolítica.

### **TNF- alfa**

El TNF alfa es sintetizado por monocitos y macrófagos activados. En el hígado solo las células de Kupffer son capaces de producirlo, aunque no de forma constitutiva sino con activación previa. El TNF-alfa ejerce sus efectos sobre la célula tras unirse con dos tipos de receptores de la membrana: TNFR1 y TNFR2. Los hepatocitos disponen predominantemente de receptores TNFR1.

Se ha visto que en los pacientes alcohólicos crónicos se produce una secreción significativa de TNF alfa por las células de Kupffer (Mc Clain C, 1999) y un aumento de la forma soluble de TNFR1 en los pacientes con cirrosis hepática (García Ruiz P, 2004). EL TNF-alfa constituye un factor importante en el desarrollo del daño hepático inducido por el alcohol: la unión del TNF-alfa a su receptor activa una cascada que lleva a la necrosis y apoptosis de la mayoría de los tejidos e incrementa la expresión de moléculas de adhesión intracelulares, lo que promueve la inflamación.

Rodríguez DA et al (2004) realizaron un estudio in vitro incubando distintos tipos celulares en etanol (células hepáticas humanas y de ratas, células miocárdicas de ratas y células de adenocarcinoma colónico humano) y midieron mediante ELISA los niveles de TNF-R1. Los resultados indicaron que la exposición de los diferentes tipos celulares a concentraciones farmacológicas de etanol, incrementaba los receptores de TNF-alfa (dosis y tiempo dependiente) y que puede explicar el daño que el TNF-alfa realiza en los distintos tejidos. Iimuro Y et al (1997) realizaron un estudio en ratas que se exponían a etanol a través de un modelo de alimentación enteral. Antes de la administración de etanol se administraba anticuerpos anti TNF-alfa. Estos autores demostraron que el TNF-alfa es el mediador del daño hepático y de la inflamación y que la administración de anticuerpos anti TNF-alfa reducía de forma llamativa el daño celular. Felver ME et al (1990) demostraron que la elevación del TNF-alfa en pacientes con hepatitis aguda alcohólica era altamente predictiva de mortalidad. Midieron los

niveles de TNF-alfa en 23 pacientes con hepatitis aguda al ingreso y después de 30 días de hospitalización y realizaron el seguimiento de los pacientes durante dos años, de los que 14 pacientes murieron en una media de ocho meses tras el alta. Encontraron que la presencia de TNF-alfa elevado al ingreso o al alta hospitalaria se asociaba con muerte en el 82% de los pacientes, mientras que la ausencia de elevación del TNF-alfa se asociaba con una supervivencia del 100% (estas diferencias fueron estadísticamente significativas). No encontraron incremento de los niveles de TNF-alfa en pacientes alcohólicos sin clínica de enfermedad hepática, en paciente con cirrosis alcohólica ni en los controles.

Por otro lado, en animales de experimentación carentes de células de Kupffer, de receptores TNF-R1 o que han recibido anticuerpos anti-TNF-alfa, se ha demostrado que la administración de etanol no ocasiona daño hepático (Adachi Y, 1994; Yin M, 1999; Iimuro Y, 1997). Adachi Y et al (1994) demostraron que las células de Kupffer participan en el daño hepático producido por el alcohol. En este estudio administraron clorhidrio de gadolinio (GdCl13) para inactivar las células de Kupffer y observaron una reducción en las alteraciones hepáticas (hígado graso, necrosis e inflamación). Esto podría indicar que el etanol per se no estimula la secreción de TNF-alfa, sino, como han demostrado otros autores, la disminuye (Szabo G, 1996; Batey R, 1998). Szabo G et al (1996) demostraron que el tratamiento in vitro de los monocitos con dosis farmacológica de alcohol llevaba a una disminución del TNF-alfa e IL-1 tras la estimulación por un Gram negativo o LPS. También se ha visto que la administración de TNF-alfa en pacientes no tratados con etanol o la incubación in vitro con TNF-alfa de hepatocitos de individuos sanos, no se asocian con muerte hepatocitaria, sino que promueven la proliferación celular. Por tanto, cabe plantearse que en la enfermedad hepática aguda haya factores relacionados con el etanol que propicien, por una parte, un aumento de la secreción de TNF-alfa por las células de Kupffer, y que por otra parte, hagan más vulnerables los hepatocitos a la acción del TNF-alfa.

### **Receptores TNF-R1**

Se ha observado que el etanol aumenta los TNF-R1, pero no se conoce el mecanismo por el que se produce. Se sabe que la señal intracelular mediada por TNF-R1 no sólo activa el camino hacia la apoptosis, sino que también activa las moléculas de adhesión intracelular como las ICAMS-1 (Oudar O, 1998; Satoh S, 1994), lo que condiciona el reclutamiento de neutrófilos y de linfocitos, que inducen la inflamación.



## *Introducción*

El incremento de los ICAM-1 se ha documentado en ratones alimentados con etanol de forma crónica (<biblio>). Estos hallazgos pueden explicarse por la elevación del TNF-alfa, por el incremento del TNFR1 o por la combinación de ambos.

Nanji AA et al (1995) utiliza un modelo de ratas con alimentación enteral. Las ratas se alimentan con dietas grasas ricas en etanol o con dietas isocalóricas ricas en dextrosa. Se sacrificaron y evaluaron los cambios hepáticos, los niveles de ARNm del TNF-alfa, la endotoxemia y el ICAM. Las ratas alimentadas con etanol mostraron una inflamación más severa y moléculas de ICAM en los hepatocitos. Las moléculas de ICAM se correlacionaron con la expresión del ARNm del TNF-alfa y niveles de endotoxina. La asociación entre ICAM, endotoxemia y ARNm del TNF-alfa, sugiere un papel de estos mediadores en el proceso inflamatorio en la lesión hepática alcohólica.

### **Moléculas de adhesión (AMs)**

El endotelio está protegido por una serie de mecanismos homeostáticos como la respuesta inmune, el mantenimiento de una superficie no trombótica y el metabolismo de las lipoproteínas (Ross R, 1993). Varias situaciones pueden llevar a la activación de las células endoteliales, lo que lleva a la aparición de moléculas de adhesión en la superficie celular y al reclutamiento de neutrófilos y linfocitos, dando lugar a la inflamación.

Las moléculas de adhesión intracelular (AMs), tales como Selectina-E, ICAM-1, VCAM-1, median el ataque de los leucocitos a la superficie endotelial y puede ser importante en el control de extravasación de los leucocitos desde la circulación al sitio de inflamación (Bevilacqua MP, 1993). La elevación de los niveles de Selectina-E reflejan siempre la activación del endotelio debido a un único origen, en cambio el incremento de los niveles de ICAM-1 pueden reflejar activación endotelial o/ y inmune (Gearing AJH, 1993). Las moléculas de adhesión también pueden ser detectadas de forma soluble en suero y normalmente reflejan una elevada expresión de las células de membrana. El incremento de las moléculas de adhesión intracelular se han observado principalmente en pacientes con infecciones, enfermedades inflamatorias y neoplásicas (Gearing AJH, 1993). Las citocinas proinflamatorias (IL-1, TNF alfa) y las endotoxinas (Bevilacqua MP, 1993) son potentes estimulantes de la expresión de las moléculas de adhesión en el endotelio.

En los pacientes con enfermedad hepática alcohólica, se ha encontrado un diferente patrón de expresión de las AMs que podría deberse al desbalance en el perfil

de citocinas (Adams DH, 1994). Algunos autores sugieren que el tipo de infiltrado inflamatorio (mononuclear o polimorfonuclear) visto en los pacientes con enfermedad hepática alcohólica depende en última instancia de las moléculas de adhesión intracelular expresadas en el endotelio hepático (Adams DH, 1994).

En los pacientes alcohólicos, el análisis de las moléculas de adhesión se ha realizado fundamentalmente en sujetos con enfermedad hepática alcohólica. Los pacientes con cirrosis o hepatitis aguda alcohólica muestran niveles más altos de AMs comparado con controles no alcohólicos (Adams DH, 1994). Además, los pacientes con hepatitis aguda alcohólica y los bebedores activos presentan niveles más altos de AMs que aquellos con cirrosis estable o abstinentes (Shimada S, 1993; Adams DH, 1994)

Se ha encontrado una correlación entre los niveles séricos de las AMs y la expresión de éstas en el endotelio hepático (Adams DH, 1994), con el grado de daño histológico (Ishii K, 1994; Douds AC, 1997) e incluso con la evolución clínica a hepatitis aguda alcohólica (Shimada S, 1993)

Scanella E et al (1999) realizaron un estudio con 30 pacientes alcohólicos sin enfermedad hepática y 30 controles, en los que midieron los niveles de AMs. Hasta ese momento los estudios que se habían realizado en alcohólicos sin enfermedad hepática tenían un tamaño muestral pequeño y resultados controvertidos. En el estudio de Scanella, se apreció un incremento significativo de las AMs en pacientes alcohólicos asintomáticos sugiriendo activación endotelial y /o inmune. Se controlaron factores de confusión como el tabaco y la hiperlipemia. Se observó que los niveles séricos de ICAM-1 y Selectina-E fueron mayores en alcohólicos, mientras que los niveles séricos de VCAM fueron similares en ambos grupos. La relación dosis dependiente entre la ingesta alcohólica y los niveles séricos de las moléculas de adhesión sugieren un efecto directo o indirecto del etanol en el endotelio

Las AMs también son consideradas como marcadores de aterosclerosis (Hwang SJ, 1997) siendo específicas de la enfermedad isquémica cardíaca (Ghaisas NK, 1997). Por ambos motivos, algunos estudios han sugerido que los sujetos que abusan de alcohol podrían tener un riesgo significativamente mayor de desarrollar infarto agudo de miocardio o muerte de causa cardíaca que los sujetos abstinentes; mientras que otros autores han encontrado que el consumo moderado de alcohol podría ser beneficioso a nivel cardiovascular (Sacco RL, 1999).

Rohde LE et al (1999) realizaron un estudio en el que concluyen que una elevada concentración plasmática de ICAM se asocia con un incremento del riesgo de

## *Introducción*

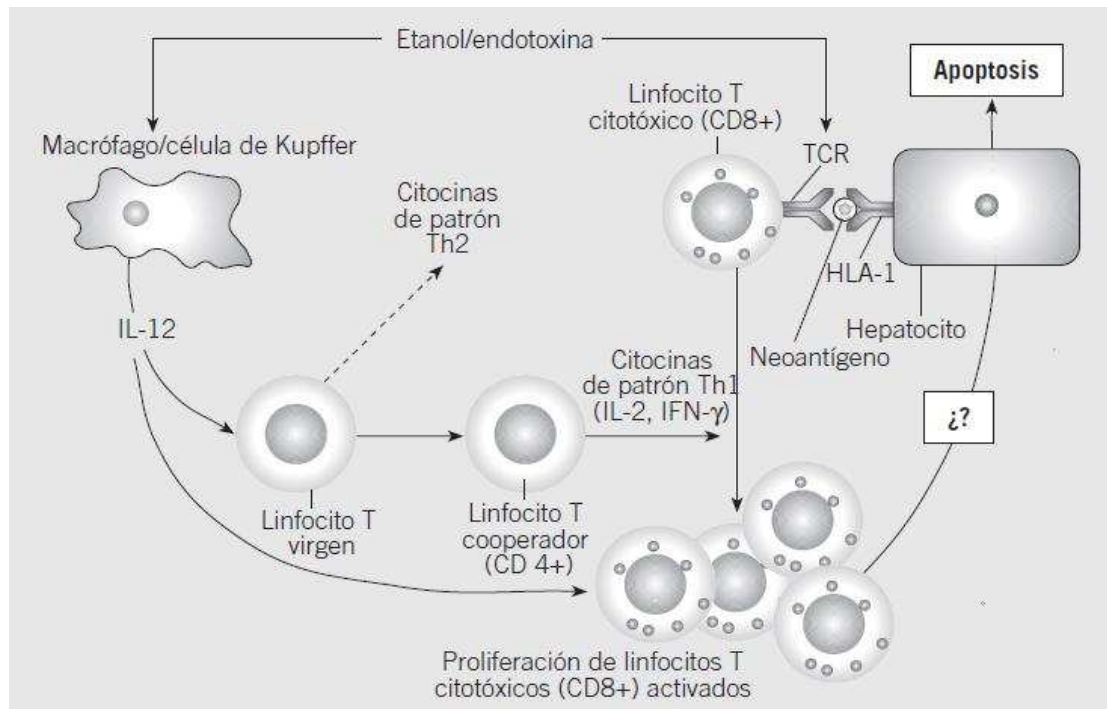
padecer eventos coronarios. Ellos determinan los niveles de ICAM en 948 hombres de mediana edad, sin historia previa de enfermedad cardiovascular. Los niveles de ICAM aumentan con la edad y se asociaron de forma significativa con el tabaco ( $p < 0.001$ ), hipertensión ( $p < 0.05$ ), y con el consumo de alcohol ( $p < 0.006$ ). Una correlación positiva se observó entre ICAM y triglicéridos ( $r = 0.15$ ;  $p < 0.001$ ), fibrinógeno ( $r = 0.21$ ;  $p < 0.001$ ) y homocisteína ( $r = 0.09$ ;  $p = 0.02$ ) y una correlación negativa se observó con HDL-Colesterol ( $r = -0.15$ ;  $p < 0.001$ ). Por tanto, se apreció que las concentraciones plasmáticas de ICAM incrementan cuando aumenta la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular, la media de las concentraciones plasmáticas fue 231, 236, 245, 257 y 312 para aquellos sujetos con uno, dos, tres y más de cuatro factores de riesgo respectivamente ( $p < 0.01$ ). En un análisis multivariante, la edad, el tabaco, la diabetes, la tensión arterial sistólica, los niveles séricos de homocisteína y fibrinógeno se asocian de forma independiente con los niveles de ICAM.

Sacanella E et al (2002) realizaron un estudio para evaluar la relación entre el consumo de alcohol y los niveles de las moléculas de adhesión implicados en la patogenia de la aterosclerosis precoz. Estudiaron 100 hombres aparentemente sanos, con similares factores de riesgo cardiovascular y lo dividieron en cuatro grupos según el consumo de etanol. Encontraron un descenso en los niveles de las moléculas de adhesión en los sujetos con consumo moderado (20-40 gramos/día) en comparación con los abstinentes y los consumidores excesivos, lo que indicaba que el consumo moderado de alcohol podría proteger contra el desarrollo de aterosclerosis.

### **Disbalance en la respuesta inmune Th1/Th2**

En el alcoholismo crónico las publicaciones referentes a las concentraciones séricas de citocinas de patrón T helper 1 (Th1), como IL-2 e interferón gamma y de patrón Th2 (p.ej. IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) secretadas por linfocitos T aportan resultados muy discordantes (Vicente-Gutiérrez MM, 1991; Nicolau C, 2004). Laso FJ et al (1999) tras analizar los valores intracelulares de citocinas en poblaciones específicas de células T, constataron que en los individuos alcohólicos crónicos la ingesta excesiva de etanol se acompañaba predominantemente de un patrón de secreción de citocinas de tipo Th1. Probablemente este patrón secretor está inducido por un incremento de las concentraciones circulantes de IL-12 secretada por los macrófagos, incluidas las células de Kupffer (Laso FJ, 1998), cuya síntesis estaría relacionada con la endotoxemia (Heizel FP, 1994).

Las citocinas de patrón Th1 intervendrían, junto con la IL-12, en la activación y proliferación de determinadas poblaciones linfoides T. En este sentido, se ha detectado en los pacientes alcohólicos, con y sin enfermedad hepática, una expansión de linfocitos T, en particular CD8+ (citotóxicos) que expresan en su membrana antígenos de activación (Laso FJ, 1996 y 1997). Existen más estudios que también han comunicado una activación de linfocitos T CD8 en el alcoholismo (Cook RT, 1991; Song K, 2001; Jerrells TR, 2002).



A esta activación linfoide T puede contribuir el etanol, de forma directa o indirecta, promoviendo la expresión en la membrana celular de moléculas del sistema HLA (Parent LJ, 1987; Singer DS, 1989), o bien indirectamente gracias a la acción inmunógena de la endotoxina y de los neoantígenos que se expresan junto a moléculas HLA de clase I en la membrana de los hepatocitos (Chedid A, 1991). Los clones autoreactivos de Linfocitos T citotóxicos activados podrían dirigirse contra tales neoantígenos y provocar la consiguiente muerte celular por apoptosis, lo que se denomina *citotoxicidad autoinmune*. Un dato que apoya esta hipótesis es la constatación de linfocitos CD8 en hígado de pacientes con enfermedad hepática alcohólica.

En contraposición a lo anteriormente expuesto, Starkenburg S et al (2001) realizaron un estudio para valorar las alteraciones en el sistema inmune producidas por el consumo de etanol, basándose en los cambios de celularidad de los leucocitos en el bazo, el fenotipo de superficie, así como las alteraciones en la función de Th1 y Th2.

## *Introducción*

Usaron ratones que alimentaron con una dieta líquida rica en alcohol y un grupo control que alimentaron con una dieta sin alcohol, durante 12 días. Durante el periodo de alimentación se evaluaron los leucocitos por citometría de flujo y se extrajo sangre para evaluar la IgE y los niveles de alcohol. Los resultados obtenidos concluyen que el consumo de etanol por el ratón causan un descenso de la función de los TH1 y un rápido incremento en los niveles de inmunoglobulina E (IgE) sistémico.

Otro estudio, Mandrekar P et al (2004), que se realizó en voluntarios sanos, observaron que el consumo moderado de alcohol (0.8 gr/kg de peso) inhibe la capacidad aloestimuladora de las células dendríticas. Además, en este mismo estudio, se observó el mismo efecto cuando las células dendríticas se sometían al alcohol *in vitro*. Por tanto, el tratamiento con alcohol de las células dendríticas durante la diferenciación celular muestra una reducción de la IL-12. Las células T CD4, que son estimuladas por células dendríticas tratadas con alcohol, muestran un descenso del INF-gamma, que puede solucionarse con la administración exógena de IL-12, lo cual indica una inhibición de la respuesta Th1.

La administración exógena de IL-12 e IL-2 puede restablecer completamente la actividad proliferativa de las células T en aquellos cuyas células dendríticas se han tratado con alcohol, esto indica que estas citocinas pueden revertir el estado de anergia de los linfocitos T (Grohmann U, 1997; Essery G, 1988)

Varios estudios (Hoerner M, 1986; Kaplan DR, 1988; Izumi N, 1989; Mac Gregor RR, 1986; Mili F, 1992; Paronetto F, 1985; Vlock DR, 1991) han demostrado que el alcohol altera la respuesta inmune celular y humoral, lo que lleva a un retraso de la respuesta de hipersensibilidad (es una reacción Th1 dependiente) en humanos y ratones (Schode H, 1996; Tonnesen H, 1992; Waltenbaugh C, 1997) y una elevación de los niveles de inmunoglobulinas. En esta misma dirección, existen diversas publicaciones que demuestran que el alcohol desplaza la respuesta inmune de Th1 hacia Th2 (Peterson JD, 1998; Schode H, 1996; Szabo G, 1995, 1996; Waltenbaugh C, 1997) lo que es evidente por la observación de una producción disminuída de INF-gamma relacionada con TH1 (Macatonia SE, 1993 y 1995).

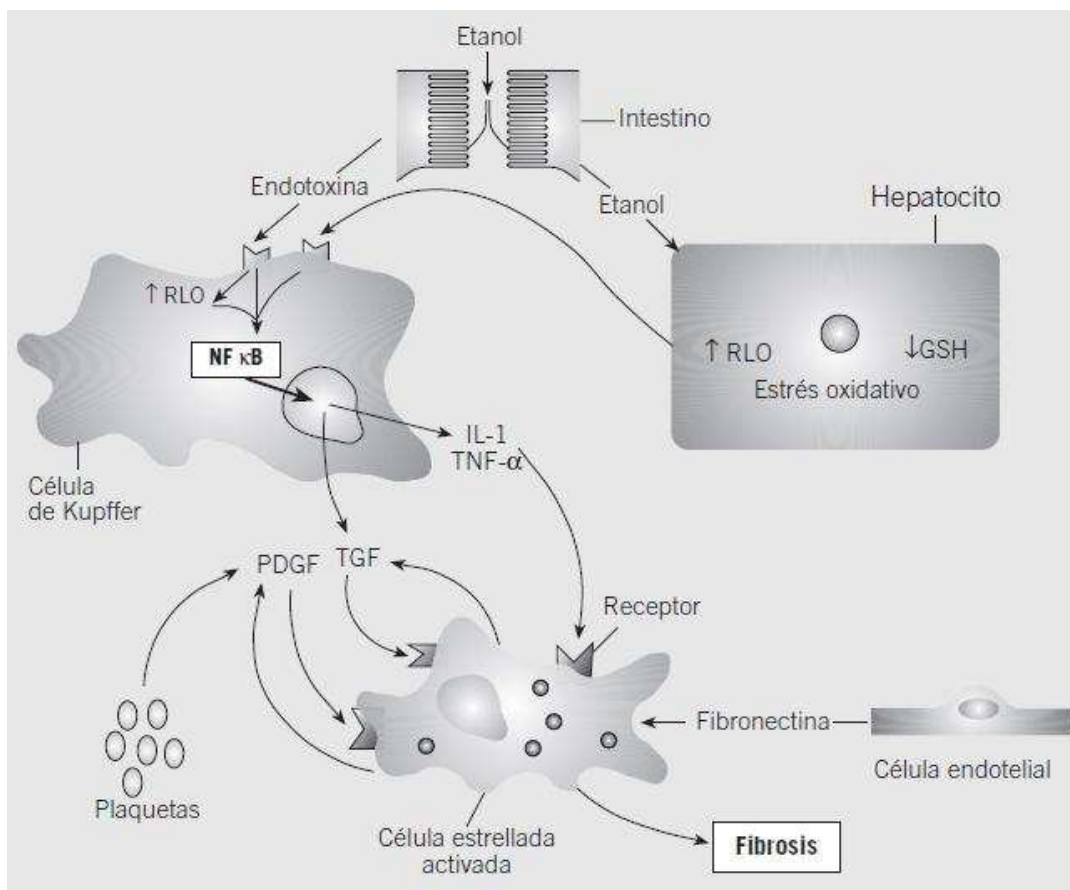
Se ha visto que las células presentadoras de antígeno (CPA) influyen en el desarrollo de la respuesta inmune de Th1 y Th2. El etanol afecta a la función de las CPA (ej. células dendríticas, macrófagos y células B) que disminuye los niveles de IL-12 (Waltenbaugh C, 1997). La producción de IL-12 por los APC es importante para el desarrollo de los Th1 (Macatonia SE, 1993 y 1995; Trinchieri G, 1993) y la inhibición de

los Th2 (Trincheri G, 1993) y juega un papel muy importante en la alteración de la respuesta inmune inducida por el alcohol (Waltenbaugh C, 1997). Ese desplazamiento de la respuesta Th2 se ve reflejado en un aumento de los niveles de IgE que se ha observado en pacientes alcohólicos.

Como vemos existen diversas teorías con respecto a la respuesta inmune de los linfocitos Th. Por un lado existen autores que hablan de un predominio de los Th1 y otros que apoyan el desbalance de Th1 y Th2 hacia un aumento de los Th2.

### Hipergammaglobulinemia

En los pacientes alcohólicos se observa hipergammaglobulinemia, que se puede explicar por el incremento de los TGB-1 y del efecto del LPS. El TGB-1 pertenece a una superfamilia de factores de crecimiento. Tiene muchos efectos diferentes: inhibidor del crecimiento, agente fibrogénico importante y una fuerte acción antiinflamatoria.



La exposición crónica a etanol in vivo realiza la producción de TGF-B1 por las células de Kupffer (Matsuoka M, 1990). Este estudio analiza las células de Kupffer y lipocitos aislados de un modelo de rata con fibrosis hepática alcohólica. Observaron que el hígado de una rata con fibrosis hepática de origen alcohólico expresa y libera TGF-B1;

## *Introducción*

esta citocina es la responsable de la formación de colágeno por los lipocitos hepáticos, lo que podría explicar el mecanismo molecular de la fibrogénesis hepática. En un estudio de exposición in vitro a dosis fisiológicas de etanol (Szabo G, 1996) donde se estimulaba con enterotoxina de bacterias Gram positivas o LPS de Gram negativos LPS, observaron un incremento en la producción de IL10 y de TGF-B1 por los monocitos que conllevaba a una reducción del TNF-alfa e IL-1.

Coffman RL et al (1989), en un modelo en ratón, demostraron que la TGF-B1 aumentaba de forma específica la producción de IgA por las células B estimuladas por LPS: la adición de TGF-B a los cultivos de células B de roedores estimulados por LPS causaban un aumento diez veces mayor de la producción de IgA. La IgA constituye solo el 0.1% del total de las inmunoglobulinas en los cultivos de células B estimulados por LPS, pero este porcentaje se eleva al 15-25% en cultivos en los cuales se ha añadido TGF-B e IL-12.

## **Inmunoglobulina E**

En los alcohólicos aunque se observa una hipergammaglobulinemia, destaca el aumento de IgE. Como mencionamos antes, el desplazamiento de la respuesta inmune hacia un aumento de los Th2 se refleja en un aumento de la IgE. Esto podría deberse a que para la síntesis de IgE es necesaria la presencia de citocinas producidas por los Th2.

Varios estudios refieren un incremento de las concentraciones de IgE en alcohólicos (González-Quintela A, 1995 y 1999; Hällgren R, 1983; Smith WI Jr, 1980; Vans Epps E, 1976; Vidal C, 1994). En el estudio de González-Quintela A et al (1999), se estudió un grupo de pacientes con síndrome de abstinencia y se compararon con los controles. Los niveles de IgE, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 y IL-13, fueron más altos en pacientes alcohólicos en comparación con sujetos sanos y se apreció cierto paralelismo entre los niveles de IgE y los niveles de IL-10 y IL-13. Concluyen que la elevación de la IgE en alcohólicos con síndrome de abstinencia se acompaña de un incremento del perfil de citoquinas de tipo 2. El etanol induce dichas alteraciones en el perfil de citoquinas que pueden contribuir al incremento de los niveles de IgE en alcohólicos.

Waltenbaugh C et al (1998), realizaron un estudio en ratones a los que se administró etanol durante un corto periodo de tiempo (11 días), en los que encontraron resultados similares al realizado por González-Quintela A. Observaron un descenso de las citocinas producidas por linfocitos Th1, en relación con el daño que el etanol produce sobre las APC (estudios previos como el de Szabo G et al, 1993 y 1995

demuestran que el alcohol produce un efecto supresor en la función de las células presentadoras de antígenos)

Aunque como hemos mencionado el patrón de citocinas Th2 se asocia con un incremento de la IgE, existen estudios contradictorios. Domínguez-Santalla MJ et al (2001) valoraron la relación entre los niveles de IgE en alcohólicos y el desbalance de citocinas producido por la relación Th1/Th2. Se incluyeron en el estudio 25 pacientes ingresados en el hospital por síndrome de abstinencia alcohólica. De los cuales 5 eran atópicos y 20 no atópicos (valorados por test de reactividad cutánea). Se analizó los valores de IL-4, IL-10, IL-12, IL-13 y INF-gamma y los niveles de IgE. Los resultados se compararon con 15 controles sanos (7 atópicos y 8 no atópicos). Los niveles de IgE fueron mayores en los alcohólicos que en los controles tanto atópicos como no atópicos. El cociente IL-4/ INF-gamma (que expresa el balance Th1/Th2) fue significativamente más bajo en los alcohólicos que en los controles sanos, atópicos y no atópicos. No se observaron diferencias en los valores de IL-10, IL-12 e IL-13 entre alcohólicos y controles. Tampoco se demostró correlación entre la producción de citoquinas y niveles séricos de IgE. Estos autores concluyeron que existe un incremento de los niveles de IgE en alcohólicos junto con un paradójico descenso de las citocinas producidas por Th2, cuyos hallazgos son independientes del estado de atopia. Vidal C et al (2002) analizaron la influencia del consumo de alcohol en las concentraciones de IgE total y específicas en suero de pacientes estudiados en una clínica de alergia (atópicos y no atópicos). Concluyeron que el consumo de alcohol, incluso en cantidades moderadas, se asociaba con un aumento de las concentraciones de IgE total y específica (frente un antígeno en particular). Existen otros estudios que sustentan la elevación de la IgE sérica total en alcohólicos no atópicos cuando lo comparas con controles sanos (Domínguez -Santalla MJ, 2001; González-Quintela A, 1995 y 1999; Hallgren R, 1983; Smith WI Jr, 1980; Van Epps E, 1976; Vidal C, 1994). Por otra parte, se ha observado un descenso de la IgE sérica en alcohólicos después de un síndrome de abstinencia (González-Quintela A, 1995; Hallgren R, 1983; Smith WI Jr, 1980).

Por tanto, el incremento de IgE parece independiente de las alteraciones inmunológicas observadas. Además, el aumento de IgE ocurre a pesar de un descenso de la producción de IL-4 por las células sanguíneas, que debería asociarse a un descenso de la síntesis de IgE. Para explicar esta situación se han surgido varias hipótesis: por una parte, la interacción del LPS con el CD14 de las APC lleva a una fuerte producción de IL-12 (Cleveland MG, 1996) el principal promotor de la maduración de los Th1



## Introducción

(Macatonia SE, 1995). Es interesante saber que el locus CD14 está próximo a la región genómica que controla los niveles de IgE, por lo que un polimorfismo genético en el CD14 se asocia con alteración de los niveles de IgE en humanos (Baldini M, 1999). Esto nos explicaría el aumento de la IgE en presencia de un aumento de los Th1 que en un principio parecería contradictorio; por otra parte, los LPS pueden promover la síntesis de IgE (Lapa e Silva JR, 2000; Mandler R, 1993) y la endotoxemia inducida por el alcohol también podría ser responsable del desarrollo de la respuesta de Th1 y el incremento en la síntesis de IgE.

## Quimioquinas

Otro mecanismo importante por el que el alcohol contribuya a la infección son las alteraciones en las quimioquinas. Las quimioquinas son un grupo de moléculas proinflamatorias que aumentan la adherencia y la migración de los neutrófilos al sitio de la inflamación. La elaboración de quimioquinas es muy importante en la neumonía bacteriana, ya que la neutralización de su actividad durante la infección conduce a la disminución del reclutamiento de neutrófilos, deterioro de la eliminación de bacterias y mayor mortalidad (Greenberger MJ, 1996; Ulich TR, 1995)

La intoxicación alcohólica aguda deteriora la acción de las quimioquinas demostrado tanto *in vitro* (Arabia S, 1999; Szabo G, 1999) como *in vivo*, al administrar *Streptococcus pneumoniae* (Boé DM, 2001). Boé DM et al (2001), demostraron que el alcohol induce la supresión de las quimioquinas en respuesta a la infección. Esto se ha asociado con daño en el reparto de neutrófilos al sitio de infección, el desarrollo de infección severa y el incremento de mortalidad secundario a neumonía.

Boe DM et al (2003) realizaron un estudio cuyo propósito era determinar si el alcohol inducía supresión de las quimioquinas en respuesta a una infección neumocócica y observaron que el alcohol dañaba la expresión de moléculas de adhesión de los neutrófilos y producía una disminución de la quimiotaxis, que contribuiría a un mayor riesgo de infección neumocócica.

En el 2005, Quinton LJ et al, valoran los efectos locales y sistémicos de la administración de quimioquina en aquellas situaciones en las que existe supresión del reclutamiento de neutrófilos debido al etanol. Administraron una proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-2) o *Klebsiella pneumoniae* a ratas para evaluar la migración de neutrófilos alveolares en ausencia o presencia de intoxicación etílica aguda. Dependiendo del protocolo, las ratas recibían por vía intravenosa o intratraqueal

quimioquina, veinte minutos después de la MIP-2 o de *K. pneumoniae*. Las ratas fueron sacrificadas unas horas después de recibir quimioquinas. Ellos observaron que la administración exógena de quimioquinas puede ser útil en mejorar las defensas del huésped en pacientes con intoxicación alcohólica, aunque la intoxicación alcohólica produce daño en el reclutamiento de neutrófilos independientemente del gradiente de quimioquinas.

Además de las alteraciones inmunes en los pacientes alcohólicos se encuentran con frecuencia otras alteraciones hematológicas como macrocitosis, reticulocitosis, trombocitopenia y otras citopenias combinadas. El mecanismo por el que se produce no este bien definido, aunque algunos estudios han sugerido el efecto tóxico directo del etanol y sus metabolitos (Beaugé F, 1988; Latvala J, 2001; Levine RF, 1986; Meagher RC, 1982; Wickramasinghe SN, 1986). Se ha observado que los pacientes alcohólicos con anemia presentan anomalías en recuento de leucocitos y plaquetas con más frecuencia que los no alcohólicos.

Liu YK (1980) publica un artículo en el que comenta que la linfopenia y granulocitopenia transitoria puede ocurrir en alcohólicos sin esplenomegalia, ni cirrosis ni infección ni anemia megaloblástica por déficit de folato. La médula ósea de los pacientes con granulocitopenias con frecuencia es hipocelular con pocos granulocitos maduros y la reserva funcional de la médula se reduce. El mecanismo por el que el alcohol suprime la granulopoyesis se desconoce. La toxicidad directa del alcohol en las células del sistema hematopoyético y el aumento de la susceptibilidad individual para el efecto tóxico del alcohol pueden ser factores importantes. El alcohol también causa deterioro funcional de granulocitos (adhesión, motilidad y quimiotaxis), macrófagos (motilidad y fagocitosis) y los linfocitos (desarrollo de la reacción de hipersensibilidad cutánea tardía), probablemente por la perturbación de la membrana celular, llevando a un incremento del nivel del AMPc intracelular.

Perlino CA et al (1985) realizaron un estudio para definir los posibles factores asociados a la muerte en la bacteriemia por neumococo. Se revisaron todos los casos en dos hospitales en el periodo de un año. El incremento de la mortalidad se asoció con mujeres, adquisición nosocomial, la presencia de leucopenia o trombopenia, shock y en el adulto, SDRA. Los pacientes leucopénicos y no leucopénicos se compararon para ver que podía predisponer a la leucopenia. El alcoholismo fue la única condición asociada que se relacionó con la presencia de leucopenia. La asociación alcoholismo y leucopenia se observó en un grupo de varones jóvenes. Concluyen que la relación entre

## *Introducción*

alcoholismo, leucopenia y sepsis neumocócica es una entidad clínica importante vista en pacientes jóvenes y se asocia a alta mortalidad.

### **ALTERACIONES DEL SISTEMA DE CITOCINAS Y OTROS MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN EN ALCOHÓLICOS CON INFECCIÓN. ESTUDIOS IN VIVO E IN VITRO.**

La mayoría de los trabajos que existen sobre citocinas y alcohol estudian la relación entre éstas entre sí o entre citocinas y sepsis, pero existen pocas publicaciones sobre la alteración de las citocinas en alcohólicos sépticos o con algún tipo de agresión que provoque una respuesta sistémica. La mayoría de los estudios relacionados con este tema han sido realizados in vitro.

El sistema inmune responde a cualquier daño debido al alcohol (Peterson JD, 1998; Laso FJ, 1999) o al cáncer (Ito N, 1999) por la rápida producción de citocinas proinflamatorias y otros mediadores de la inflamación. Después de la respuesta inicial inflamatoria tiene lugar una respuesta antiinflamatoria compensadora. A pesar que esta respuesta parece proteger al huésped del daño producido por la inflamación, mucho de los mediadores de la respuesta antiinflamatoria tiene una actividad inmunosupresora intensa, que induce un estado de inmunosupresión transitoria que predispone a infecciones causadas por patógenos oportunistas.

Se han realizado múltiples estudios in vitro para valorar la respuesta de citocinas ante infecciones en animales alimentados con etanol. Parece que el tiempo entre el consumo de etanol y la exposición a la infección influye en la respuesta.

Las infecciones más frecuentes en los pacientes alcohólicos en actos médicos o quirúrgicos, cuando se comparan con controles, son las urinarias, traqueobronquitis y neumonía

#### **Concentraciones séricas de citocinas.**

Nelson S. et al (1989) realizaron un estudio in vitro, en ratas normales y sometidas a alcohol de forma crónica (alcohólicas crónicas) a las que se le administraba por vía intraperitoneal o intratraqueal bien solución salina o bien etanol; en los siguientes treinta minutos se le administraba una inyección intravenosa o intratraqueal de LPS. El LPS intravenoso causaba un incremento sustancial de los niveles de TNF-alfa séricos a los noventa minutos de su administración en ratas normales y con

alcoholismo crónico, que habían recibido solución de salino. En cambio, el pico sérico de TNF-alfa fue suprimido significativamente en ratas normales y alcohólicas crónicas a las que se administraron una inyección aguda de etanol. Cuando el LPS se administró por vía intratraqueal a las ratas que habían recibido solución de salino, tanto las normales como aquellas con alcoholismo crónico, se apreciaban niveles altos de TNF-alfa en el lavado broncoalveolar (BAL). En cambio, la intoxicación aguda por etanol inhibía significativamente el TNF-alfa inducido por el LPS. La inhibición del TNF-alfa por el alcohol es un mecanismo potencial del efecto antiinflamatorio del etanol. Además, la intoxicación aguda por etanol, y no el consumo crónico, es la responsable de inhibir la agregación leucocitaria tanto intrapulmonar como sistémica inducida por el LPS intravenoso o intratraqueal.

El estudio de Frost RA et al (2005) afirmaba que la intoxicación por alcohol podría tanto potenciar como antagonizar la producción de citocinas proinflamatorias por los macrófagos alveolares en respuesta al LPS. El efecto supresor predominaba cuando el tiempo entre el consumo agudo de alcohol y la exposición al LPS era relativamente corto, mientras que si era largo existía una sensibilización a la exposición: si la administración de etanol se producía dos horas antes de la exposición al LPS, se observaba una supresión del ARNm que codificaba IL-6, IL-1B y el TNF-alfa en músculo, corazón, hígado y bazo; en cambio, si la exposición se producía 24 horas después del consumo, se observaba un incremento de la IL-6 en el músculo estriado.

Unos años más tarde, el grupo de D'Souza el Guindy NB et al (2007) publicaron que la intoxicación aguda de alcohol producía una disminución de las citocinas proinflamatorias y un aumento de las antiinflamatorias, lo que indica que existe un desbalance a favor de una situación antiinflamatoria.

Otro estudio, el de Omidvari K et al (1998), valoraban los efectos del consumo crónico de alcohol sobre la liberación de TNF-alfa por los macrófagos alveolares. Es un estudio prospectivo realizado en 22 pacientes alcohólicos (18 fumadores, 4 no fumadores) y 7 voluntarios sanos (3 fumadores, 4 no fumadores) en el que se extraía los macrófagos del BAL de pacientes alcohólicos y de voluntarios sanos y se observaba la respuesta inducida por el LPS. La liberación espontánea de TNF-alfa fue la misma en alcohólicos que en controles. Por el contrario, la liberación de TNF-alfa, estimulada por los LPS, fue suprimida en alcohólicos en comparación con los controles. Si se controlaba el factor fumador, la producción de TNF-alfa estimulada por LPS se suprimió en alcohólicos no fumadores en comparación con controles no fumadores.

## *Introducción*

También fue menor en controles fumadores que en no fumadores. No hubo diferencias en la producción de TNF-alfa entre alcohólicos fumadores y controles fumadores. Estos autores concluyeron que el consumo crónico de alcohol suprime significativamente la producción de TNF-alfa por los macrófagos alveolares estimulados por LPS, donde el tabaco es un factor de confusión.

Sander M et al (2002), encontraron que los alcohólicos crónicos presentaban un descenso de la tasa de IL-6/IL-10 en la admisión en UVI y un incremento de las complicaciones infecciosas postoperatorias durante su estancia. En el estudio se compararon los niveles de citocinas en los alcohólicos crónicos y no alcohólicos, antes y después de la cirugía de resección de tumores del tracto digestivo superior. Las mediciones de citocinas se realizaban en distintos momentos: en el momento del ingreso, en el preoperatorio, y en el postoperatorio (tanto en la admisión en UVI como a los 2 y 4 días). Se determinó la tasa de complicaciones infecciosas postoperatorias, incluida neumonía y sepsis. Comparado con los no alcohólicos, los pacientes alcohólicos presentaron un incremento cuatro veces mayor de los niveles circulantes de IL-10 y un descenso del cociente IL-6/IL-10 inmediatamente después de la cirugía. Coincidiendo con estas alteraciones del sistema inmune los alcohólicos crónicos tienen una mayor estancia en UVI y un incremento del número de infecciones.

Unos años mas tarde, Sander M et al (2005), realizaron un estudio prospectivo con 44 pacientes que iban a ser sometidos a un bypass coronario, y que se dividieron en dos grupos, alcohólicos (más de 60gr de alcohol/día) y no alcohólicos (menos de 20 gr. de alcohol/ día). El objetivo del estudio fue medir los niveles de citocinas (TNF-alfa, IL-6, IL-10) y cortisol antes, durante y después de la cirugía. Los pacientes alcohólicos tenían cuatro veces más riesgo de infecciones postoperatorias y requerían mayor estancia en UVI para tratamiento y ventilación mecánica. Los niveles postoperatorios de IL-10 y cortisol estaban incrementados en pacientes alcohólicos comparados con pacientes no alcohólicos. Estos resultados apoyan que la IL-10 sea un predictor de las complicaciones infecciosas postoperatorias en esta población.

El único trabajo similar al estudio que nosotros hemos realizado, publicado hasta la fecha, es el realizado por Dossow V et al (2004). Es el primer estudio clínico que analiza las alteraciones de las citocinas en plasma de alcohólicos crónicos, al inicio de la sepsis o del shock séptico. Se estudiaron 28 pacientes que fueron seleccionados de una cohorte de 56 pacientes, bien con neumonía o peritonitis y que posteriormente desarrollaban shock séptico. Catorce pacientes eran alcohólicos crónicos y catorce no

alcohólicos. Se midieron niveles de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. La mediciones se realizaron al inicio de la infección (en las primeras 24 horas), en el shock séptico precoz (primeras 12 horas del inicio del shock) y en el shock séptico tardío (72 horas después del inicio). Los resultados del estudio mostraron que los pacientes alcohólicos crónicos al inicio de la infección tenían en plasma unos niveles más bajos de IL-8 que los no alcohólicos. En el caso de shock séptico, en su inicio, se apreciaba descenso de la IL-1B, IL-6, e IL-8 en los alcohólicos. En los parámetros antiinflamatorios, de IL-10, y de los receptores de TNF-alfa 1 y 2 no se apreciaron diferencias significativas entre alcohólicos y no alcohólicos. En cuanto a la ausencia de diferencias de los niveles de L-10 en este estudio podría explicarse porque la elevación la IL10 ocurre precozmente en el desarrollo de la infección y puede no observarse posteriormente en el curso de la enfermedad (Sander M, 2002).

En un estudio realizado por Lanzke N et al (2007), evaluaron la influencia del alcohol en la respuesta inmune a la infección. Analizaron los niveles de TNF-alfa e INF-gamma, producido por los linfocitos T esplénicos en ratones de experimentación. A los ratones los alimentaron durante ocho días bien con alcohol o con salino, al séptimo día le inyectan *K. pneumoniae* y a las 24 horas los sacrificaban y extrajeron los órganos para estudio histológico. En el estudio histológico se observaron que en los ratones alimentados con etanol se encontraba un descenso del INF-gamma y un aumento del TNF-alfa, además de un mayor riesgo de desarrollar neumonía.

Un trabajo similar fue publicado por Spies CD et al (2008), que utilizaron ratones a los que se le administraron durante ocho días salino o alcohol. Al octavo día se realizó una laparotomía y dos días después de la cirugía se inyectó *K. pneumoniae*. Los ratones tratados con etanol presentaron una infección por *Klebsiella* más severa, que se asociaba con una mayor destrucción de los tejidos, un incremento de los niveles de IL-6 y 10 y una peor evolución clínica.

Como observamos, el patrón de citocinas en respuesta a la sepsis en los alcohólicos es variable y controvertido.

### **Alteración el la relación Th1/Th2**

La agresión en el huésped influye en la respuesta inmune produciendo un desbalance en la regulación de Th1 y Th2. Hay que tener en cuenta que una respuesta apropiada de los Th1 es necesaria para erradicar los patógenos intracelulares, activar los macrófagos y la fijación del complemento (Abbas AK, 1996; Murphy KM, 2000).

## Introducción

Estudios in vivo sugieren que la agresión altera la respuesta celular hacia un incremento en los Th2 (Guo Z, 2003). Tonnesen et al (1992) realizaron un estudio en 15 sujetos asintomáticos que bebían más de 60 gramos de alcohol al día y en 15 controles (con una ingesta menor a 25 gramos de alcohol/día) y observaron un retraso en la respuesta de hipersensibilidad retardada que se reflejaba en el descenso de la tasa Th1/Th2 en pacientes alcohólicos de larga evolución, antes y después de la cirugía.

En el 2004, Spies CD et al analizaron la alteración de la inmunidad celular y el aumento de infecciones postoperatorias en pacientes alcohólicos. Realizan estudio prospectivo observacional en el que participaron 54 pacientes que iban a ser sometidos a cirugía del tracto digestivo. 31 eran alcohólicos crónicos (ingesta mayor a 60 gramos de alcohol/día) y 23 no alcohólicos (ingesta menor a 20 gramos de alcohol /día). Las muestras de sangre para analizar las alteraciones inmunes se obtuvieron por la mañana antes de la cirugía y en la mañana primera, tercera y quinta, después de la cirugía. Lo más importante del estudio fue que la tasa de Th1/Th2 que fue significativamente mas baja en pacientes alcohólicos de larga evolución, antes y después de la cirugía. Esto se asoció con un descenso significativo de Tc1/ Tc2 (linfocitos T citotóxicos), así como con un descenso de INF-gamma/ IL-10, después de la cirugía. Esta alteración en la inmunidad mediada por células puede ser relevante para explicar el incremento de infecciones postoperatorias en pacientes alcohólicos de larga evolución.

### **Respuesta del G-CSF**

El alcohol parece influir en el factor estimulante de colonias de los granulocitos (G-CSF). El G-CSF es un importante regulador de la producción y función de polimorfonucleares neutrófilos (PMN), que aumenta en el plasma en los episodios infecciosos. Los efectos supresores del alcohol en la producción y función de PMN incrementan la susceptibilidad del huésped a una gran variedad de infecciones y dañan la capacidad de las células efectoras para destruir microorganismos patógenos. En el estudio realizado por Bagby GJ et al (1998), se pretendía valorar el impacto de la intoxicación aguda de alcohol en la respuesta de G-CSF a la infección por Gram negativos. Para ello, se les inyectaba a las ratas *Escherichia coli* (*E. coli*) intravenoso 30 minutos antes de administrarles etanol intraperitoneal o su equivalente en salino (grupo control). En los casos en los que se administró etanol, se observó un incremento de la mortalidad a las cuarenta y ocho horas respecto al grupo control (45% vs 8%). De este estudio se concluyó que los pacientes tratados con etanol presentaban una supresión de

la capacidad fagocítica de los PMN, así como supresión de la respuesta de G-CSF a la infección por *E.coli*. En cambio, en el grupo control infectado por *E.coli* se observó el incremento esperado de G-CSF en plasma. Un segundo experimento en el mismo estudio fue la neutralización del TNF-alfa. Los anti-TNF-alfa inhiben la respuesta de G-CSF. Los resultados indicaron que la inhibición de TNF-alfa inducida por el alcohol contribuye directamente al efecto adverso que el etanol produce en la función de los PMN, suprimiendo la vía hacia la producción de G-CSF.

En el 2007, basándose en los hallazgos previos, Lang CH et al publicaron un estudio donde se valoraba si la administración de G-CSF prevenía el daño inducido por etanol en ratas sépticas. A las ratas se les inyectó G-CSF humano durante dos días; ocho horas después de la última inyección, los animales recibieron una infusión de etanol o salino y una hora antes de la infusión se les inyectaba *E. coli*. Las ratas intoxicadas por alcohol presentaban disminución de la migración leucocitaria en el sitio de la inflamación y un incremento del número de bacterias aisladas. Estos autores concluyeron que el G-CSF previene la sepsis inducida por leucopenia, incrementando el flujo de neutrófilos al sitio de infección, reduciendo el número de bacterias en el fluido subcutáneo y descendiendo la incidencia de las bacteriemias en ratas tratadas con etanol, al compararlas con las que no recibieron G-CSF.



## **PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS.**

Como hemos explicado hasta ahora, existen pocos estudios clínicos que analicen el comportamiento de los mediadores de la inflamación en pacientes sépticos alcohólicos, siendo la mayoría experimentales. En la literatura médica hay publicados estudios donde se comparan citocinas en alcohólicos con controles, pero muy pocos, como el de Dossow V et al (2004), donde se comparen mediadores de la inflamación en pacientes sépticos alcohólicos con no bebedores. Por todo ello, hemos realizado este trabajo cuyos objetivos son:

1. Analizar las concentraciones séricas de citocinas y otros mediadores de la inflamación en pacientes alcohólicos crónicos sépticos en comparación con enfermos sépticos no alcohólicos. ¿Los sujetos alcohólicos con infección tienen menos concentraciones de los mediadores de la inflamación?
2. Comparar las concentraciones de citocinas y otros mediadores de la inflamación entre alcohólicos no infectados, que ingresan voluntariamente para desintoxicación programada, y sujetos controles no alcohólicos y sin signos de infección.
3. Analizar las variaciones de los niveles séricos de mediadores de la inflamación en los sujetos que ingresan voluntariamente para desintoxicación tras 1 semana de abstinencia.

## **1. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Es un estudio observacional prospectivo realizado desde Marzo del 2007 hasta Junio del 2009, en un único hospital de tercer nivel: el Hospital Universitario de Canarias.

## **2. PACIENTES.**

Se incluyeron en el estudio un total de 93 pacientes ( 69 varones y 24 mujeres), formados por pacientes alcohólicos ingresados en el Servicio de Medicina Interna por procesos infecciosos, enfermos alcohólicos que ingresan para deshabituación programada en la unidad hospitalaria de toxico-dependencia (UHTD), y enfermos no alcohólicos ingresados en servicio de Medicina Interna por procesos infecciosos. Incluimos también un grupo control formado por 27 trabajadores sanitarios (18 varones y 9 mujeres) con un consumo de alcohol inferior a 10 gr/día en cómputo semanal.

- 25 pacientes alcohólicos ingresados por sepsis, con una mediana de edad de 56 años (50.0-63.5).
- 34 pacientes no alcohólicos ingresados por sepsis, con una mediana de edad de 69,5 años (50.2-77.2).
- 34 pacientes ingresados en la UHTD, con una mediana de 41.5 años (39.0-51.2).
- 27 sujetos aparentemente sanos, con una mediana de 44 años (36.0-53.0).

Los pacientes eran evaluados al ingreso. En el grupo de la UHTD la extracción sanguínea se realizó no solo el primer día sino también al séptimo día.

Se recogieron los siguientes datos:

- Edad
- Sexo
- Fecha de ingreso
- Antecedentes personales:

## Material y Métodos

- Diabetes Mellitus.
- Neoplasia.
- Inmunosupresión secundaria a toma de corticoides u otro fármacos inmunosupresor
- Hábito alcohólico: tiempo de consumo y cantidad media diaria de alcohol ingerida, calculada mediante la fórmula:

$$\text{gramos de alcohol día} = \frac{\text{mililitros de alcohol} \times \text{graduación}}{100} \times 0.8$$

### a. Criterios de inclusión:

- Se incluyó a pacientes diagnosticados de sepsis, con dos o más de los criterios de SIRS y sospecha de infección.
- Ó sin criterios de SIRS, pero con algún criterio de sepsis grave y evidencia de algún foco de infección.

### b. Criterios de exclusión:

- B) menos de 18 años y más de 75 años.
- C) tener infección VIH.
- D) politoxicómanos con uso de la vía intravenosa.
- grave deterioro del estado general, demencia y cirrosis.

## 3. GRAVEDAD.

Al ingreso se recogieron los parámetros clínicos de SIRS y datos de gravedad.

### Criterios clínicos de SIRS:

- Temperatura corporal  $> 38$  o  $< 36^{\circ}$  C.
- Frecuencia cardiaca  $>90$  lpm
- Frecuencia respiratoria  $>20$  rpm o Pa CO<sub>2</sub>  $<32$  mmHg.
- Leucocitos  $<4000/\text{mm}^3$  o  $>12000/\text{mm}^3$  o presencia de más del 10% de neutrófilos inmaduros.

La sepsis grave se define como la presencia de disfunción de órganos (hipotensión que mejora tras expansión de volemia), oliguria (diuresis menor de 0,5 ml/kg/hora), aumento de la creatinina, acidosis láctica, trombocitopenia o alteración aguda del nivel de conciencia (escala de Glasgow inferior a 15).

El fallo multiorgánico se define como la alteración de las funciones de dos o más órganos que impiden mantener la homeostasis. La disfunción de órganos debe ser aguda y achacable a la sepsis. Los criterios que hemos utilizado son los siguientes (criterios de Marshall): consideramos fallo de órganos cuando dos o mas órganos están afectados con 3 o mas puntos de SOFA o si la puntuación total de SOFA es superior a 10 puntos.

La alteración del estado mental se evaluó por la escala de Glasgow, escala neurológica utilizada para valorar el nivel de conciencia. Esta compuesta por tres parámetros: respuesta ocular, respuesta motora y verbal. El valor más bajo que puede obtenerse es de 3 y el más alto de 15.

- Apertura ocular:
  - Espontánea: 4
  - Al estímulo verbal: 3
  - Al estímulo doloroso: 2
  - No responde: 1
- Respuesta motora:
  - Cumple órdenes expresadas por voz: 6
  - Localiza el estímulo doloroso: 5
  - Retira ante estímulo doloroso: 4
  - Respuesta en flexión: 3
  - Respuesta en extensión: 2
  - No responde: 1
- Respuesta verbal:
  - Orientado: 5
  - Confuso: 4
  - Palabras inapropiadas: 3
  - Sonidos incomprensibles: 2
  - No responde: 1

#### **4. CONSUMO DE ALCOHOL.**

Al ingreso realizamos una entrevista al paciente alcohólico para valorar la cantidad de alcohol consumida, los años de consumo, el grado de dependencia según la escala CAGE (cuyos valores van de 0 a 4 puntos, siendo 4 el máximo grado de

dependencia) y valoramos también los posibles problemas derivados del consumo de alcohol (polineuropatía, deterioro cognitivo, convulsión y delirium). Además se les preguntaba si habían padecido alguna infección previa que hubiera requerido ingreso.

Se consideraban pacientes alcohólicos los que tenían un consumo de alcohol de más de 80 gramos/día y se consideraron como no alcohólicos, los pacientes que no sobrepasaban los 10 gramos de alcohol /día (en cómputo semanal). En nuestro estudio los pacientes alcohólicos sépticos tenían una mediana de ingesta de alcohol de 150 (95-165) gramos/día durante una mediana de 33 años, y en los pacientes que ingresan para desintoxicación la ingesta mediana era de 200 (147.5-300) gramos/día y una mediana de duración de consumo de 24 años.

- La dependencia al alcohol fue evaluada por la **escala CAGE**:
  1. ¿Ha tenido alguna vez la impresión de que debería beber menos? (CUT).
  2. ¿Le ha molestado alguna vez que la gente critique su forma de beber? (ANNOYED).
  3. ¿Se ha sentido mal o culpable por su costumbre de beber? (GUILTY)
  4. ¿Alguna vez lo primero que ha hecho por la mañana ha sido beber para calmar sus nervios o para liberarse de una resaca? (EYE OPENER)

## **5. ESTADO DE NUTRICIÓN.**

Valorado mediante los siguientes métodos:

- **IMC (índice de masa corporal).**

Calculado según la fórmula:

$$\text{IMC} = \text{Peso} / \text{talla al cuadrado (kg/m}^2\text{)}$$

En el momento del ingreso se pesó y talló a los pacientes. En pacientes encamados, si no podían pesarse se recogía el peso referido por el propio paciente o familiares, y se medía la talla con cinta métrica en decúbito.

- **Valoración Nutricional Subjetiva (VNS).**

Consiste en el examen de tres zonas musculares (miembros superiores, inferiores y músculo temporal) y dos zonas de acumulación de grasa (bola de Bichat y pared abdominal).

Cada una de las zonas exploradas se puntúa de “0” a “2”, de forma que a

la pérdida intensa, con atrofia marcada, se le asignan 2 puntos, a la moderada 1 punto y a la ausencia de atrofia muscular o pérdida de grasa 0 puntos. Esta medición proporciona un score de puntuación nutricional entre 0 (mejor estado nutricional) y 10 (peor estado nutricional), (Hernández Plasencia D 1991, Tormo A 1994).

- 0-2: estado nutricional normal
- 3-4: malnutrición moderada
- 5-10: desnutrición intensa

## **6. ESTUDIOS ANALÍTICOS.**

En el momento del ingreso se realizó una analítica general donde se determinaron los siguientes parámetros:

- **Hemograma:** por citometría de flujo y por tecnología láser. Se determinó el recuento total de hematíes, leucocitos, fórmula leucocitaria y plaquetas (expresadas en células/mm<sup>3</sup>). La hemoglobina se determinó por análisis colorimétrico. Todo ello en un analizador Coulter STKS.
- **Coagulación:** tiempo de protrombina.
- **Bioquímica:** BUN, creatinina, bilirrubina total, niveles séricos de proteína C reactiva no ultrasensible determinada por inmunofluorescencia a punto final inmunoensayo.
- **Gasometría** arterial y ácido láctico
- **Reactantes de fase aguda:** niveles de hierro, ferritina, transferrina, albúmina, prealbúmina, alfa1antitripsina, PCR, fibrinógeno y complemento C3 y C4.
- **Parámetros para valorar estado de nutrición:** IGF-1, IGF1BP3, colesterol, GH, triglicéridos, vitamina B12, fólico, homocisteína.
- **Datos de disfunción o fallo orgánico:** ASAT/ALAT, GGT, FA, LDH, BUN, protrombina, bilirrubina, creatinina, paO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, Na, K, ácido láctico,

Al ingreso también extrajimos 20 ml de sangre adicional, que centrifugábamos y el suero resultante se congeló a -40° C para posterior determinación de las siguientes sustancias mediante enzimoimmunoanálisis (ELISA) y quimioluminiscencia (en el autoanalizador IMMULITE ONE de Siemens Medical Solutions Diagnostics y COBAS E411 de Roche Diagnostics).

## Material y Métodos

- **IL-6 (Interleuquina 6).** Análisis inmunométrico quimioluminiscente marcado enzimáticamente en fase sólida. Roche Diagnostic. Mannheim, Alemania.  
Rango de calibración: de 1.5 hasta 5000 pg/ml.  
Sensibilidad: 1.5 pg/ml.
- **IL-10 (interleuquina 10).** Análisis inmunométrico quimioluminiscente marcado enzimáticamente en fase sólida. Realizado en el analizador INMULITE ONE. Referencia LKXP1. Siemens Medical Solution Diagnostic. Los Angeles, Estados Unidos de América.  
Rango de calibración: hasta 1000 pg/ml.  
Sensibilidad: 1pg/dl.
- **TNF-alfa (Factor de necrosis tumoral).** Análisis inmunométrico quimioluminiscente marcado enzimáticamente en fase sólida. Referencia LKNFZ. Diagnostic Products Corporation (DPC). Los Angeles, Estados Unidos de América.  
Rango de calibración: hasta 1000 pg/ml.  
Sensibilidad: 1.7 pg/ml.
- **PCT (Procalcitonina).** Análisis inmunométricos quimioluminiscente. LIAISON BRAHMS Diagnostic Berlín, Alemania.  
Sensibilidad 0.04 ugr/ml.
- **IL-4 (Interleuquina 4).** Enzimainmunoanálisis (ELISA) con el reactivo Interleukin-4 de IBL Internacional GMBH Hamburg, Alemania.  
Rango de calibración: Hasta 500 pg/ml.  
Sensibilidad 1.3 pg/ml.
- **IL-5 (Interleuquina 5)** . Enzimainmunoanálisis (ELISA). IBL Internacional GMBH Hamburg, Alemania.  
Rango de calibración: Hasta 500 pg/ml.  
Sensibilidad 1.5 pg/ml.
- **GCSF. (Factor estimulador de colonias).** Enzimainmunoanálisis (ELISA). IBL Internacional GMBH Hamburg, Alemania.  
Rango de calibración: de 0 a 500 pg/ml  
Sensibilidad 1.95 pg/ml.
- **VCAM. (Molécula de adhesión de las células vasculares).** Enzimainmunoanálisis (ELISA). IBL Internacional GMBH Hamburg,

Alemania.

Rango de calibración: de 0 a 100 ng/ml

Sensibilidad 0.6 ng/ml.

- **ICAM (Molécula de adhesión intercelular).** Enzima inmunoanálisis (ELISA). IBL Internacional GMBH Hamburg, Alemania.

Rango de calibración: de 0 a 100 ng/ml

Sensibilidad 2.2 ng/ml.

- **INF-gamma. (Interferón gamma).** Enzima inmunoanálisis (ELISA). IBL Internacional GMBH Hamburg, Alemania.

Rango de calibración: de 0 a 100 pg/ml

Sensibilidad 0.99 pg/ml.

## **7. ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS.**

A los pacientes con sepsis se les realizó:

- Extracción de dos hemocultivos en el momento del diagnóstico. Consideramos positivos el crecimiento de microorganismos patógenos, y se excluyeron los contaminantes.
- Cultivos de otras muestras según el posible foco de sepsis: esputo, orina, líquido pleural, líquido ascítico, etc.
- Determinación de serología de enfermedades infecciosas según clínica del paciente.

## **8. MÉTODO ESTADÍSTICO.**

Los datos obtenidos fueron analizados mediante el programa SPSS 15.00 (Statistical Package for Social Sciences).

Se utilizó la prueba de Kolmogorow-Smirnof para analizar si la distribución de las variables se ajustaba a la curva normal. La mayoría de las variables (citocinas y otros marcadores de la inflamación) no se ajustaban a la distribución normal por lo que se han utilizado pruebas no paramétricas como el test de Kruskal-Wallis, la U de Mann-Whitney, la correlación rho de Spearman y el test exacto de Fisher. En caso de utilizar pruebas paramétricas se realizó transformación logarítmica previa. Los datos obtenidos se presentan como percentiles (25, 50,75).



## *Material y Métodos*

Para estudiar la existencia de asociaciones entre dos variables cualitativas se utilizó el test de Chi-cuadrado aplicando el test de Fisher si la frecuencia esperada era menor de cinco. El test de correlación de Spearman se utilizó cuando las variables cualitativas eran susceptibles de clasificación ordinal y para ver la relación entre dos variables cuantitativas. La prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney se empleó para analizar las diferencias entre las medias de las variables cuantitativas entre dos grupos independientes. Cuando se trataba de más de dos grupos independientes se utilizó el test de Kruskal-Wallis.

El análisis de la varianza de dos vías se empleó después de la transformación logarítmica de los datos para evaluar la influencia de la sepsis y el alcohol en el comportamiento de los diferentes mediadores de la inflamación

El nivel de significación estadística establecido es  $p < 0.05$ .

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes. El estudio fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias.

## RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.

#### 1. GRUPOS DE ESTUDIO.

En nuestro trabajo incluimos un total de 120 sujetos, 93 pacientes y 27 controles:

- 25 alcohólicos con sepsis.
- 34 no alcohólicos con sepsis.
- 34 alcohólicos sin infección ( que ingresaban para desintoxicación del alcohol)
- 27 no alcohólicos, no sépticos (grupo control).

#### 2. EDAD.

##### Estadísticos

Edad			
oh-séptico	N	Válidos	25
		Perdidos	0
	Percentiles	25	50,00
		50	56,00
75		63,50	
séptico-no-oh	N	Válidos	34
		Perdidos	0
	Percentiles	25	50,25
		50	69,50
75		77,25	
UHTD	N	Válidos	34
		Perdidos	0
	Percentiles	25	39,00
		50	41,50
75		51,25	
CTRL	N	Válidos	27
		Perdidos	0
	Percentiles	25	36,00
		50	44,00
75		53,00	

##### Estadísticos de contraste<sup>a</sup>

sepsis		Edad
no SÉPTICO	U de Mann-Whitney	449,500
	W de Wilcoxon	827,500
	Z	-,138
	Sig. asintót. (bilateral)	,890
SÉPTICO	U de Mann-Whitney	301,000
	W de Wilcoxon	626,000
	Z	-1,903
	Sig. asintót. (bilateral)	,057

a. Variable de agrupación: OH

Chi-cuadrado = 35.87 ;  $p < 0.001$

Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la edad de los cuatro grupos estudiados ( $p < 0.001$ ), siendo los pacientes infectados más viejos que los no infectados. No encontramos diferencias significativas en relación con el consumo excesivo de alcohol.

**3. SEXO.**

En cuanto al sexo se incluyeron 87 hombres y 33 mujeres. Su distribución en los distintos grupos de estudio queda reflejada en la siguiente tabla.

**Tabla de contingencia Grupo \* sexo**

			sexo		Total
			masculino	femenino	
Grupo	oh-séptico	Recuento	23	2	25
		% de Grupo	92,0%	8,0%	100,0%
		% de sexo	26,4%	6,1%	20,8%
	séptico-no-oh	Recuento	19	15	34
		% de Grupo	55,9%	44,1%	100,0%
		% de sexo	21,8%	45,5%	28,3%
	UHTD	Recuento	27	7	34
		% de Grupo	79,4%	20,6%	100,0%
		% de sexo	31,0%	21,2%	28,3%
	CTRL	Recuento	18	9	27
		% de Grupo	66,7%	33,3%	100,0%
		% de sexo	20,7%	27,3%	22,5%
Total		Recuento	87	33	120
		% de Grupo	72,5%	27,5%	100,0%
		% de sexo	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-cuadrado 35.87 ; p < 0.001

**Estadísticos de contraste<sup>a,b</sup>**

	Chi-cuadrado	gl	Sig. asintót.
TNF	,711	1	,399
IL-6	,024	1	,876
PCR	,661	1	,416
Procalcitonina	1,629	1	,202
INF-G	1,619	1	,203
IL-10	,439	1	,508
IL-4	,007	1	,934
IL-5	,002	1	,960
GCSF	2,817	1	,093
VCAM-1	,830	1	,362
ICAM-1	,097	1	,755

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: sexo

No encontramos diferencias en las concentraciones de citocinas debido al sexo, por lo que las analizaremos de forma conjunta.

#### 4. INGESTA DE ALCOHOL.

Medimos la ingesta en gramos de alcohol/día, los años de consumo y el CAGE en los pacientes que consumían alcohol y estudiamos si existían diferencias entre infectados y no infectados.

**Estadísticos<sup>a</sup>**

		OHgrdía	AñosOH	total	CAGE
N	Válidos	25	25	25	25
	Perdidos	0	0	0	0
Media		138,80	33,960	4802,8000	3,16
Error típ. de la media		10,682	2,0652	501,54013	,189
Desv. típ.		53,410	10,3259	2507,701	,943
Percentiles	25	95,00	26,000	2870,0000	3,00
	50	150,00	33,000	4500,0000	3,00
	75	165,00	40,000	6150,0000	4,00

a. Grupo = oh-séptico

**Estadísticos<sup>a</sup>**

		OHgrdía	AñosOH	total	CAGE
N	Válidos	34	34	34	34
	Perdidos	0	0	0	0
Media		217,82	24,324	5127,2353	3,62
Error típ. de la media		15,449	2,0021	508,44758	,095
Desv. típ.		90,083	11,6742	2964,733	,551
Percentiles	25	147,50	15,750	2795,0000	3,00
	50	200,00	24,000	4550,0000	4,00
	75	300,00	30,000	7362,5000	4,00

a. Grupo = UHTD

**Estadísticos de contraste<sup>a</sup>**

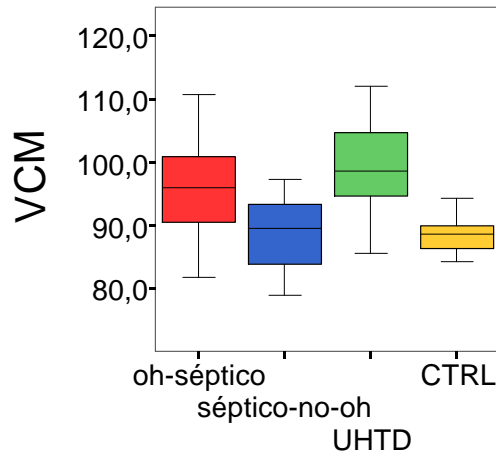
	OHgrdía	AñosOH	total	CAGE
U de Mann-Whitney	200,500	208,500	410,500	313,000
W de Wilcoxon	525,500	803,500	735,500	638,000
Z	-3,475	-3,323	-,222	-1,938
Sig. asintót. (bilateral)	,001	,001	,824	,053

a. Variable de agrupación: Grupo

Encontramos diferencias estadísticamente significativas tanto en el consumo diario de alcohol, como en los años de ingesta del mismo entre los pacientes no infectados que ingresan para desintoxicación alcohólica y los pacientes sépticos alcohólicos ( $p= 0.001$  en ambos casos), observándose un mayor consumo, pero durante menor tiempo, en aquellos pacientes alcohólicos que ingresaban en la UHTD.

5. VCM.

El VCM fue mayor en los pacientes alcohólicos, tanto en los sépticos como en los que ingresaban en la UHTD, siendo las diferencias entre estos grupos estadísticamente significativas.



La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

	N	P50 (25-75)	P (UMW)
VCM OH séptico	25	96.0 (89.9-100.9)	0.001
control	27	88.5 (85.9-90.0)	
VCM séptico-no OH	33	89.5 (83.7-93.4)	0.789
control	27	88.5 (85.9-90.0)	
VCM UHTD	33	98.7 (94.5-104.7)	<0.001
control	27	88.5 (85.9-90.0)	
VCM OH séptico	25	96.0 (89.9-100.9)	0.004
séptico-no OH	33	89.5 (83.7-93.4)	
VCM OH séptico	25	96.0 (89.9-100.9)	0.075
UHTD	33	98.7 (94.5-104.7)	
VCM séptico-no OH	33	89.5 (83.7-93.4)	<0.001
UHTD	33	98.7 (94.5-104.7)	
Kruskal-Wallis: Chi cuadrado =39.93			<0.001

## 6. GRAVEDAD DE LA SEPSIS.

No encontramos diferencias significativas en cuanto al grado de sepsis de los pacientes con infección (sepsis, sepsis grave, y shock séptico y fallo multiorgánico) en relación con el consumo excesivo de alcohol,  $p=0.54$ .

Tabla de contingencia Grupo \* grado3

			grado3			Total
			sepsis	sepsis grave	shock septico y FMO	
Grupo	oh-séptico	Recuento	11	9	5	25
		% de Grupo	44,0%	36,0%	20,0%	100,0%
		% de grado3	36,7%	52,9%	41,7%	42,4%
	séptico-no-oh	Recuento	19	8	7	34
		% de Grupo	55,9%	23,5%	20,6%	100,0%
		% de grado3	63,3%	47,1%	58,3%	57,6%
Total		Recuento	30	17	12	59
		% de Grupo	50,8%	28,8%	20,3%	100,0%
		% de grado3	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Chi cuadrado 1.18 ,  $p=0.54$

Estadísticos de contraste<sup>a</sup>

	TAS	TAD	Lactico
U de Mann-Whitney	360,000	311,500	231,500
W de Wilcoxon	955,000	906,500	696,500
Z	-,999	-1,754	-1,607
Sig. asintót. (bilateral)	,318	,079	,108

a. Variable de agrupación: Grupo

No encontramos tampoco diferencias significativas entre la tensión arterial sistólica, diastólica y ácido láctico entre los 2 grupos de pacientes infectados (sépticos alcohólicos y sépticos no alcohólicos).

**Origen de la sepsis:**

**Grupo pacientes sépticos alcohólicos**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos respiratoria	19	76,0	76,0	76,0
cutanea	1	4,0	4,0	80,0
abdominal	2	8,0	8,0	88,0
urinaria	1	4,0	4,0	92,0
endocarditis	1	4,0	4,0	96,0
orofaringea	1	4,0	4,0	100,0
Total	25	100,0	100,0	

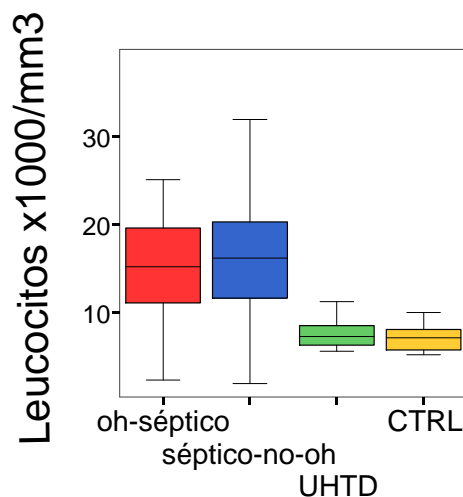
**Grupo pacientes sépticos no alcohólicos**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos respiratoria	12	35,3	35,3	35,3
cutanea	7	20,6	20,6	55,9
abdominal	8	23,5	23,5	79,4
urinaria	7	20,6	20,6	100,0
Total	34	100,0	100,0	

La infección de origen respiratorio fue la más frecuente en ambos grupos de enfermos con sepsis, alcohólicos o no (76% y 35.3% respectivamente).

**INMUNIDAD.****1. LEUCOCITOS.**

Los pacientes con sepsis (alcohólicos y no alcohólicos) tenían valores más altos de leucocitos que los pacientes alcohólicos no infectados y los controles.



La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

		N	P50 (25-75)	p (UMW)
Leucocitos	OH séptico	25	15.2 (10.8-19.5)	<0.001
	control	27	7.1 (5.6-8.1)	
Leucocitos	séptico-no OH	34	16.1 (11.3-20.5)	<0.001
	control	27	7.1 (5.6-8.1)	
Leucocitos	UHTD	34	7.1 (6.2-8.6)	0.217
	control	27	7.1 (5.6-8.1)	
Leucocitos	OH séptico	25	15.2 (10.8-19.5)	0.461
	séptico-no OH	34	16.1 (11.3-20.5)	
Leucocitos	OH séptico	25	15.2 (10.8-19.5)	<0.001
	UHTD	34	7.1 (6.2-8.6)	
Leucocitos	séptico-no OH	34	16.1 (11.3-20.5)	<0.001
	UHTD	34	7.1 (6.2-8.6)	
Kruskal-Walis: $X^2 = 56.56$				p<0.001

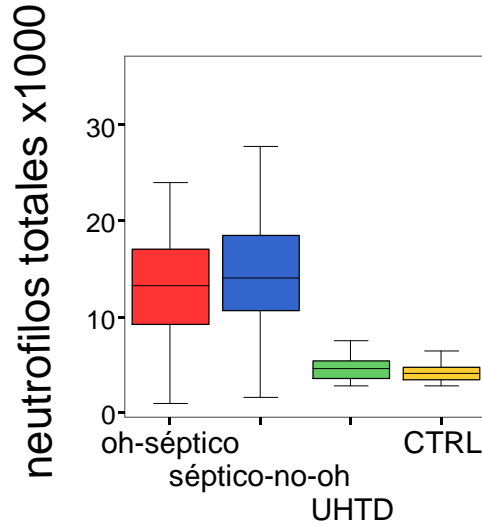
Los pacientes sépticos, alcohólicos y no alcohólicos, tenían más leucocitos que los grupos sin infección (UHTD y controles), siendo estas diferencias estadísticamente significativas. No hubo diferencias entre pacientes sépticos ni entre grupos sin infección.



*Resultados*

**Neutrófilos totales.**

Los pacientes con sepsis (alcohólicos o no) tenían valores más altos de neutrófilos que los pacientes alcohólicos sin infección y los controles.



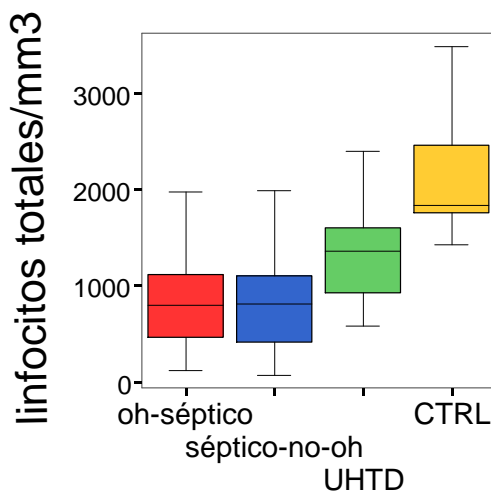
La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

		N	P50 (25-75)	p (UMW)
Neutrófilos	OH séptico	25	13.1 (9.0-17.2)	<0.001
	control	27	4.0 (3.4-4.7)	
Neutrófilos	séptico-no OH	34	14.0 (10.3-18.4)	<0.001
	control	27	4.0 (3.4-4.7)	
Neutrófilos	UHTD	34	4.6 (3.5-4.7)	0.177
	control	27	4.0 (3.4-4.7)	
Neutrófilos	OH séptico	25	13.1 (9.0-17.2)	0.416
	séptico-no OH	34	14.0 (10.3-18.4)	
Neutrófilos	OH séptico	25	13.1 (9.0-17.2)	<0.001
	UHTD	34	4.6 (3.5-4.7)	
Neutrófilos	séptico-no OH	34	14.0 (10.3-18.4)	<0.001
	UHTD	34	4.6 (3.5-4.7)	
Kruskal-Walis: $X^2 = 64.64$				p<0.001

Al igual que vimos con los leucocitos, los pacientes sépticos, alcohólicos y no alcohólicos, tenían más neutrófilos que los grupos no infectados (UHTD y controles), siendo estas diferencias estadísticamente significativas. No hubo diferencias entre los pacientes sépticos ni entre los grupos sin infección.

## 2. LINFOCITOS TOTALES.

Los pacientes con sepsis (alcohólicos o no) tienen valores más bajos de linfocitos que los pacientes alcohólicos sin sepsis y controles. También los alcohólicos de la UHTD tienen valores más bajos que los controles.



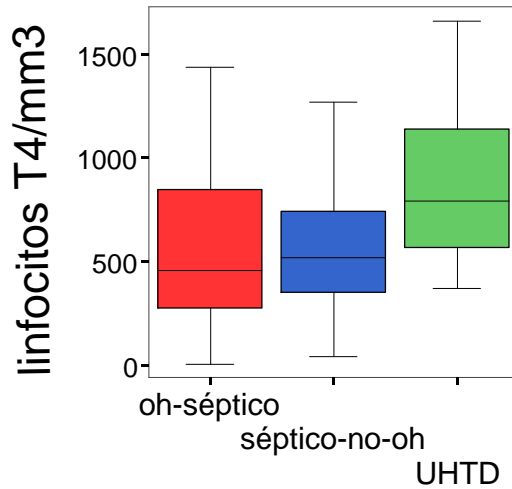
La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

		N	P50 (25-75)	p (UMW)
Linfocitos	OH séptico	24	802.0(459.5-1170.5)	<0.001
	control	27	1838.0 (1740.0-2560.07)	
Linfocitos	séptico-no OH	33	808.0 (407.0-1156.5)	<0.001
	control	27	1838.0 (1740.0-2560.07)	
Linfocitos	UHTD	34	1368.0 (919.0-1680.5)	<0.001
	control	27	1838.0 (1740.0-2560.07)	
Linfocitos	OH séptico	24	802.0(459.5-1170.5)	0.910
	séptico-no OH	33	808.0 (407.0-1156.5)	
Linfocitos	OH séptico	24	802.0(459.5-1170.5)	0.001
	UHTD	34	1368.0 (919.0-1680.5)	
Linfocitos	séptico-no OH	33	808.0 (407.0-1156.5)	<0.001
	UHTD	34	1368.0 (919.0-1680.5)	
Kruskal-Walis: $X^2 = 49.80$			p<0.001	

Los pacientes con sepsis, alcohólicos o no, tenían cifras más bajas de linfocitos que los pacientes de la UHTD, y éstos a su vez tenían cifras más bajas que los controles. Encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar todos los grupos, excepto entre pacientes con sepsis entre sí ( $p = 0.910$ ).

**a. LINFOCITOS T4.**

Los pacientes con sepsis (alcohólicos o no) tienen valores más bajos de linfocitos T4 que los pacientes alcohólicos sin sepsis.



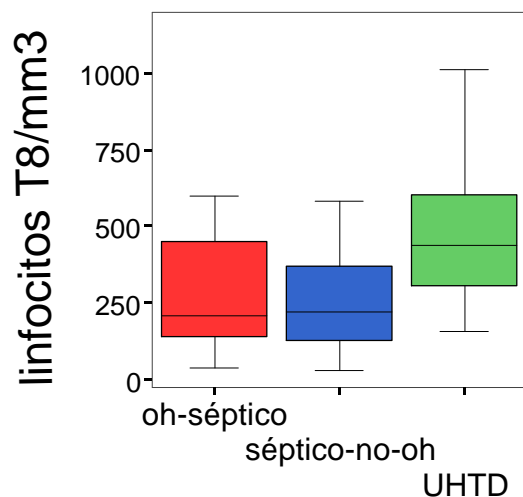
La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

		N	P50 (25-75)	p (UMW)
Linfocitos T4	OH séptico	24	457.5(272.5-909.7)	0.771
	séptico-no OH	33	516.0 (315.0-761.5)	
Linfocitos T4	OH séptico	24	457.5(272.5-909.7)	0.003
	UHTD	34	790.0 (552.0-1211.0)	
Linfocitos T4	séptico-no OH	33	516.0 (315.0-761.5)	0.001
	UHTD	34	790.0 (552.0-1211.0)	
Kruskal-Walis: $X^2= 13.40$				p=0.001

Los pacientes con sepsis, alcohólicos o no, tenían cifras más bajas de linfocitos T4 que los alcohólicos sin infección. No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar los pacientes con sepsis, alcohólicos o no, entre sí, en cambio sí que las encontramos cuando comparamos cada uno de los grupos con sepsis con el grupo de alcohólicos no infectados de la UHTD.

**b. LINFOCITOS T8.**

Los pacientes con sepsis (alcohólicos o no) tienen valores más bajos de linfocitos T8 que los pacientes alcohólicos sin sepsis.



La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

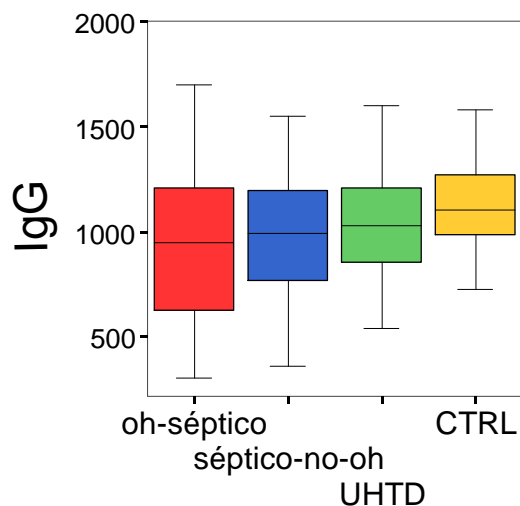
		N	P50 (25-75)	p (UMW)
Linfocitos T8	OH séptico	24	205.5(133.2-456.0)	0.728
	séptico-no OH	33	220.0 (122.0-393.5)	
Linfocitos T8	OH séptico	24	205.5(133.2-456.0))	0.002
	UHTD	33	437.0 (300.5-614.5)	
Linfocitos T8	séptico-no OH	33	220.0(122.0-393.5)	<0.001
	UHTD	33	437.0 (300.5-614.5)	
Kruskal-Walis: $X^2 = 15.19$			p=0.001	

Los pacientes con sepsis, alcohólicos o no, tenían cifras más bajas de linfocitos T8 que los alcohólicos sin infección. No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar los pacientes con sepsis, alcohólicos o no, entre sí, en cambio sí que las encontramos cuando comparamos cada uno de los grupos con sepsis con el grupo de alcohólicos no infectados de la UHTD.

#### 4. INMUNOGLOBULINAS

##### a. Inmunoglobulina G. (Ig G).

No encontramos diferencias en los valores de Ig G entre los distintos grupos.

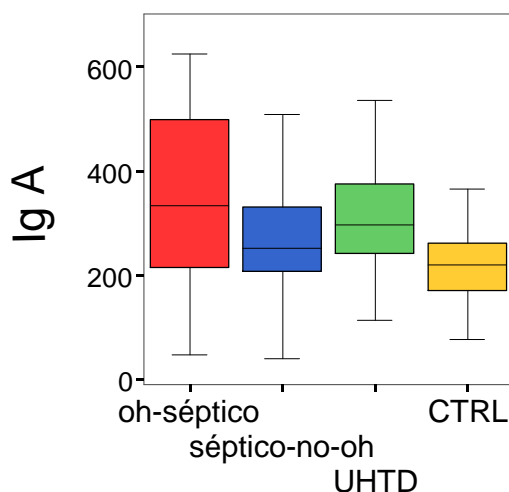


La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

		N	P50 (25-75)	p (UMW)
Ig G	OH séptico	24	948.5 (602.2-1220.0)	0.159
	control	22	1100.0 (974.5-1285.0)	
Ig G	séptico-no OH	32	990.0 (761.2-1222.5)	0.164
	control	22	1100.0 (974.5-1285.0)	
Ig G	UHTD	33	1030.0 (845.0-1220.0)	0.358
	control	22	1100.0 (974.5-1285.0)	
Ig G	OH séptico	24	948.5 (602.2-1220.0)	0.679
	séptico-no OH	32	990.0 (761.2-1222.5)	
Ig G	OH séptico	24	948.5 (602.2-1220.0)	0.348
	UHTD	33	1030.0 (845.0-1220.0)	
Ig G	séptico-no OH	32	990.0 (761.2-1222.5)	0.637
	UHTD	33	1030.0 (845.0-1220.0)	
Kruskal-Walis: $X^2 = 2.86$			p=0.414	

### b. Inmunoglobulina A (Ig A).

Los pacientes alcohólicos (los sépticos y los que ingresaban en la UHTD), tenían valores más altos de Ig A.



La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

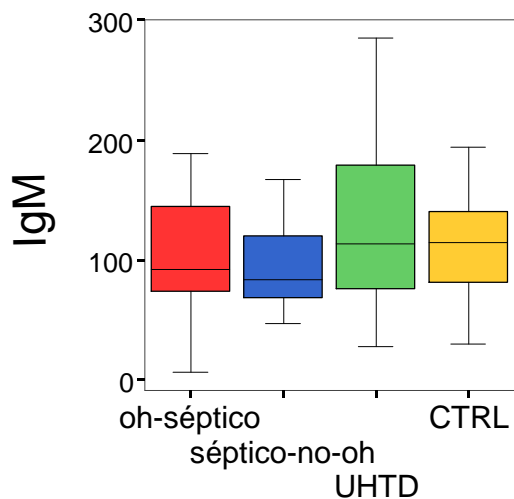
	N	P50 (25-75)	p (UMW)
Ig A OH séptico	24	334.0 (205.0-498.5)	0.010
control	22	220.0 (167.0-271.0)	
Ig A séptico-no OH	32	251.5 (208.5-335.2)	0.115
control	22	220.0 (167.0-271.0)	
Ig A UHTD	33	297.0 (239.0-375.0)	0.004
control	22	220.0 (167.0-271.0)	
Ig A OH séptico	24	334.0 (205.0-498.5)	0.130
séptico-no OH	32	251.5 (208.5-335.2)	
Ig A OH séptico	24	334.0 (205.0-498.5)	0.550
UHTD	33	297.0 (239.0-375.0)	
Ig A séptico-no OH	32	251.5 (208.5-335.2)	0.172
UHTD	33	297.0 (239.0-375.0)	
Kruskal-Walis: $X^2 = 10.53$			p=0.015

La IgA estaba aumentada en ambos grupos de pacientes alcohólicos: sépticos (p=0.010) e ingresados en UHTD (p=0.004), comparada con el grupo control.

Resultados

**c. INMUNOGLOBULINA M (Ig M).**

No encontramos diferencias en los valores de Ig M entre los distintos grupos.

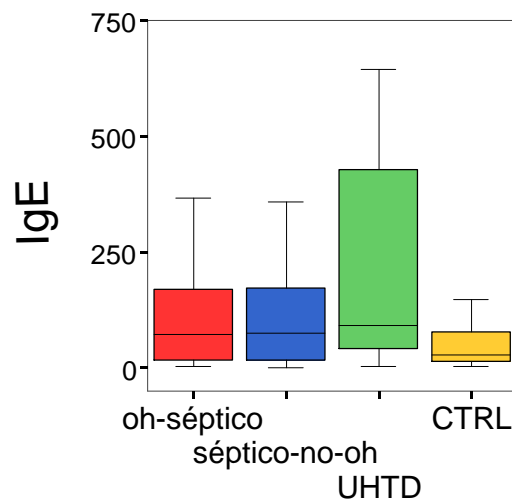


La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

	N	P50 (25-75)	p (UMW)
Ig M OH séptico control	24	93.0 (74.2-147.5)	0.708
	22	114.5 (81.2-141.7)	
Ig M séptico-no OH control	32	83.5 (67.7-121.5)	0.175
	22	114.5 (81.2-141.7)	
Ig M UHTD control	33	114.0 (72.5-180.0)	0.553
	22	114.5 (81.2-141.7)	
Ig M OH séptico séptico-no OH	24	93.0 (74.2-147.5)	0.130
	32	83.5 (67.7-121.5)	
Ig M OH séptico UHTD	24	93.0 (74.2-147.5)	0.550
	33	114.0 (72.5-180.0)	
Ig M séptico-no OH UHTD	32	83.5 (67.7-121.5)	0.172
	33	114.0 (72.5-180.0)	
Kruskal-Walis: $X^2=3.41$			p=0.333

#### d. INMUNOGLOBULINA E (Ig E).

Los valores más altos de Ig E los encontramos en los pacientes alcohólicos no sépticos, y los más bajos en el grupo control.



La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

		N	P50 (25-75)	p (UMW)
Ig E	OH séptico	24	72.9 (14.4-185.7)	0.296
	control	22	28.4 (13.0-95.2)	
Ig E	séptico-no OH	32	74.9 (18.4-185.2)	0.189
	control	22	28.4 (13.0-95.2)	
Ig E	UHTD	33	93.7 (42.0-446.0)	0.019
	control	22	28.4 (13.0-95.2)	
Ig E	OH séptico	24	72.9 (14.4-185.7)	0.914
	séptico-no OH	32	74.9 (18.4-185.2)	
Ig E	OH séptico	24	72.9 (14.4-185.7)	0.245
	UHTD	33	93.7 (42.0-446.0)	
Ig E	séptico-no OH	32	74.9 (18.4-185.2)	0.189
	UHTD	33	93.7 (42.0-446.0)	
Kruskal-Walis: $X^2 = 5.58$			p=0.134	

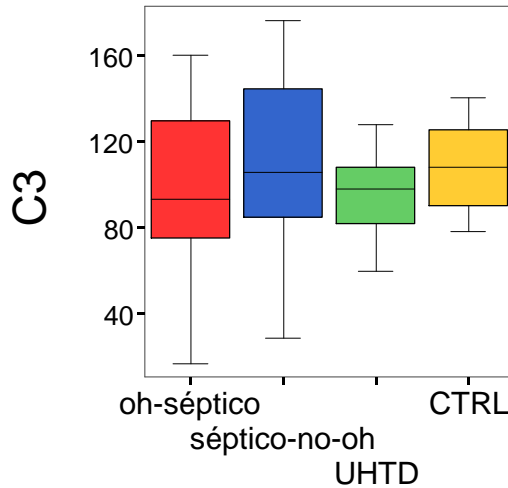
Encontramos cifras más altas de IgE en los pacientes de la UHTD que en los controles, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p=0.019).



**5. COMPLEMENTO**

**a. Complemento C3.**

No encontramos diferencias en los valores de C3 entre los distintos grupos.



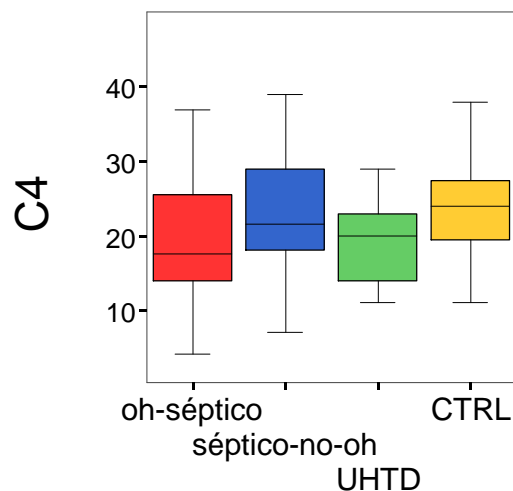
La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

	N	P50 (25-75)	p (UMW)
C3 OH séptico	24	93.0 (71.0-132.7)	0.312
control	27	108.0 (89.0-126.0)	
C3 séptico-no OH	32	105.5 (82.0-108.0)	0.825
control	27	108.0 (89.0-126.0)	
C3 UHTD	33	98.0 (82.0-108.0)	0.079
control	27	108.0 (89.0-126.0)	
C3 OH séptico	24	93.0 (71.0-132.7)	0.205
séptico-no OH	32	105.5 (82.0-108.0)	
C3 OH séptico	24	93.0 (71.0-132.7)	0.961
UHTD	33	98.0 (82.0-108.0)	
C3 séptico-no OH	32	105.5 (82.0-108.0)	0.115
UHTD	33	98.0 (82.0-108.0)	
Kruskal-Walis: $X^2= 4.17$			p=0.244

No encontramos diferencias significativas al comparar los distintos grupos, aunque sí una tendencia (p=0.079) a que sea más baja en los alcohólicos no sépticos que en el grupo control.

**b. Complemento C4.**

Encontramos valores más bajos en los grupos que consumían alcohol.



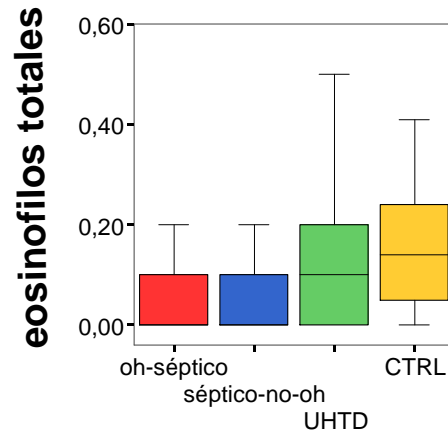
La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

		N	P50 (25-75)	p (UMW)
C4	OH séptico	24	17.5 (14.0-25.7)	0.052
	control	27	24.0 (19.0-28.0)	
C4	séptico-no OH	32	21.5 (18.0-29.5)	0.507
	control	27	24.0 (19.0-28.0)	
C4	UHTD	33	20.0 (14.0-24.0)	0.023
	control	27	24.0 (19.0-28.0)	
C4	OH séptico	24	17.5 (14.0-25.7)	0.069
	séptico-no OH	32	21.5 (18.0-29.5)	
C4	OH séptico	24	17.5 (14.0-25.7)	0.890
	UHTD	33	20.0 (14.0-24.0)	
C4	séptico-no OH	32	21.5 (18.0-29.5)	0.039
	UHTD	33	20.0 (14.0-24.0)	
Kruskal-Walis: $X^2 = 8.55$			p=0.036	

Los pacientes de la UHTD tenían cifras más bajas de C4 que los controles (p=0.023) y que los alcohólicos no sépticos (p=0.039). También encontramos una tendencia (p=0.052) a que los alcohólicos sépticos tuvieran el C4 más bajo que los controles.

## 6. EOSINÓFILOS.

Estadísticos			eosinofporc	eosinof tota
oh-séptico	N	Válidos	25	24
		Perdidos	0	1
	Percentiles	25	,1000	,0000
		50	,3000	,0000
75		1,5000	,1000	
séptico-no-oh	N	Válidos	34	34
		Perdidos	0	0
	Percentiles	25	,1000	,0000
		50	,3000	,0000
75		1,2500	,1000	
UHTD	N	Válidos	34	34
		Perdidos	0	0
	Percentiles	25	1,2000	,0000
		50	2,1500	,1000
75		3,2000	,2000	
CTRL	N	Válidos	27	27
		Perdidos	0	0
	Percentiles	25	,6000	,0400
		50	2,6000	,1400
75		3,1000	,2400	



La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos

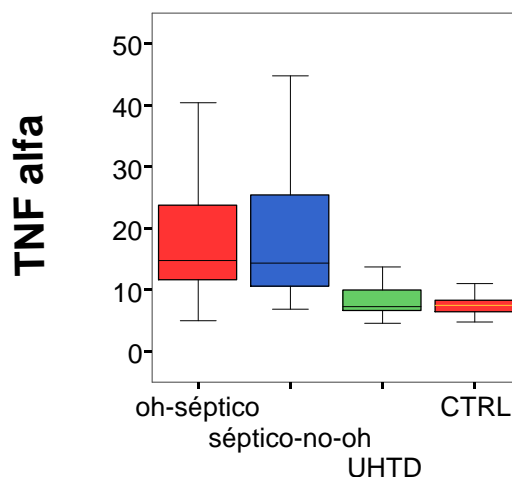
		N	P (UMW)
Eosinófilos totales	OH séptico control	24 27	0.002
Eosinófilos totales	séptico-no OH control	34 27	<0.001
Eosinófilos totales	UHTD control	34 27	0.320
Eosinófilos totales	OH séptico séptico-no OH	24 34	0.495
Eosinófilos totales	OH séptico UHTD	24 34	0.046
Eosinófilos totales	séptico-no OH UHTD	34 34	0.002
Kruskal-Wallis: $X^2$ . 20.98			p<0.001

Encontramos cifras más altas de eosinófilos totales en los pacientes de la UHTD y en los controles que en los pacientes con sepsis, alcohólicos o no. Encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar los pacientes con sepsis, alcohólicos o no, con los grupos sin infección (UHTD y controles), pero no hubo diferencias entre pacientes con sepsis y tampoco entre los grupos sin infección.

## MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN.

### 1. FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF-alfa)

Los pacientes con sepsis (alcohólicos o no) tenían valores más altos de TNF que los pacientes sin sepsis.



La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

		N	P50 (25-75)	p
TNF	OH séptico	25	14.6 (11.3-25.6)	<0.001
	control	27	7.3 (6.4-8.3)	
TNF	séptico-no OH	34	14.3 (10.4-25.9)	<0.001
	control	27	7.3 (6.4-8.3)	
TNF	UHTD	34	7.2 (6.5-9.9)	0.850
	control	27	7.3 (6.4-8.3)	
TNF	OH séptico	25	14.6(11.3-25.6)	0.994
	séptico-no OH	34	14.3 (10.4-25.9)	
TNF	OH séptico	25	14.6 (11.3-25.6)	<0.001
	UHTD	34	7.2 (6.5-9.9)	
TNF	séptico-no OH	34	14.3 (10.4-25.9)	<0.001
	UHTD	34	7.2 (6.5-9.9)	
Kruskal-Wallis: $X^2 = 55.27$				<0.001

Encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar todos los grupos excepto al comparar entre sí los valores de TNF-alfa de los pacientes sin sepsis (controles y pacientes de la UHTD), ni al comparar los pacientes sépticos (ya fueran

## Resultados

alcohólicos o no).

**¡Error!**

### Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Igtnf

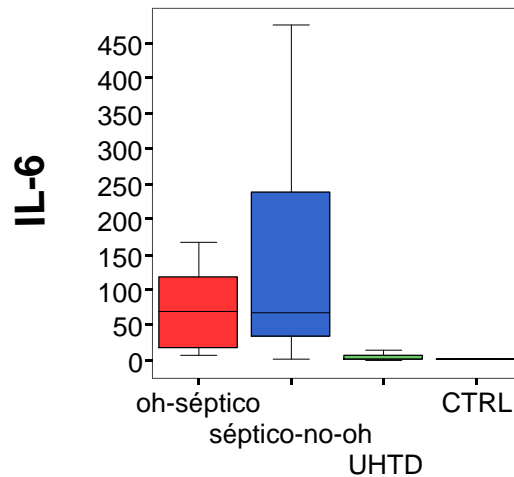
Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	4,367 <sup>a</sup>	3	1,456	15,930	,000
Intersección	137,412	1	137,412	1503,701	,000
OH	,027	1	,027	,295	,588
SEPT	4,353	1	4,353	47,639	,000
OH * SEPT	,003	1	,003	,037	,848
Error	10,600	116	,091		
Total	153,905	120			
Total corregida	14,967	119			

a. R cuadrado = ,292 (R cuadrado corregida = ,273)

Al realizar el análisis de varianza de dos vías encontramos que el TNF-alfa dependía de la sepsis,  $p < 0,001$ .

## 2. INTERLEUQUINA 6 (IL-6)

Los pacientes con sepsis (alcohólicos o no) tienen valores más altos de IL-6 que los pacientes sin sepsis.



La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

		N	P50(25-75)	p
IL-6	OH séptico	25	69.7 (18.5-121.5)	<0.001
	control	27	1.5 (1.5-2.0)	
IL-6	séptico-no OH	34	66.5 (34.3-265.6)	<0.001
	control	27	1.5 (1.5-2.0)	
IL-6	UHTD	34	1.9 (1.5-6.9)	0.043
	control	26	1.5 (1.5-2.0)	
IL-6	OH séptico	25	69.7 (18.5-121.5)	0.311
	séptico-no OH	34	66.5 (34.3-265.6)	
IL-6	OH séptico	25	69.7 (18.5-121.5)	<0.001
	UHTD	34	1.9 (1.5-6.9)	
IL-6	séptico-no OH	34	66.5 (34.3-265.6)	<0.001
	UHTD	34	1.9 (1.5-6.9)	
Kruskal-Wallis: $X^2 = 78.5$				p<0.001

Cuando comparamos los valores de IL-6 entre los distintos grupos encontramos diferencias estadísticamente significativas entre todos ellos, excepto entre los pacientes sépticos, ya fueran alcohólicos o no,  $p=0.311$ .

#### Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Iqil6

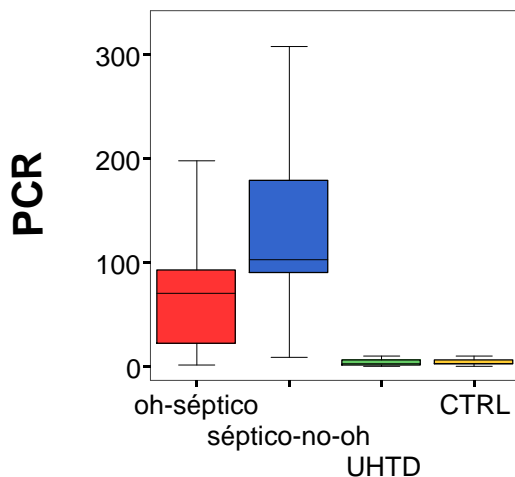
Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	70,535 <sup>a</sup>	3	23,512	65,949	,000
Intersección	155,960	1	155,960	437,463	,000
OH	,136	1	,136	,381	,538
SEPT	68,601	1	68,601	192,424	,000
OH * SEPT	1,010	1	1,010	2,833	,095
Error	41,355	116	,357		
Total	270,547	120			
Total corregida	111,890	119			

a. R cuadrado = ,630 (R cuadrado corregida = ,621)

En el análisis de varianza de dos vías encontramos que la IL-6 dependía de la sepsis,  $p<0,001$ , y existía una tendencia a la significación de la interacción entre sepsis y alcohol ( $p=0.095$ ).

### 3. PROTEINA C REACTIVA (PCR):

Los pacientes con sepsis (alcohólicos o no) tienen valores más altos de PCR que los pacientes sin sepsis.



La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

	N	P50(25-75)	p
PCR OH séptico	24	70.6 (22.3-94.1)	<0.001
control	27	2.8 (1.8-6.2)	
PCR séptico-no OH	34	101.8 (90.0-183.4)	<0.001
control	27	2.8 (1.8-6.2)	
PCR UHTD	33	2.4 (1.5-5.7)	0.587
control	27	2.8 (1.8-6.2)	
PCR OH séptico	24	70.6 (22.3-94.1)	0.014
séptico-no OH	34	101.8 (90.0-183.4)	
PCR OH séptico	24	70.6 (22.3-94.1)	<0.001
UHTD	33	2.4 (1.5-5.7)	
PCR séptico-no OH	34	101.8 (90.0-183.4)	<0.001
UHTD	33	2.4 (1.5-5.7)	
Kruskal-Wallis: $X^2 = 77.9$			p<0.001

Cuando comparamos los valores de la PCR entre los distintos grupos encontramos diferencias significativas entre todos ellos, excepto entre los pacientes sin sepsis (controles e ingresos en UHTD). Cuando comparamos los dos grupos de sepsis (alcohólicos y no alcohólicos), encontramos diferencias estadísticamente significativas, siendo menor la PCR en los pacientes que consumían alcohol.

## Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: LGPCR

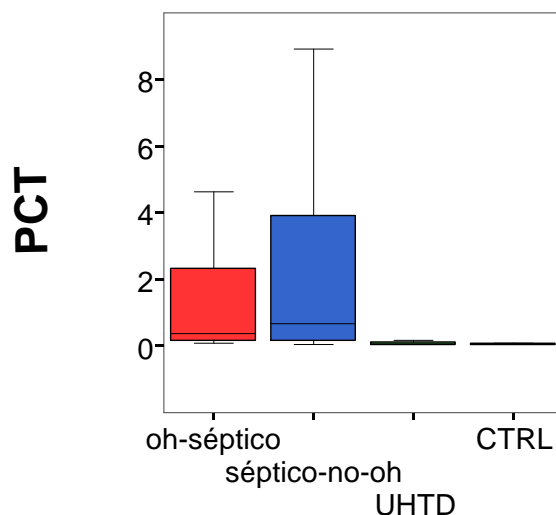
Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	60,065 <sup>a</sup>	3	20,022	90,042	,000
Intersección	156,206	1	156,206	702,494	,000
OH	,860	1	,860	3,869	,052
SEPT	54,874	1	54,874	246,780	,000
OH * SEPT	,875	1	,875	3,934	,050
Error	25,127	113	,222		
Total	246,844	117			
Total corregida	85,192	116			

a. R cuadrado = ,705 (R cuadrado corregida = ,697)

En el análisis de varianza de dos vías encontramos que la PCR dependía de la sepsis,  $p < 0,001$ , pero también existía una tendencia a la significación en el alcohol ( $p = 0,05$ ), y en la interacción entre sepsis y alcohol ( $p = 0,05$ ). En resumen, el alcohol baja la PCR y más en los infectados.

#### 4. PROCALC ITONINA (PCT).

Los pacientes con sepsis (alcohólicos o no) tenían valores más altos de PCT que los pacientes sin sepsis.



La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.



Resultados

	N	P50(25-75)	p
PCT OH séptico control	25 27	0.36 (0.14-2.72) 0.03 (0.02-0.05)	<0.001
PCT séptico-no OH control	34 27	0.63 (0.14-3.97) 0.03 (0.02-0.05)	<0.001
PCT UHTD control	34 27	0.04 (0.02-0.10) 0.03 (0.02-0.05)	0.314
PCT OH séptico séptico-no OH	25 34	0.36 (0.14-2.72) 0.63 (0.14-3.97)	0.629
PCT OH séptico UHTD	25 34	0.36(0.14-2.72) 0.04 (0.02-0.10)	<0.001
PCT séptico-no OH UHTD	34 34	0.63 (0.14-3.97) 0.04 (0.02-0.10)	<0.001
Kruskal-Wallis: $X^2 = 63.9$			p<0.001

Cuando comparamos los valores de PCT entre los distintos grupos encontramos diferencias significativas entre todos ellos, excepto entre los pacientes sépticos, ya fueran alcohólicos o no,  $p=0.629$ , y entre pacientes sin sepsis, controles y alcohólicos de la UHTD,  $p=0.314$ .

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: lgPCT

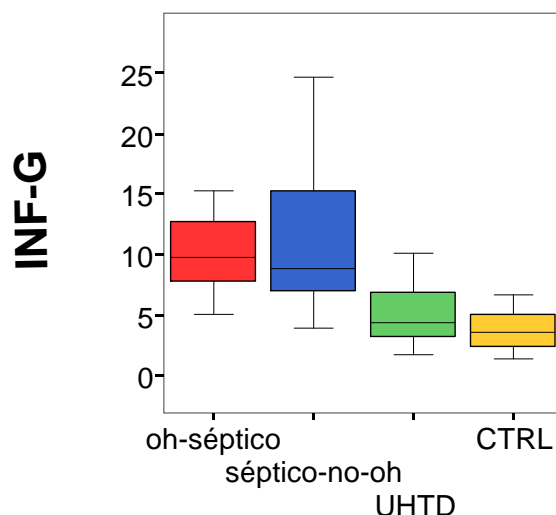
Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	47,582 <sup>a</sup>	3	15,861	34,349	,000
Intersección	58,223	1	58,223	126,092	,000
OH	,035	1	,035	,077	,782
SEPT	46,439	1	46,439	100,572	,000
OH * SEPT	,414	1	,414	,898	,345
Error	53,563	116	,462		
Total	160,953	120			
Total corregida	101,145	119			

a. R cuadrado = ,470 (R cuadrado corregida = ,457)

En el análisis de varianza de dos vías encontramos que la PCT dependía de la sepsis,  $p<0,001$ .

## 5. INTERFERÓN GAMMA (IFN-gamma)

Los pacientes con sepsis (alcohólicos o no) tenían valores más altos de IFN-gamma que los pacientes alcohólicos sin infección, y éstos a su vez, tenían valores más altos que los controles.



La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

	N	P50(25-75)	p
IFN-g OH séptico	25	9.8 (7.7-14.0)	<0.001
control	27	3.6 (2.4-5.1)	
IFN-g séptico-no OH	34	8.9 (6.9-15.5)	<0.001
control	27	3.6 (2.4-5.1)	
IFN-g UHTD	34	4.4 (3.2-7.0)	0.035
control	27	3.6 (2.4-5.1)	
IFN-g OH séptico	25	9.8 (7.7-14.0)	0.276
séptico-no OH	34	8.9 (6.9-15.5)	
IFN-g OH séptico	25	9.8 (7.7-14.0)	<0.001
UHTD	34	4.4 (3.2-7.0)	
IFN-g séptico-no OH	34	8.9 (6.9-15.5)	<0.001
UHTD	34	4.4 (3.2-7.0)	
Kruskal-Wallis: $X^2 = 59.4$			p<0.001

Cuando comparamos los valores de IFN-gamma entre los distintos grupos encontramos que los sépticos, alcohólicos o no, tienen valores más elevados que los no infectados, y también los de la UHTD que los controles, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

## Resultados

### Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: IglFNG

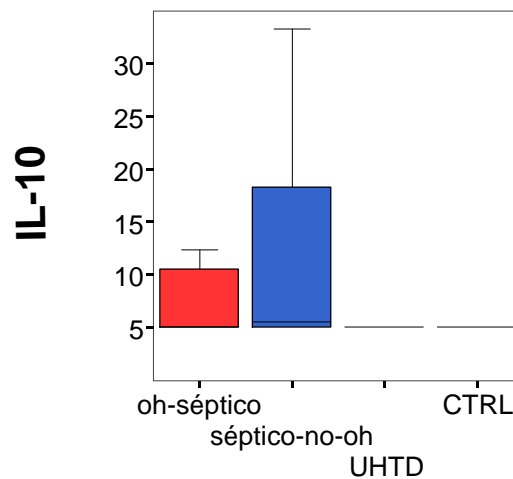
Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	7,265 <sup>a</sup>	3	2,422	22,407	,000
Intersección	86,938	1	86,938	804,419	,000
OH	,516	1	,516	4,774	,031
SEPT	7,132	1	7,132	65,987	,000
OH * SEPT	,010	1	,010	,088	,767
Error	12,537	116	,108		
Total	107,072	120			
Total corregida	19,802	119			

a. R cuadrado = ,367 (R cuadrado corregida = ,351)

En el análisis de varianza de dos vías encontramos que el IFN-gamma dependía de la sepsis,  $p < 0.001$ , y del alcohol,  $p = 0.03$ , pero no de la interacción entre ambos,  $p = 0.767$ .

### 6. INTERLEUQUINA 10 (IL-10).

Los pacientes con sepsis (alcohólicos o no) tenían valores más altos de IL-10 que los pacientes sin sepsis, y los alcohólicos de la UHTD lo más altos que los controles.



La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

	N	P50 (25-75)	p
IL-10 OH séptico	25	5.0 (5.0-11.4)	<0.001
control	27	5.0 (5.0-5.0)	
IL-10 séptico-no OH	34	5.6 (5.0-19.6)	<0.001
control	27	5.0 (5.0-5.0)	
IL-10 UHTD	34	5.0 (5.0-5.0)	0.039
control	26	5.0 (5.0-5.0)	
IL-10 OH séptico	25	5.0 (5.0-11.4)	0.378
séptico-no OH	34	5.6 (5.0-19.6)	
IL-10 OH séptico	25	5.0 (5.0-11.4)	0.006
UHTD	34	5.0 (5.0-5.0)	
IL-10 séptico-no OH	34	5.6 (5.0-19.6)	<0.001
UHTD	34	5.0 (5.0-5.0)	
Kruskal-Wallis: $X^2 = 30.17$			p<0.001

Cuando comparamos los valores de IL-10 entre los distintos grupos encontramos que los sépticos, alcohólicos o no, tienen valores más elevados que los no infectados, y también los de la UHTD que los controles, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. No encontramos diferencias significativas al comparar los pacientes sépticos, alcohólicos frente a no alcohólicos,  $p=0.378$ .

#### Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: lgIL10

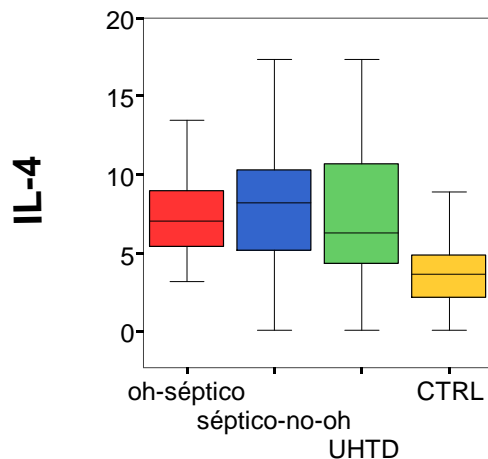
Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	3,386 <sup>a</sup>	3	1,129	7,008	,000
Intersección	89,990	1	89,990	558,721	,000
OH	,022	1	,022	,138	,711
SEPT	3,138	1	3,138	19,482	,000
OH * SEPT	,078	1	,078	,483	,489
Error	18,684	116	,161		
Total	113,962	120			
Total corregida	22,070	119			

a. R cuadrado = ,153 (R cuadrado corregida = ,132)

Cuando realizamos el análisis de varianza de dos vías encontramos que la IL-10 dependía de la sepsis,  $p<0.001$ .

### 7. INTERLEUQUINA 4 (IL-4).

Los valores de IL-4 estaban aumentados tanto en los pacientes sépticos como en los de la UHTD, respecto de los controles.



La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

		N	P50 (25-75)	p
IL-4	OH séptico	25	7.06 (5.38-9.09)	<0.001
	control	27	3.64 (2.12-5.18)	
IL-4	séptico-no OH	34	8.18 (5.18-10.38)	<0.001
	control	27	3.64 (2.12-5.18)	
IL-4	UHTD	34	6.26 (4.30-10.73)	0.001
	control	26	3.64 (2.12-5.18)	
IL-4	OH séptico	25	7.06(5.38-9.09)	0.519
	séptico-no OH	34	8.18 (5.18-10.38)	
IL-4	OH séptico	25	7.06 (5.38-9.09)	0.667
	UHTD	34	6.26 (4.30-10.73)	
IL-4	séptico-no OH	34	8.18 (5.18-10.38)	0.370
	UHTD	34	6.26 (4.30-10.73)	
Kruskal-Wallis: $X^2 = 20.59$				p<0.001

Los pacientes sépticos, alcohólicos o no, y los de la UHTD tenían valores más altos de IL-4 que los controles, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

## Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: IgIL4

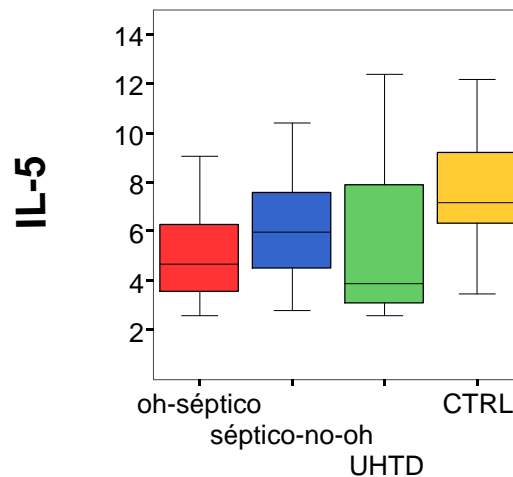
Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	2,436 <sup>a</sup>	3	,812	4,527	,005
Intersección	62,130	1	62,130	346,305	,000
OH	,651	1	,651	3,630	,059
SEPT	1,526	1	1,526	8,506	,004
OH * SEPT	,438	1	,438	2,439	,121
Error	20,811	116	,179		
Total	87,428	120			
Total corregida	23,248	119			

a. R cuadrado = ,105 (R cuadrado corregida = ,082)

En el análisis de varianza de dos vías encontramos que la IL-4 dependía de la sepsis,  $p=0.004$ , y existía una tendencia a la significación con el alcohol,  $p=0.05$ .

### 8. INTERLEUQUINA 5 (IL-5).

Encontramos valores de IL-5 más bajos en los grupos de alcohólicos (sépticos y UHTD) y en los sépticos no alcohólicos respecto a los controles.



La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

Resultados

	N	P50 (25-75)	p
IL-5 OH séptico control	25 27	4.64 (3.51-6.40) 7.14 (6.12-9.36)	<0.001
IL-5 séptico-no OH control	34 27	5.98 (4.49-7.83) 7.14 (6.12-9.36)	0.078
IL-5 UHTD control	34 27	3.86 (3.09-7.98) 7.14 (6.12-9.36)	0.002
IL-5 OH séptico séptico-no OH	25 34	4.64 (3.51-6.40) 5.98 (4.49-7.83)	0.022
IL-5 OH séptico UHTD	25 34	4.64 (3.51-6.40) 3.86 (3.09-7.98)	0.824
IL-5 séptico-no OH UHTD	34 34	5.98 (4.49-7.83) 3.86 (3.09-7.98)	0.021
Kruskal-Wallis: $X^2 = 17.91$			p<0.001

Los pacientes alcohólicos (sépticos y no infectados) tenían valores más bajos de IL-5 que los controles y que los sépticos no alcohólicos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: IgIL5

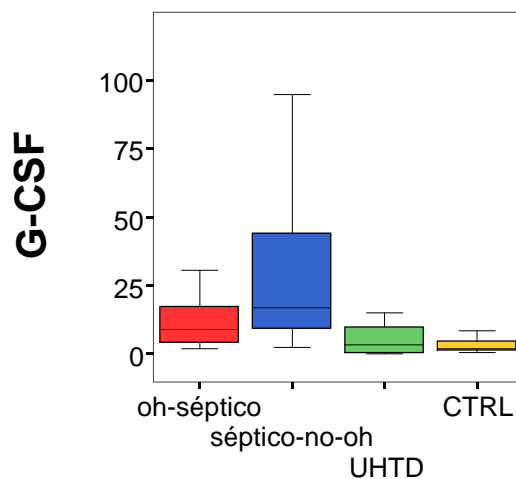
Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	,783 <sup>a</sup>	3	,261	4,941	,003
Intersección	70,533	1	70,533	1335,408	,000
OH	,727	1	,727	13,765	,000
SEPT	,050	1	,050	,938	,335
OH * SEPT	,036	1	,036	,676	,413
Error	6,127	116	,053		
Total	78,655	120			
Total corregida	6,910	119			

a. R cuadrado = ,113 (R cuadrado corregida = ,090)

En el análisis de varianza de dos vías encontramos que la IL-5 dependía sólo del alcohol, p<0.001.

### 9. FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS. (G-CSF)

Encontramos valores más altos de G-CSF en los pacientes con sepsis (alcohólicos o no) que en los no infectados.



La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

	N	P50 (25-75)	p
G-CSF OH séptico	25	8.86 (4.28-23.40)	<0.001
control	25	1.82 (1.49-5.11)	
G-CSF séptico-no OH	33	16.9 (9.13-44.48)	<0.001
control	25	1.82 (1.49-5.11)	
G-CSF UHTD	34	3.38 (0.78-10.29)	0.618
control	25	1.82 (1.49-5.11)	
G-CSF OH séptico	25	8.86 (4.28-23.40)	0.016
séptico-no OH	33	16.9 (9.13-44.48)	
G-CSF OH séptico	25	8.86 (4.28-23.40)	0.002
UHTD	34	3.38 (0.78-10.29)	
G-CSF séptico-no OH	33	16.9 (9.13-44.48)	<0.001
UHTD	34	3.38 (0.78-10.29)	
KrusKal Wallis: $X^2 = 43.40$		p<0.001	

Cuando comparamos los valores de G-CSF entre los distintos grupos vimos que los pacientes sépticos tenían valores más altos que los controles y que los alcohólicos no infectados, y también, cuando comparamos los pacientes sépticos entre sí, alcohólicos frente a no alcohólicos, los alcohólicos tenían valores más bajos; siendo estas



*Resultados*

diferencias estadísticamente significativas.

**Pruebas de los efectos inter-sujetos**

Variable dependiente: lggcsf

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	21,441 <sup>a</sup>	3	7,147	18,276	,000
Intersección	82,102	1	82,102	209,949	,000
OH	,684	1	,684	1,750	,189
SEPT	18,976	1	18,976	48,525	,000
OH * SEPT	,331	1	,331	,846	,360
Error	44,190	113	,391		
Total	150,240	117			
Total corregida	65,630	116			

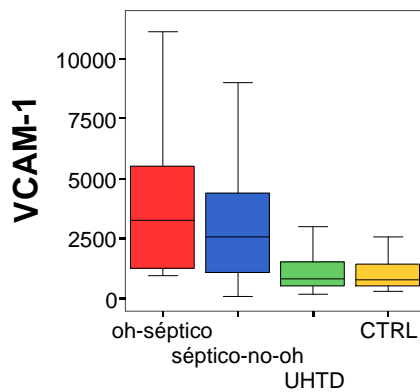
<sup>a</sup>. R cuadrado = ,327 (R cuadrado corregida = ,309)

En el análisis de varianza de dos vías encontramos que el G-CSF dependía de la sepsis,  $p < 0,001$ .

**10. MOLÉCULAS DE ADHESIÓN:**

**a. VCAM-1**

Encontramos valores más altos de VCAM-1 en los pacientes con sepsis (alcohólicos o no) que en el grupo de la UHTD y controles.



La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

	N	P50 (25-75)	p
VCAM-1 OH séptico control	25 27	3244 (1243-6441) 773 (524-1515)	<0.001
VCAM-1 séptico-no OH control	34 27	2568 (1046-4503) 773 (524-1515)	<0.001
VCAM-1 UHTD control	34 27	832 (507-1518) 773 (524-1515)	0.908
VCAM-1 OH séptico séptico-no OH	25 34	3244 (1243-6441) 2568 (1046-4503)	0.256
VCAM-1 OH séptico UHTD	25 34	3244 (1243-6441) 832 (507-1518)	<0.001
VCAM-1 séptico-no OH UHTD	34 34	2568 (1046-4503) 832 (507-1518)	<0.001
Kruskal-Wallis: 35.14			p<0.001

Los pacientes sépticos (alcohólicos o no) tenían valores más altos que los pacientes alcohólicos no infectados y los controles, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. No encontramos diferencias significativas en los valores de VCAM-1 al comparar entre sí los grupos sin sepsis (controles e ingresos en UHTD) y los grupos con sepsis (alcohólicos y no alcohólicos).

#### Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: lgvcam

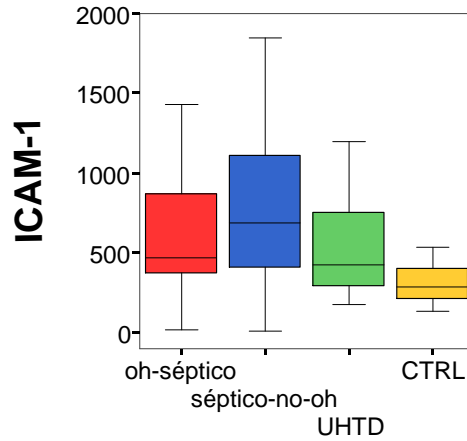
Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	6,763 <sup>a</sup>	3	2,254	12,517	,000
Intersección	1195,144	1	1195,144	6636,382	,000
OH	,337	1	,337	1,870	,174
SEPT	6,575	1	6,575	36,510	,000
OH * SEPT	,178	1	,178	,986	,323
Error	20,890	116	,180		
Total	1237,811	120			
Total corregida	27,653	119			

a. R cuadrado = ,245 (R cuadrado corregida = ,225)

En el análisis de varianza de dos vías encontramos que el VCAM-1 dependía de la sepsis,  $p < 0,001$ .

**b. ICAM-1.**

Encontramos valores más altos en los pacientes (con sepsis o no) respecto de los controles.



La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

	N	P50 (25-75)	p
ICAM-1 OH séptico	25	464.5 (369.7-904.1)	<0.001
control	27	284.0 (194.9-400.0)	
ICAM-1 séptico-no OH	34	680.1 (398.8-1118.5)	<0.001
control	27	284.0 (194.9-400.0)	
ICAM-1 UHTD	34	420.5 (290.0-750.1)	0.002
control	27	284.0 (194.9-400.0)	
ICAM-1 OH séptico	25	464.5 (369.7-904.1)	0.300
séptico-no OH	34	680.1 (398.8-1118.5)	
ICAM-1 OH séptico	25	464.5 (369.7-904.1)	0.187
UHTD	34	420.5 (290.0-750.1)	
ICAM-1 séptico-no OH	34	680.1 (398.8-1118.5)	0.014
UHTD	34	420.5 (290.0-750.1)	
Kruskal-Wallis: 27.75			p<0.001

Al comparar los valores de ICAM-1 entre los distintos grupos encontramos valores más altos en los sépticos que en los controles, en los alcohólicos no infectados que en los controles, y en los sépticos no alcohólicos que en los alcohólicos no infectados, con diferencias estadísticamente significativas entre todos ellos. No encontramos diferencias al comparar entre sí los grupos con sepsis (alcohólicos y no alcohólicos), y los grupos que consumían alcohol (sépticos y no infectados).

## Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: IglCAM

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	1,710 <sup>a</sup>	3	,570	4,773	,004
Intersección	824,463	1	824,463	6901,175	,000
OH	,139	1	,139	1,166	,282
SEPT	,913	1	,913	7,640	,007
OH * SEPT	,693	1	,693	5,798	,018
Error	13,858	116	,119		
Total	860,864	120			
Total corregida	15,569	119			

a. R cuadrado = ,110 (R cuadrado corregida = ,087)

En el análisis de varianza de dos vías encontramos que el ICAM-1 dependía de la sepsis,  $p=0.007$ , pero también encontramos, al igual que ocurrió con la PCR, que existe una interacción positiva entre sepsis y alcohol ( $p=0.018$ ).

Resultados

**CORRELACIONES DE LOS MEDIDADORES DE LA INFLAMACIÓN  
POR GRUPOS**

**GRUPO: SÉPTICOS ALCOHÓLICOS.**

Rho de Spearman. Correlaciones.

	TNF	IL-6	PCR	PCT	INF-G	IL-10	IL-4	IL-5	GCSF	VCAM-1	ICAM-1
TNF	1,000	,355	,442	,461	,141	,469	,303	-,135	,541	,350	,483
Sig.	.	,050	,015	,009	,448	,008	,098	,468	,002	,054	,006
N	31	31	30	31	31	31	31	31	31	31	31
IL-6	,355	1,000	,759	,630	-,072	,342	,265	,172	,661	,308	,325
Sig.	,050	.	,000	,000	,700	,060	,150	,355	,000	,092	,074
N	31	31	30	31	31	31	31	31	31	31	31
PCR	,442	,759	1,000	,802	-,192	,158	,349	,312	,577	,264	,454
Sig.	,015	,000	.	,000	,309	,404	,059	,093	,001	,159	,012
N	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
PCT	,461	,630	,802	1,000	-,097	,354	,095	,050	,564	,060	,395
Sig.	,009	,000	,000	.	,602	,051	,610	,788	,001	,747	,028
N	31	31	30	31	31	31	31	31	31	31	31
INF-G	,141	-,072	-,192	-,097	1,000	,213	,021	-,009	,214	,138	-,190
Sig.	,448	,700	,309	,602	.	,251	,910	,960	,247	,459	,306
N	31	31	30	31	31	31	31	31	31	31	31
IL-10	,469	,342	,158	,354	,213	1,000	-,170	-,237	,458	,187	,356
Sig.	,008	,060	,404	,051	,251	.	,360	,199	,010	,314	,049
N	31	31	30	31	31	31	31	31	31	31	31
IL-4	,303	,265	,349	,095	,021	-,170	1,000	,242	,046	,435	,256
Sig.	,098	,150	,059	,610	,910	,360	.	,190	,804	,014	,165
N	31	31	30	31	31	31	31	31	31	31	31
IL-5	-,135	,172	,312	,050	-,009	-,237	,242	1,000	-,045	,241	,152
Sig.	,468	,355	,093	,788	,960	,199	,190	.	,811	,191	,414
N	31	31	30	31	31	31	31	31	31	31	31
GCSF	,541	,661	,577	,564	,214	,458	,046	-,045	1,000	,234	,240
Sig.	,002	,000	,001	,001	,247	,010	,804	,811	.	,205	,194
N	31	31	30	31	31	31	31	31	31	31	31
VCAM-1	,350	,308	,264	,060	,138	,187	,435	,241	,234	1,000	,290
Sig.	,054	,092	,159	,747	,459	,314	,014	,191	,205	.	,114
N	31	31	30	31	31	31	31	31	31	31	31
ICAM-1	,483	,325	,454	,395	-,190	,356	,256	,152	,240	,290	1,000
Sig.	,006	,074	,012	,028	,306	,049	,165	,414	,194	,114	.
N	31	31	30	31	31	31	31	31	31	31	31

## GRUPO: SÉPTICOS NO ALCOHÓLICOS.

## Rho de Spearman. Correlaciones

	TNF	IL-6	PCR	PCT	INF-G	IL-10	IL-4	IL-5	GCSF	VCAM-1	ICAM-1
TNF	1,000	,331	,143	,749	-,004	,670	-,22	,018	,384	,356	,482
Sig.	.	,056	,420	,000	,982	,000	,220	,920	,028	,039	,004
N	34	34	34	34	34	34	34	34	33	34	34
IL-6	,331	1,000	,424	,381	-,140	,410	-,16	-,251	,619	,062	,499
Sig.	,056	.	,012	,026	,428	,016	,372	,152	,000	,725	,003
N	34	34	34	34	34	34	34	34	33	34	34
PCR	,143	,424	1,000	,081	-,311	,215	-,16	-,035	,274	,159	,207
Sig.	,420	,012	.	,648	,074	,223	,381	,842	,123	,370	,239
N	34	34	34	34	34	34	34	34	33	34	34
PCT	,749	,381	,081	1,000	-,197	,587	,108	-,085	,304	,273	,570
Sig.	,000	,026	,648	.	,265	,000	,544	,631	,086	,118	,000
N	34	34	34	34	34	34	34	34	33	34	34
INF-G	-,004	-,140	-,311	-,197	1,000	-,116	-,28	,432	-,364	-,375	-,369
Sig.	,982	,428	,074	,265	.	,515	,108	,011	,038	,029	,032
N	34	34	34	34	34	34	34	34	33	34	34
IL-10	,670	,410	,215	,587	-,116	1,000	-,19	,142	,494	,222	,354
Sig.	,000	,016	,223	,000	,515	.	,287	,422	,003	,207	,040
N	34	34	34	34	34	34	34	34	33	34	34
IL-4	-,216	-,158	-,155	,108	-,281	-,188	1,0	-,117	,033	,342	,060
Sig.	,220	,372	,381	,544	,108	,287	.	,512	,857	,048	,738
N	34	34	34	34	34	34	34	34	33	34	34
IL-5	,018	-,251	-,035	-,085	,432	,142	-,12	1,000	-,288	-,133	-,082
Sig.	,920	,152	,842	,631	,011	,422	,512	.	,104	,453	,643
N	34	34	34	34	34	34	34	34	33	34	34
GCSF	,384	,619	,274	,304	-,364	,494	,033	-,288	1,000	,197	,299
Sig.	,028	,000	,123	,086	,038	,003	,857	,104	.	,272	,091
N	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33
VCAM-1	,356	,062	,159	,273	-,375	,222	,342	-,133	,197	1,000	,464
Sig.	,039	,725	,370	,118	,029	,207	,048	,453	,272	.	,006
N	34	34	34	34	34	34	34	34	33	34	34
ICAM-1	,482	,499	,207	,570	-,369	,354	,060	-,082	,299	,464	1,000
Sig.	,004	,003	,239	,000	,032	,040	,738	,643	,091	,006	.
N	34	34	34	34	34	34	34	34	33	34	34

Resultados

**GRUPO: UHTD.**

**Rho de Spearman. Correlaciones**

		TNF	IL-6	PCR	PCT	INF-G	IL-10	IL-4	IL-5	GCSF	VCAM-1	ICAM-1
TNF	Sig.	1,000	,595	,359	,336	,266	,287	,067	-,146	,114	,409	,374
	N	.	,000	,040	,052	,128	,100	,707	,410	,521	,016	,029
IL-6	Sig.	,595	1,000	,444	,623	,135	,423	,155	,002	,283	,315	,346
	N	,000	.	,010	,000	,446	,013	,380	,990	,105	,070	,045
PCR	Sig.	,359	,444	1,000	,467	,114	,307	-,118	-,249	,194	,040	-,016
	N	,040	,010	.	,006	,528	,082	,514	,162	,279	,827	,929
PCT	Sig.	,336	,623	,467	1,000	,102	,300	-,065	-,086	,171	,215	,197
	N	,052	,000	,006	.	,565	,085	,716	,627	,335	,222	,265
INF-G	Sig.	,266	,135	,114	,102	1,000	,248	,491	,090	,457	,184	,301
	N	,128	,446	,528	,565	.	,156	,003	,612	,007	,298	,083
IL-10	Sig.	,287	,423	,307	,300	,248	1,000	,416	-,031	,191	,016	,343
	N	,100	,013	,082	,085	,156	.	,014	,862	,279	,930	,047
IL-4	Sig.	,067	,155	-,118	-,065	,491	,416	1,000	,251	,317	,186	,322
	N	,707	,380	,514	,716	,003	,014	.	,153	,068	,293	,063
IL-5	Sig.	-,146	,002	-,249	-,086	,090	-,031	,251	1,000	-,097	-,023	-,193
	N	,410	,990	,162	,627	,612	,862	,153	.	,587	,896	,274
GCSF	Sig.	,114	,283	,194	,171	,457	,191	,317	-,097	1,000	,219	,212
	N	,521	,105	,279	,335	,007	,279	,068	,587	.	,214	,230
VCAM-1	Sig.	,409	,315	,040	,215	,184	,016	,186	-,023	,219	1,000	,229
	N	,016	,070	,827	,222	,298	,930	,293	,896	,214	.	,193
ICAM-1	Sig.	,374	,346	-,016	,197	,301	,343	,322	-,193	,212	,229	1,000
	N	,029	,045	,929	,265	,083	,047	,063	,274	,230	,193	.

**GRUPO: CONTROLES.****Rho de Spearman. Correlaciones**

	TNF	IL-6	PCR	PCT	INF-G	IL-10	IL-4	IL-5	GCSF	VCAM-1	ICAM-1
TNF	1,000	-,050	,174	,217	-,371	.	-,113	-,085	,338	,165	,429
Sig.	.	,808	,385	,277	,057	.	,575	,675	,098	,410	,025
N	27	26	27	27	27	27	27	27	25	27	27
IL-6	-,050	1,000	,074	,550	-,040	.	,116	-,061	,201	,052	-,068
Sig.	,808	.	,719	,004	,845	.	,574	,767	,347	,800	,743
N	26	26	26	26	26	26	26	26	24	26	26
PCR	,174	,074	1,000	,189	,093	.	-,225	-,044	-,152	,146	,208
Sig.	,385	,719	.	,346	,645	.	,258	,827	,467	,467	,297
N	27	26	27	27	27	27	27	27	25	27	27
PCT	,217	,550	,189	1,000	,127	.	-,089	,092	-,025	,124	,245
Sig.	,277	,004	,346	.	,526	.	,657	,648	,905	,538	,217
N	27	26	27	27	27	27	27	27	25	27	27
INF-G	-,371	-,040	,093	,127	1,000	.	,139	,228	-,107	-,108	-,295
Sig.	,057	,845	,645	,526	.	.	,488	,252	,612	,592	,135
N	27	26	27	27	27	27	27	27	25	27	27
IL-10	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Sig.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
N	27	26	27	27	27	27	27	27	25	27	27
IL-4	-,113	,116	-,225	-,089	,139	.	1,000	-,281	,136	,201	,205
Sig.	,575	,574	,258	,657	,488	.	.	,155	,515	,315	,304
N	27	26	27	27	27	27	27	27	25	27	27
IL-5	-,085	-,061	-,044	,092	,228	.	-,281	1,000	-,183	,084	-,256
Sig.	,675	,767	,827	,648	,252	.	,155	.	,381	,676	,198
N	27	26	27	27	27	27	27	27	25	27	27
GCSF	,338	,201	-,152	-,025	-,107	.	,136	-,183	1,000	-,069	-,156
Sig.	,098	,347	,467	,905	,612	.	,515	,381	.	,745	,456
N	25	24	25	25	25	25	25	25	25	25	25
VCAM-1	,165	,052	,146	,124	-,108	.	,201	,084	-,069	1,000	,447
Sig.	,410	,800	,467	,538	,592	.	,315	,676	,745	.	,019
N	27	26	27	27	27	27	27	27	25	27	27
ICAM-1	,429	-,068	,208	,245	-,295	.	,205	-,256	-,156	,447	1,000
Sig.	,025	,743	,297	,217	,135	.	,304	,198	,456	,019	.
N	27	26	27	27	27	27	27	27	25	27	27



## CORRELACIÓN ENTRE MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN Y EOSINÓFILOS

No encontramos correlación significativa entre la IL-4 ni la IL5 con el recuento de eosinófilos en ninguno de los grupos.

### GRUPO: ALCOHÓLICOS SÉPTICOS

**Correlaciones**

			eosinoforc	eosinoftota
Rho de Spearman	eosinoforc	Coeficiente de correlación	1,000	,847**
		Sig. (bilateral)	.	,000
		N	25	24
	eosinoftota	Coeficiente de correlación	,847**	1,000
		Sig. (bilateral)	,000	.
		N	24	24
	TNF	Coeficiente de correlación	-,226	-,229
		Sig. (bilateral)	,277	,282
		N	25	24
	IL-6	Coeficiente de correlación	-,347	-,236
		Sig. (bilateral)	,090	,267
		N	25	24
	PCR	Coeficiente de correlación	-,267	-,360
		Sig. (bilateral)	,208	,084
		N	24	24
	Procalcitonina	Coeficiente de correlación	-,306	-,251
		Sig. (bilateral)	,137	,236
		N	25	24
	INF-G	Coeficiente de correlación	-,183	-,188
		Sig. (bilateral)	,381	,380
		N	25	24
	IL-10	Coeficiente de correlación	-,195	-,005
		Sig. (bilateral)	,350	,982
		N	25	24
	IL-4	Coeficiente de correlación	-,076	-,216
		Sig. (bilateral)	,718	,311
		N	25	24
	IL-5	Coeficiente de correlación	,055	-,120
		Sig. (bilateral)	,795	,575
		N	25	24
	GCSF	Coeficiente de correlación	-,267	-,177
		Sig. (bilateral)	,197	,408
		N	25	24
	VCAM-1	Coeficiente de correlación	-,016	-,051
		Sig. (bilateral)	,941	,812
		N	25	24
	ICAM-1	Coeficiente de correlación	,002	-,121
		Sig. (bilateral)	,993	,572
		N	25	24

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

**GRUPO: SÉPTICOS NO ALCOHÓLICOS.****Correlaciones**

			eosinofporc	eosinoftota
Rho de Spearman	eosinofporc	Coefficiente de correlación	1,000	,787**
		Sig. (bilateral)	.	,000
		N	34	34
	eosinoftota	Coefficiente de correlación	,787**	1,000
		Sig. (bilateral)	,000	.
		N	34	34
	TNF	Coefficiente de correlación	,351*	,168
		Sig. (bilateral)	,042	,342
		N	34	34
	IL-6	Coefficiente de correlación	-,090	-,208
		Sig. (bilateral)	,614	,239
		N	34	34
	PCR	Coefficiente de correlación	-,109	-,141
		Sig. (bilateral)	,539	,426
		N	34	34
	Procalcitonina	Coefficiente de correlación	,121	,024
		Sig. (bilateral)	,494	,894
		N	34	34
	INF-G	Coefficiente de correlación	,068	,198
		Sig. (bilateral)	,704	,263
		N	34	34
	IL-10	Coefficiente de correlación	,180	-,024
		Sig. (bilateral)	,308	,894
		N	34	34
	IL-4	Coefficiente de correlación	-,364*	-,314
		Sig. (bilateral)	,034	,070
		N	34	34
	IL-5	Coefficiente de correlación	,270	,162
		Sig. (bilateral)	,123	,359
		N	34	34
	GCSF	Coefficiente de correlación	-,033	-,185
		Sig. (bilateral)	,856	,302
		N	33	33
	VCAM-1	Coefficiente de correlación	,170	,028
		Sig. (bilateral)	,336	,877
		N	34	34
	ICAM-1	Coefficiente de correlación	,118	-,107
		Sig. (bilateral)	,506	,548
		N	34	34

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

\* . La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**GRUPO: ALCOHÓLICOS INGRESADOS EN LA UHTD****Correlaciones**

		eosinofporc	eosinoftota
eosinofporc	Correlación de Pearson	1	,883
	Sig. (bilateral)		,000
	N	34	34
eosinoftota	Correlación de Pearson	,883	1
	Sig. (bilateral)	,000	
	N	34	34
TNF	Correlación de Pearson	,160	,155
	Sig. (bilateral)	,367	,381
	N	34	34
IL-6	Correlación de Pearson	-,104	-,047
	Sig. (bilateral)	,559	,792
	N	34	34
PCR	Correlación de Pearson	-,091	-,163
	Sig. (bilateral)	,616	,366
	N	33	33
Procalcitonina	Correlación de Pearson	-,195	-,198
	Sig. (bilateral)	,269	,262
	N	34	34
INF-G	Correlación de Pearson	-,011	,014
	Sig. (bilateral)	,951	,936
	N	34	34
IL-10	Correlación de Pearson	-,006	-,007
	Sig. (bilateral)	,974	,969
	N	34	34
IL-4	Correlación de Pearson	-,175	-,143
	Sig. (bilateral)	,322	,420
	N	34	34
IL-5	Correlación de Pearson	-,341	-,288
	Sig. (bilateral)	,048	,099
	N	34	34
GCSF	Correlación de Pearson	-,023	-,067
	Sig. (bilateral)	,899	,705
	N	34	34
VCAM-1	Correlación de Pearson	-,106	-,166
	Sig. (bilateral)	,551	,349
	N	34	34
ICAM-1	Correlación de Pearson	-,072	-,100
	Sig. (bilateral)	,687	,574
	N	34	34

**GRUPO: CONTROLES.****Correlaciones**

		eosinofporc	eosinoftota
eosinofporc	Correlación de Pearson	1	,887
	Sig. (bilateral)		,000
	N	27	27
eosinoftota	Correlación de Pearson	,887	1
	Sig. (bilateral)	,000	
	N	27	27
TNF	Correlación de Pearson	,260	,392
	Sig. (bilateral)	,190	,043
	N	27	27
IL-6	Correlación de Pearson	,151	,074
	Sig. (bilateral)	,460	,719
	N	26	26
PCR	Correlación de Pearson	-,110	-,132
	Sig. (bilateral)	,583	,511
	N	27	27
Procalcitonina	Correlación de Pearson	,407	,229
	Sig. (bilateral)	,035	,251
	N	27	27
INF-G	Correlación de Pearson	,337	,143
	Sig. (bilateral)	,086	,477
	N	27	27
IL-10	Correlación de Pearson	.	.
	Sig. (bilateral)	.	.
	N	27	27
IL-4	Correlación de Pearson	,046	-,055
	Sig. (bilateral)	,819	,784
	N	27	27
IL-5	Correlación de Pearson	-,253	-,166
	Sig. (bilateral)	,203	,408
	N	27	27
GCSF	Correlación de Pearson	,166	,200
	Sig. (bilateral)	,427	,337
	N	25	25
VCAM-1	Correlación de Pearson	,503	,467
	Sig. (bilateral)	,007	,014
	N	27	27
ICAM-1	Correlación de Pearson	,197	,149
	Sig. (bilateral)	,324	,459
	N	27	27

**CORRELACIÓN ENTRE MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN  
E INMUNOGLOBULINAS**

No encontramos correlación entre las citocinas proinflamatorias, IL-4 e IL-10, y la IgE.

**GRUPO: SÉPTICOS ALCOHÓLICOS.**

**Correlaciones<sup>a</sup>**

			IgG	IgA	IgM	IgE
Rho de Spearman	TNF	Coeficiente	,048	-,354	,352	,048
		Sig. (bilateral)	,824	,090	,092	,824
		N	24	24	24	24
IL-6	Coeficiente	,008	-,480	-,119	-,049	
	Sig. (bilateral)	,969	,018	,579	,820	
	N	24	24	24	24	
PCR	Coeficiente	,039	-,342	-,156	-,114	
	Sig. (bilateral)	,855	,102	,467	,597	
	N	24	24	24	24	
Procalcitonina	Coeficiente	-,160	-,371	-,082	,037	
	Sig. (bilateral)	,454	,074	,704	,862	
	N	24	24	24	24	
INF-G	Coeficiente	-,321	-,238	,162	,229	
	Sig. (bilateral)	,126	,263	,450	,281	
	N	24	24	24	24	
IL-10	Coeficiente	,057	-,390	,312	,228	
	Sig. (bilateral)	,790	,059	,138	,283	
	N	24	24	24	24	
IL-4	Coeficiente	,319	-,190	-,074	-,039	
	Sig. (bilateral)	,129	,375	,731	,856	
	N	24	24	24	24	
IL-5	Coeficiente	,281	,121	,019	-,196	
	Sig. (bilateral)	,183	,572	,931	,359	
	N	24	24	24	24	
GCSF	Coeficiente	,026	-,490	-,072	,103	
	Sig. (bilateral)	,904	,015	,737	,633	
	N	24	24	24	24	
VCAM-1	Coeficiente	,178	-,338	,317	,209	
	Sig. (bilateral)	,404	,106	,131	,327	
	N	24	24	24	24	
ICAM-1	Coeficiente	,268	-,224	,194	-,083	
	Sig. (bilateral)	,205	,292	,363	,698	
	N	24	24	24	24	

a. Grupo = oh-séptico

**GRUPO: SÉPTICOS NO ALCOHÓLICOS.****Correlaciones<sup>a</sup>**

			IgG	IgA	IgM	IgE
Rho de Spearman	TNF	Coefficiente	,054	-,207	-,308	,164
		Sig. (bilateral)	,768	,256	,087	,369
		N	32	32	32	32
IL-6	IL-6	Coefficiente	-,195	-,015	-,144	-,214
		Sig. (bilateral)	,286	,935	,431	,239
		N	32	32	32	32
PCR	PCR	Coefficiente	-,310	-,036	-,055	-,057
		Sig. (bilateral)	,084	,846	,765	,756
		N	32	32	32	32
Procalcitonina	Procalcitonina	Coefficiente	-,013	-,204	-,295	,235
		Sig. (bilateral)	,945	,264	,101	,196
		N	32	32	32	32
INF-G	INF-G	Coefficiente	,007	-,151	-,126	-,242
		Sig. (bilateral)	,971	,409	,492	,183
		N	32	32	32	32
IL-10	IL-10	Coefficiente	,082	-,035	-,084	,276
		Sig. (bilateral)	,654	,849	,649	,126
		N	32	32	32	32
IL-4	IL-4	Coefficiente	,120	,024	,371	,157
		Sig. (bilateral)	,511	,897	,037	,390
		N	32	32	32	32
IL-5	IL-5	Coefficiente	,219	,297	,178	,262
		Sig. (bilateral)	,229	,098	,330	,147
		N	32	32	32	32
GCSF	GCSF	Coefficiente	,151	,117	,180	,197
		Sig. (bilateral)	,417	,530	,332	,287
		N	31	31	31	31
VCAM-1	VCAM-1	Coefficiente	-,217	-,215	-,096	,113
		Sig. (bilateral)	,232	,237	,600	,537
		N	32	32	32	32
ICAM-1	ICAM-1	Coefficiente	,188	,167	,042	,142
		Sig. (bilateral)	,303	,360	,821	,439
		N	32	32	32	32

a. Grupo = séptico-no-oh

**GRUPO: ALCOHÓLICOS INGRESADOS EN LA UHTD.**

**Correlaciones<sup>a</sup>**

			IgG	IgA	IgM	IgE
Rho de Spearman	TNF	Coeficiente	,335	,288	-,033	,075
		Sig. (bilateral)	,056	,104	,854	,680
		N	33	33	33	33
	IL-6	Coeficiente	,143	,215	-,119	,079
		Sig. (bilateral)	,428	,231	,508	,662
		N	33	33	33	33
	PCR	Coeficiente	-,018	-,119	-,173	-,028
		Sig. (bilateral)	,923	,510	,335	,878
		N	33	33	33	33
	Procalcitonina	Coeficiente	,144	,051	,002	,140
		Sig. (bilateral)	,423	,779	,992	,436
		N	33	33	33	33
	INF-G	Coeficiente	,251	,302	,184	,322
		Sig. (bilateral)	,158	,088	,306	,067
		N	33	33	33	33
	IL-10	Coeficiente	,237	,101	-,066	-,232
		Sig. (bilateral)	,183	,576	,713	,193
		N	33	33	33	33
	IL-4	Coeficiente	,357	,296	,103	,210
		Sig. (bilateral)	,042	,094	,570	,240
		N	33	33	33	33
	IL-5	Coeficiente	-,110	,152	,152	-,026
		Sig. (bilateral)	,542	,399	,399	,887
		N	33	33	33	33
	GCSF	Coeficiente	,157	,115	-,114	,412
		Sig. (bilateral)	,381	,524	,527	,017
		N	33	33	33	33
	VCAM-1	Coeficiente	,341	,089	,089	,275
		Sig. (bilateral)	,052	,624	,624	,121
		N	33	33	33	33
	ICAM-1	Coeficiente	,479	,290	,088	,140
		Sig. (bilateral)	,005	,102	,625	,438
		N	33	33	33	33

a. Grupo = UHTD

**GRUPO: CONTROLES.****Correlaciones<sup>a</sup>**

			IgG	IgA	IgM	IgE
Rho de Spearman	TNF	Coeficiente	,007	,158	,075	-,292
		Sig. (bilateral)	,976	,484	,740	,311
		N	22	22	22	14
	IL-6	Coeficiente	,146	,010	-,004	,094
		Sig. (bilateral)	,529	,964	,987	,760
		N	21	21	21	13
	PCR	Coeficiente	-,006	-,013	-,007	-,380
		Sig. (bilateral)	,979	,954	,975	,180
		N	22	22	22	14
	Procalcitonina	Coeficiente	-,203	,074	-,081	-,205
		Sig. (bilateral)	,366	,743	,719	,481
		N	22	22	22	14
	INF-G	Coeficiente	,063	,083	,176	,270
		Sig. (bilateral)	,780	,713	,434	,350
		N	22	22	22	14
	IL-10	Coeficiente	.	.	.	.
		Sig. (bilateral)	.	.	.	.
		N	22	22	22	14
	IL-4	Coeficiente	,047	,033	-,068	,579
		Sig. (bilateral)	,837	,885	,762	,030
		N	22	22	22	14
	IL-5	Coeficiente	-,269	-,067	,353	-,103
		Sig. (bilateral)	,226	,766	,107	,725
		N	22	22	22	14
	GCSF	Coeficiente	,345	,126	,325	-,119
		Sig. (bilateral)	,137	,598	,162	,713
		N	20	20	20	12
	VCAM-1	Coeficiente	,277	,195	-,103	-,121
		Sig. (bilateral)	,211	,385	,647	,681
		N	22	22	22	14
	ICAM-1	Coeficiente	-,066	,351	-,284	-,073
		Sig. (bilateral)	,772	,110	,201	,805
		N	22	22	22	14

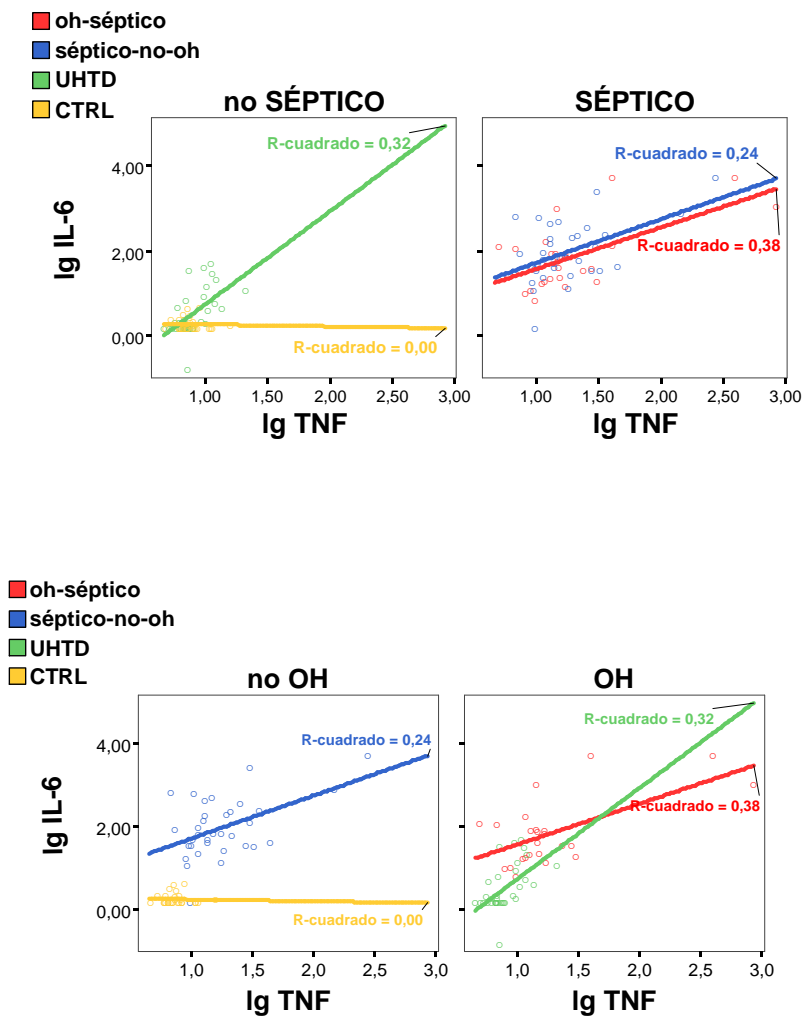
a. Grupo = CTRL



## INFLUENCIA DEL TNF-ALFA SOBRE LOS OTROS MEDIADORES DE LA RFA.

Asumiendo que el TNF-alfa es la citocina que inicia la cadena de la inflamación y los reactantes de fase aguda en la sepsis, quisimos estudiar la influencia que éste tenía sobre el comportamiento del resto de citocinas, moléculas de adhesión, PCR y PCT, en los diferentes grupos. Para ellos hicimos un análisis de covarianza. Separando los enfermos en sépticos y no sépticos podemos analizar el efecto del alcohol, y separando en alcohólicos y no alcohólicos podemos analizar el efecto de la sepsis en la dependencia de los distintos mediadores respecto del TNF-alfa.

### 1. INTERLEUQUINA 6 (IL-6):



Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: IgiI6

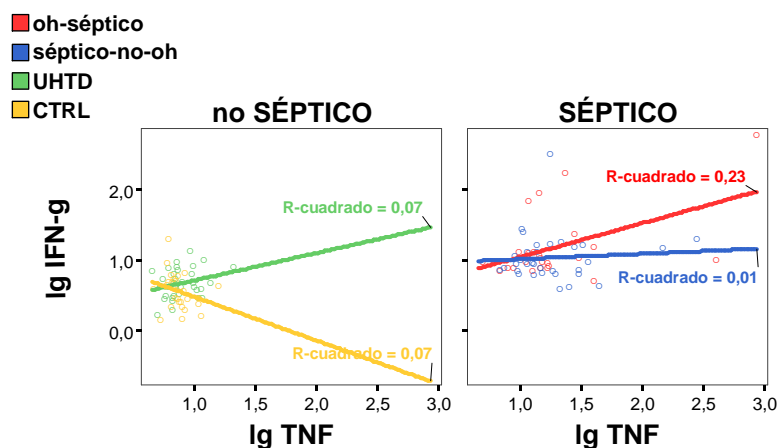
sepsis	Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
no SÉPTICO	Modelo corregido	4,041 <sup>a</sup>	3	1,347	10,680	,000
	Intersección	,347	1	,347	2,751	,103
	OH	,809	1	,809	6,417	,014
	Igtnf	,961	1	,961	7,617	,008
	OH * Igtnf	1,048	1	1,048	8,311	,006
	Error	7,188	57	,126		
	Total	21,091	61			
	Total corregida	11,229	60			
SÉPTICO	Modelo corregido	9,843 <sup>b</sup>	3	3,281	8,415	,000
	Intersección	2,099	1	2,099	5,384	,024
	OH	,012	1	,012	,030	,864
	Igtnf	9,278	1	9,278	23,794	,000
	OH * Igtnf	,006	1	,006	,015	,903
	Error	21,446	55	,390		
	Total	249,456	59			
	Total corregida	31,289	58			

a. R cuadrado = ,360 (R cuadrado corregida = ,326)

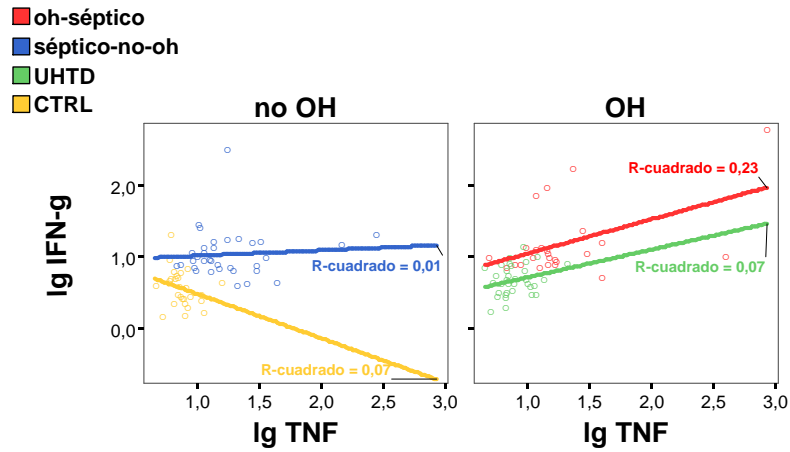
b. R cuadrado = ,315 (R cuadrado corregida = ,277)

La IL-6 aumenta con el TNF-alfa de forma similar en los 3 grupos de pacientes, pero sin relación con él en el grupo control. La pendiente es similar en los dos grupos de pacientes con sepsis, mientras que en los no infectados la pendiente fue mayor en el grupo de pacientes ingresados en la UHTD respecto a los controles (p=0.006).

2. INTERFERÓN GAMMA (IFN-gamma).



Resultados



Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: IgIFNG

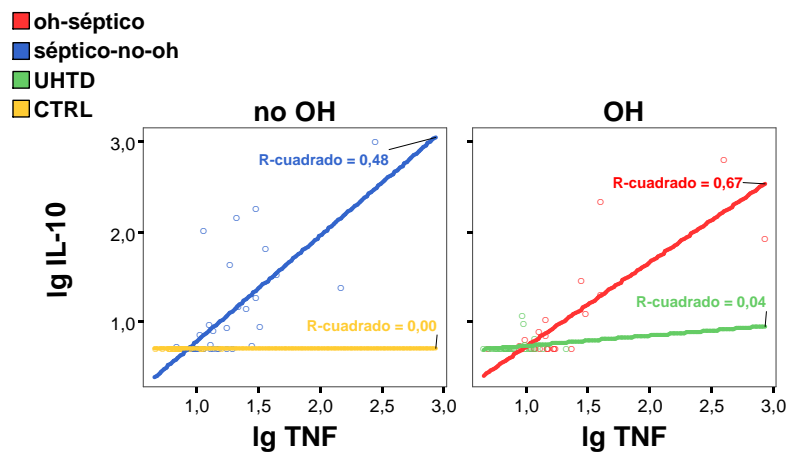
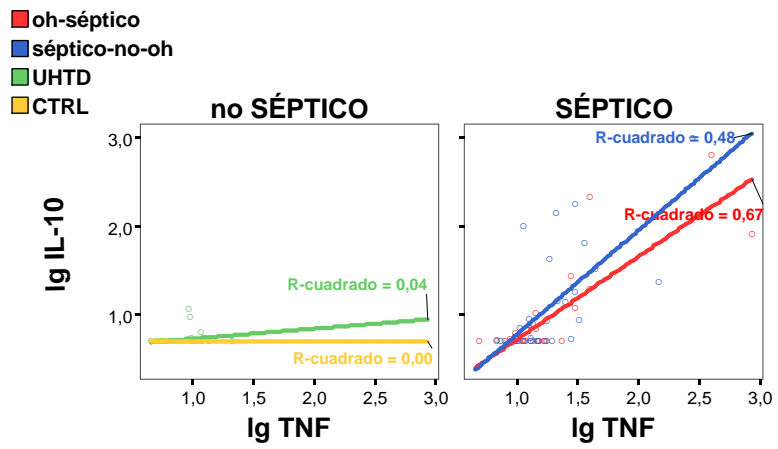
sepsis		Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
no SÉPTICO	Modelo corregido		,411 <sup>a</sup>	3	,137	2,714	,053
	Intersección		,530	1	,530	10,504	,002
	OH		,158	1	,158	3,123	,083
	Igtnf		,011	1	,011	,219	,641
	OH * Igtnf		,211	1	,211	4,176	,046
	Error		2,879	57	,051		
	Total		26,714	61			
Total corregida			3,290	60			
SÉPTICO	Modelo corregido		1,685 <sup>b</sup>	3	,562	3,821	,015
	Intersección		2,923	1	2,923	19,888	,000
	OH		,180	1	,180	1,227	,273
	Igtnf		,699	1	,699	4,757	,033
	OH * Igtnf		,371	1	,371	2,526	,118
	Error		8,084	55	,147		
	Total		80,358	59			
Total corregida			9,770	58			

a. R cuadrado = ,125 (R cuadrado corregida = ,079)

b. R cuadrado = ,172 (R cuadrado corregida = ,127)

El IFN-gamma aumenta con el TNF-alfa de forma significativa en los pacientes sépticos alcohólicos y no encontramos relación con él en los pacientes sépticos no alcohólicos. De los no infectados, encontramos un aumento importante del INF-gamma con el del TNF-alfa en los alcohólicos ingresados en la UHTD, mientras que disminuía en los controles, (interacción, diferente comportamiento,  $p=0.046$ ).

3. INTERLEUQUINA 10 (IL-10).



## Resultados

Interacción no significativa entre TNF-alfa y alcohol. Se procede al análisis sin interacción.

### Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: IgL10

sepsis	Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
no SEPTICO	Modelo corregido	,014 <sup>a</sup>	2	,007	2,004	,144
	Intersección	,491	1	,491	139,953	,000
	Igtnf	,005	1	,005	1,558	,217
	OH	,008	1	,008	2,143	,149
	Error	,203	58	,004		
	Total	31,166	61			
	Total corregida	,217	60			
SÉPTICO	Modelo corregido	10,264 <sup>b</sup>	2	5,132	34,621	,000
	Intersección	,392	1	,392	2,642	,110
	Igtnf	10,174	1	10,174	68,638	,000
	OH	,210	1	,210	1,418	,239
	Error	8,301	56	,148		
	Total	82,796	59			
	Total corregida	18,564	58			

a. R cuadrado = ,065 (R cuadrado corregida = ,032)

b. R cuadrado = ,553 (R cuadrado corregida = ,537)

### Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: IgL10

OH	Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
no OH	Modelo corregido	7,330 <sup>a</sup>	3	2,443	24,435	,000
	Intersección	,032	1	,032	,319	,575
	SEPT	,401	1	,401	4,013	,050
	Igtnf	,395	1	,395	3,949	,052
	SEPT * Igtnf	,395	1	,395	3,949	,052
	Error	5,700	57	,100		
	Total	63,496	61			
	Total corregida	13,029	60			
OH	Modelo corregido	6,223 <sup>b</sup>	3	2,074	42,725	,000
	Intersección	,106	1	,106	2,182	,145
	SEPT	,429	1	,429	8,831	,004
	Igtnf	,633	1	,633	13,030	,001
	SEPT * Igtnf	,390	1	,390	8,029	,006
	Error	2,670	55	,049		
	Total	50,466	59			
	Total corregida	8,893	58			

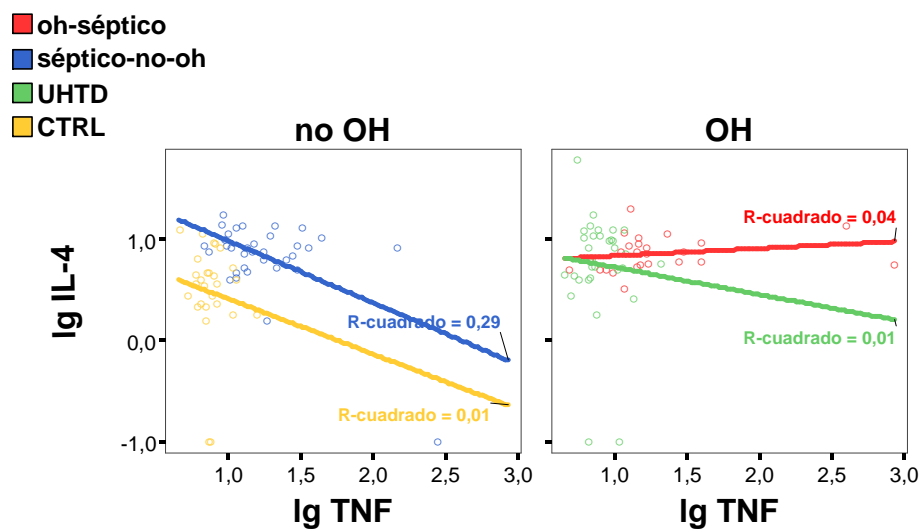
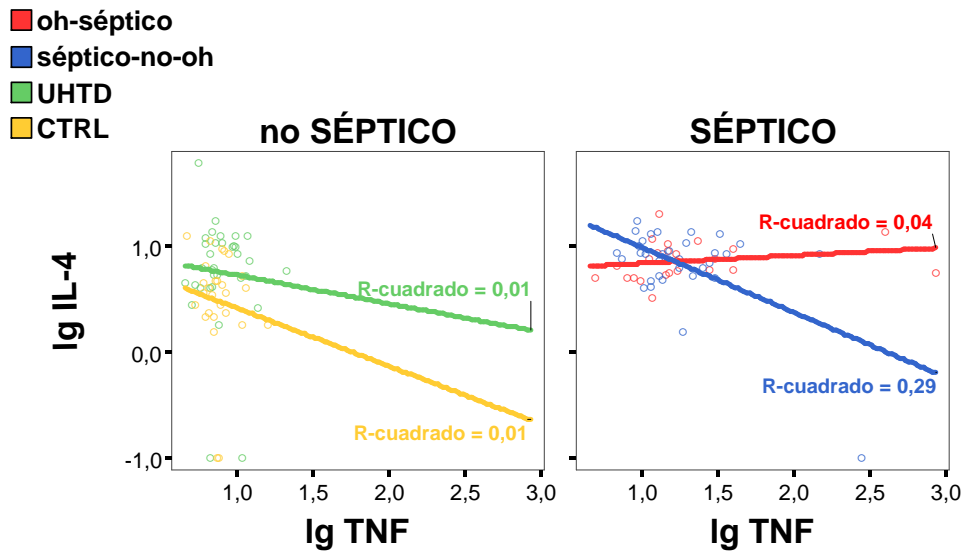
a. R cuadrado = ,563 (R cuadrado corregida = ,540)

b. R cuadrado = ,700 (R cuadrado corregida = ,683)

En los pacientes sépticos la IL-10 aumenta con el TNF-alfa de forma similar en alcohólicos y no alcohólicos. Cuando comparamos los pacientes alcohólicos sépticos con los alcohólicos sin sepsis de la UHTD, encontramos que el aumento de IL-10 en

los sépticos era mayor cuanto más aumentaba el TNF-alfa ( $p=0.006$ ).

4. IL-4.



Resultados

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: IgIL4

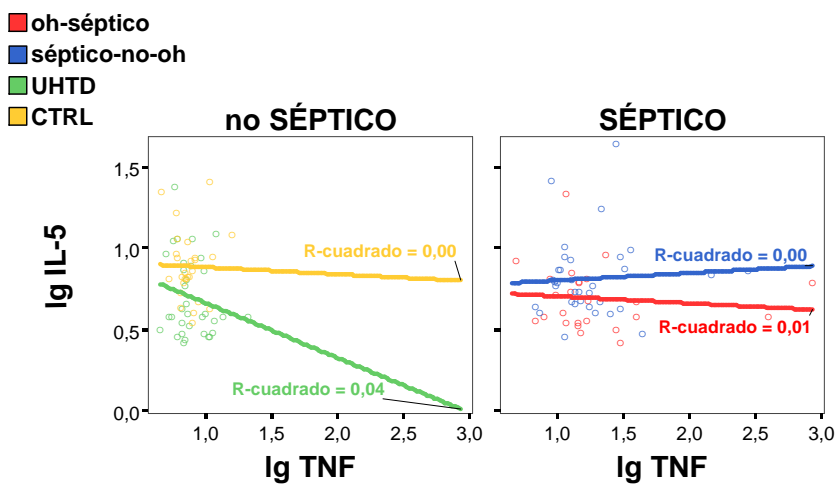
sepsis	Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
no SÉPTICO	Modelo corregido	1,240 <sup>a</sup>	3	,413	1,551	,211
	Intersección	,993	1	,993	3,725	,059
	OH	,000	1	,000	,001	,974
	Igtnf	,138	1	,138	,518	,475
	OH * Igtnf	,016	1	,016	,060	,807
	Error	15,195	57	,267		
	Total	40,496	61			
	Total corregida	16,436	60			
SÉPTICO	Modelo corregido	1,442 <sup>b</sup>	3	,481	6,534	,001
	Intersección	7,168	1	7,168	97,444	,000
	OH	,897	1	,897	12,200	,001
	Igtnf	,661	1	,661	8,985	,004
	OH * Igtnf	1,071	1	1,071	14,557	,000
	Error	4,046	55	,074		
	Total	46,932	59			
	Total corregida	5,488	58			

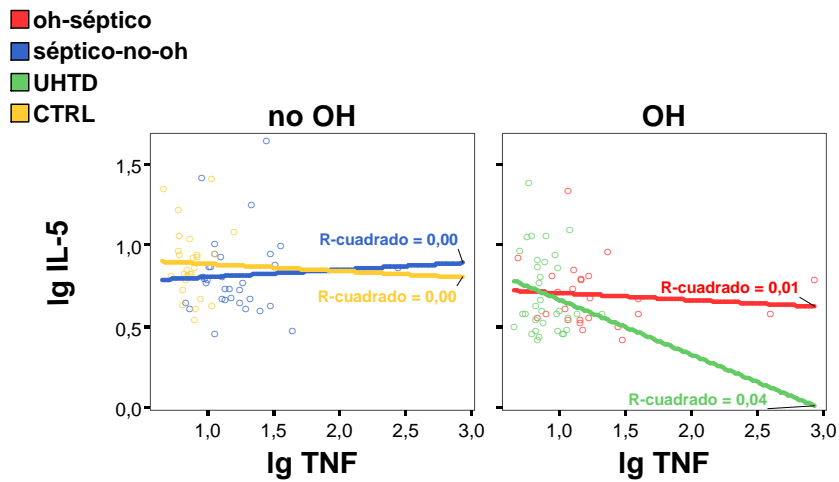
a. R cuadrado = ,075 (R cuadrado corregida = ,027)

b. R cuadrado = ,263 (R cuadrado corregida = ,223)

La IL-4 disminuye en los pacientes sépticos no alcohólicos mientras aumenta el TNF-alfa, siendo esta disminución mayor cuanto mayor es el aumento del TNF-alfa cuando comparamos con los pacientes alcohólicos sépticos (donde aumenta ligeramente o se mantiene) (interacción, diferente comportamiento,  $p < 0.001$ ).

5. INTERLEUQUINA-5 (IL-5).





Interacción no significativa entre TNF-alfa y alcohol, se procede al análisis sin interacción.

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: IqIL5

sepsis		Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
no SÉPTICO	Modelo corregido		,611 <sup>a</sup>	2	,306	5,656	,006
	Intersección		1,209	1	1,209	22,390	,000
	Igtnf		,056	1	,056	1,046	,311
	OH		,524	1	,524	9,704	,003
	Error		3,133	58	,054		
	Total		41,179	61			
Total corregida			3,744	60			
SÉPTICO	Modelo corregido		,216 <sup>b</sup>	2	,108	2,062	,137
	Intersección		3,155	1	3,155	60,170	,000
	Igtnf		,001	1	,001	,014	,907
	OH		,214	1	,214	4,077	,048
	Error		2,937	56	,052		
	Total		37,475	59			
Total corregida			3,153	58			

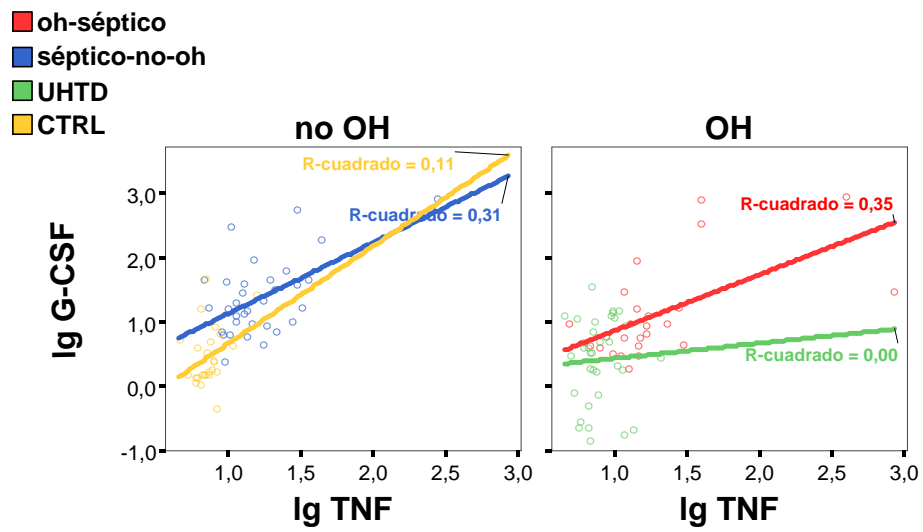
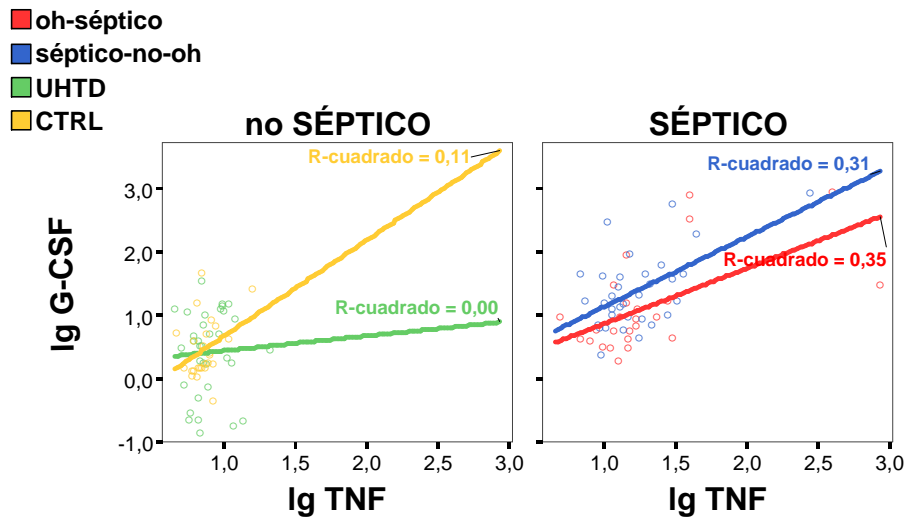
a. R cuadrado = ,163 (R cuadrado corregida = ,134)

b. R cuadrado = ,069 (R cuadrado corregida = ,035)

La IL-5 está disminuida en los dos grupos de pacientes alcohólicos. Los valores de IL-5 son más bajos para cada valor de TNF-alfa en el grupo de la UHTD en comparación con los controles, y en el grupo de sépticos alcohólicos en comparación con los sépticos no alcohólicos.



6. G-CSF.



Interacción no significativa entre TNF-alfa y alcohol. Se procede a realizar el análisis de covarianza sin interacción.

**Pruebas de los efectos inter-sujetos**

Variable dependiente: lgcsf

sepsis	Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
no SEPTICO	Modelo corregido	,347 <sup>a</sup>	2	,174	,499	,610
	Intersección	,008	1	,008	,023	,880
	Igtnf	,315	1	,315	,906	,345
	OH	,063	1	,063	,181	,672
	Error	19,495	56	,348		
	Total	31,061	59			
	Total corregida	19,842	58			
SÉPTICO	Modelo corregido	8,959 <sup>b</sup>	2	4,480	15,026	,000
	Intersección	,015	1	,015	,050	,823
	Igtnf	7,982	1	7,982	26,774	,000
	OH	1,514	1	1,514	5,078	,028
	Error	16,397	55	,298		
	Total	119,179	58			
	Total corregida	25,357	57			

a. R cuadrado = ,018 (R cuadrado corregida = -,018)

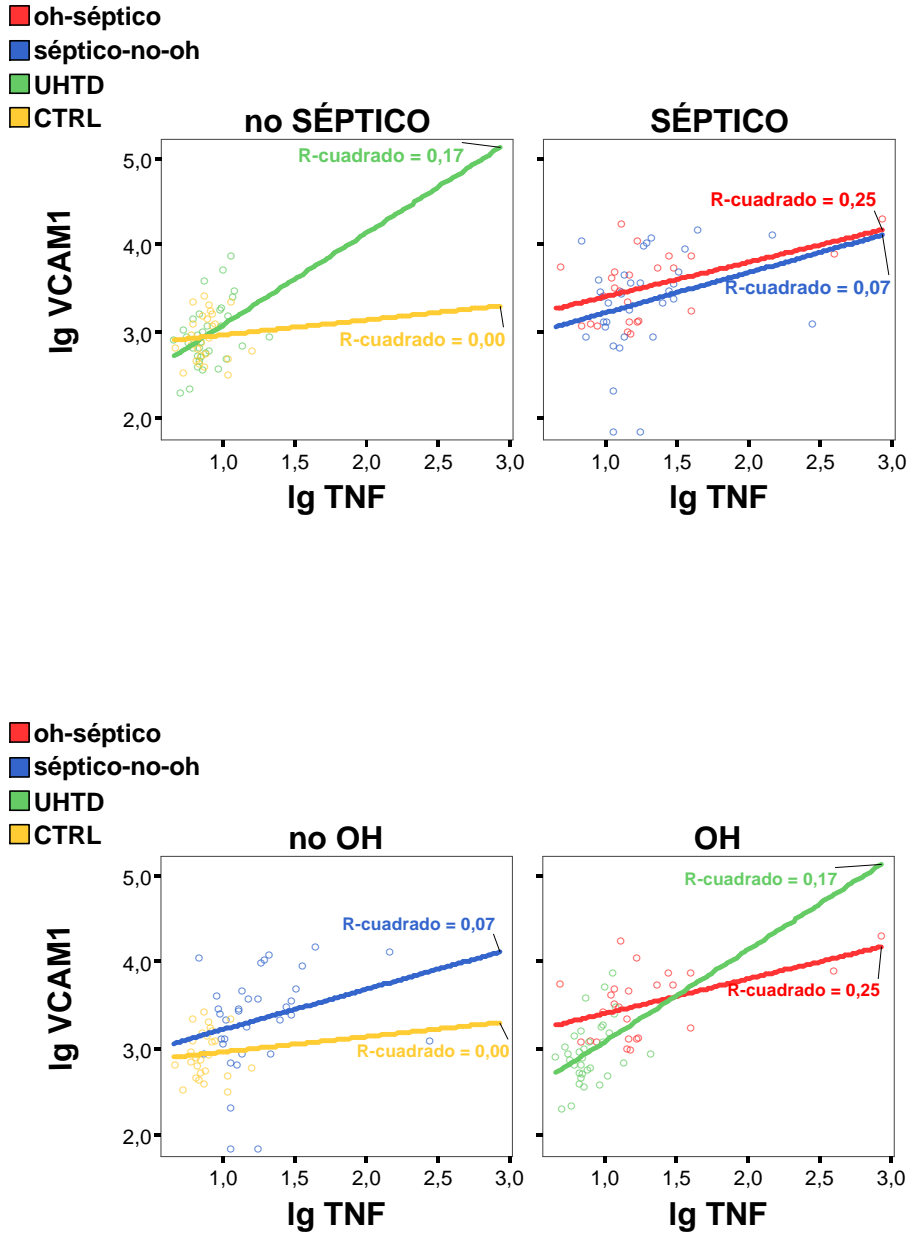
b. R cuadrado = ,353 (R cuadrado corregida = ,330)

El G-CSF aumenta con el TNF-alfa de forma similar en los dos grupos de pacientes sépticos, y con pendiente similar ( $p=0.028$ ); los valores de G-CSF son más bajos para cada valor de TNF-alfa en el grupo de alcohólicos sépticos que en el grupo de sépticos no alcohólicos.

## 7. MOLÉCULAS DE ADHESIÓN: VCAM-1, ICAM-1.

Ambas moléculas de adhesión se relacionaron directamente con el TNF-alfa, aumentando con él y con pendientes similares en los pacientes sépticos alcohólicos y no alcohólicos.

a. VCAM-1.



No hay interacción significativa entre el TNF-alfa y el alcohol. Se procede a realizar el análisis de covarianza sin interacción.

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Igvcam

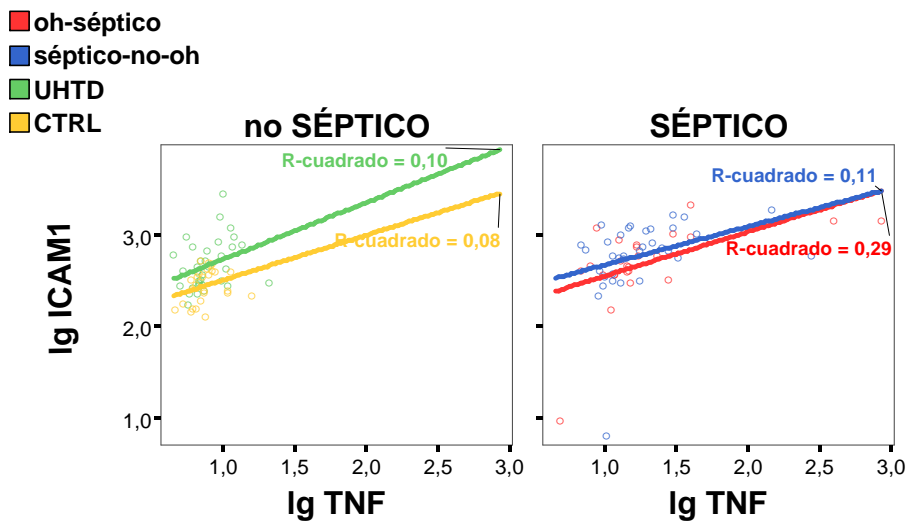
sepsis	Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
no SÉPTICO	Modelo corregido	,579 <sup>a</sup>	2	,289	2,965	,059
	Intersección	6,074	1	6,074	62,264	,000
	Igtnf	,566	1	,566	5,798	,019
	OH	,003	1	,003	,031	,861
	Error	5,658	58	,098		
	Total	537,461	61			
SÉPTICO	Modelo corregido	2,231 <sup>b</sup>	2	1,115	4,832	,012
	Intersección	44,842	1	44,842	194,262	,000
	Igtnf	1,740	1	1,740	7,537	,008
	OH	,402	1	,402	1,741	,192
	Error	12,927	56	,231		
	Total	700,349	59			
	Total corregida	15,158	58			

a. R cuadrado = ,093 (R cuadrado corregida = ,061)

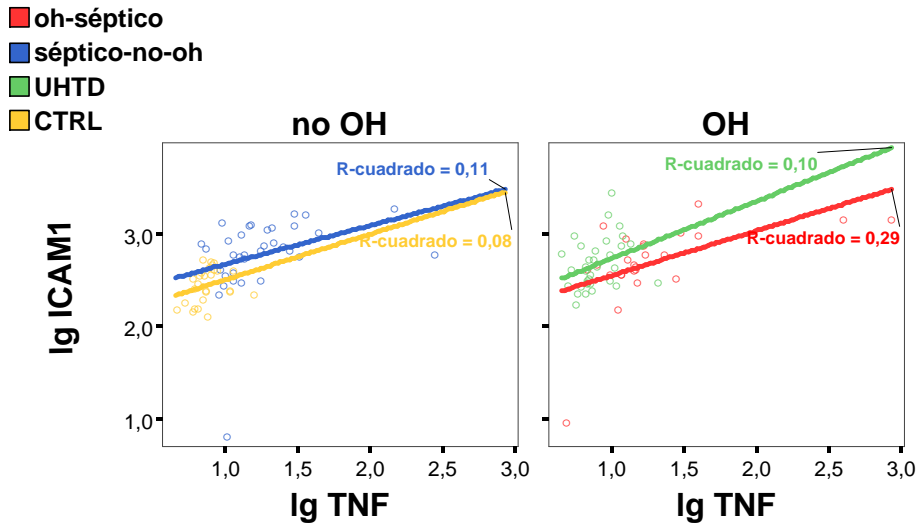
b. R cuadrado = ,147 (R cuadrado corregida = ,117)

El VCAM-1 aumenta con el TNF-alfa de forma prácticamente igual en los dos grupos de pacientes sépticos.

b. ICAM-1.



Resultados



No hay interacción significativa entre el TNF-alfa y el alcohol

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: IgICAM

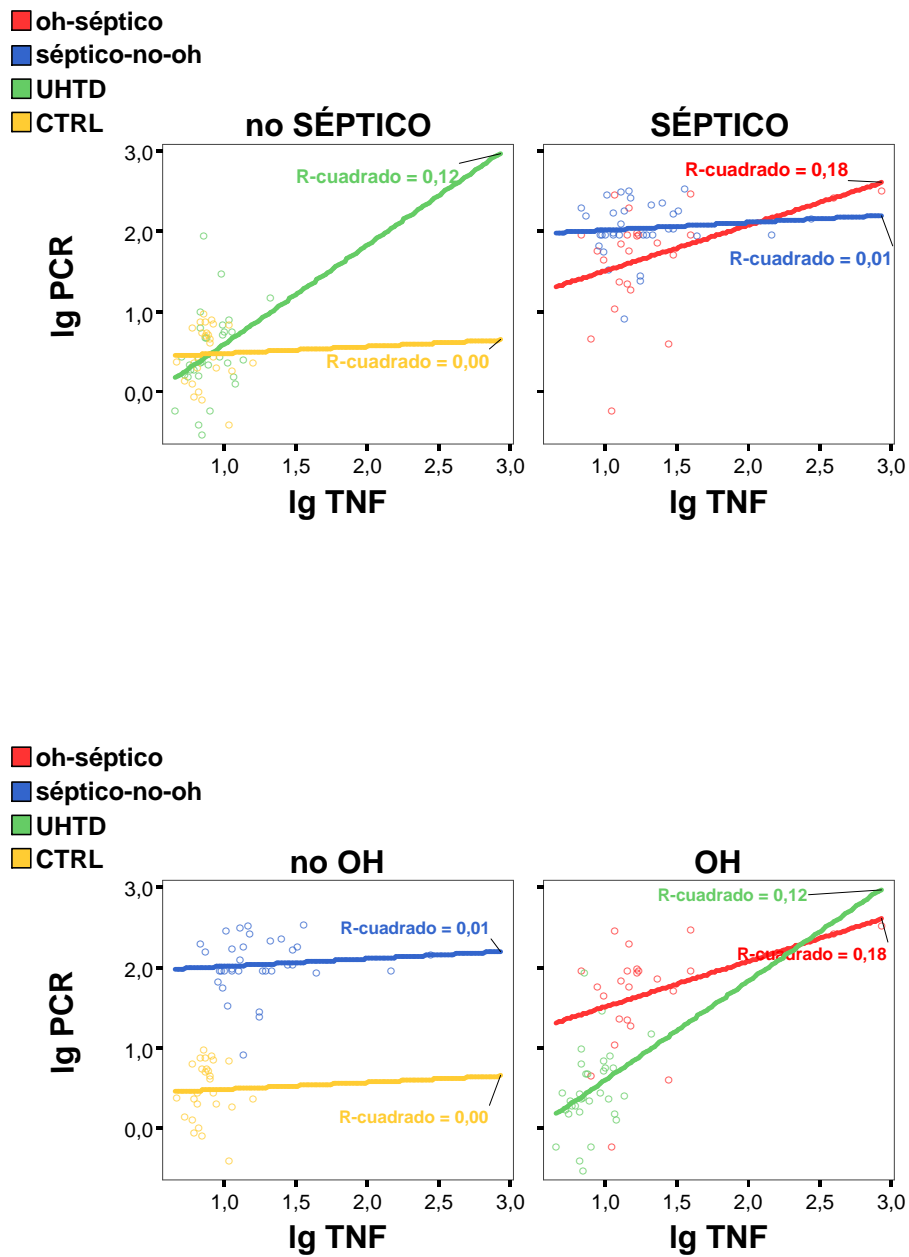
sepsis	Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
no SEPTICO	Modelo corregido	1,059 <sup>a</sup>	2	,529	10,474	,000
	Intersección	4,959	1	4,959	98,138	,000
	Igtnf	,316	1	,316	6,248	,015
	OH	,665	1	,665	13,168	,001
	Error	2,931	58	,051		
	Total	407,077	61			
SÉPTICO	Modelo corregido	2,113 <sup>b</sup>	2	1,056	6,878	,002
	Intersección	25,037	1	25,037	162,998	,000
	Igtnf	2,010	1	2,010	13,085	,001
	OH	,153	1	,153	,998	,322
	Error	8,602	56	,154		
	Total	453,787	59			
	Total corregida	10,715	58			

a. R cuadrado = ,265 (R cuadrado corregida = ,240)

b. R cuadrado = ,197 (R cuadrado corregida = ,169)

Para cada valor de TNF-alfa, los valores de ICAM-1 son mayores en los pacientes alcohólicos sin sepsis (UHTD) respecto a los controles, (p=0.001). En los pacientes con sepsis el ICAM-1 aumenta con el TNF-alfa de forma similar en los dos grupos de pacientes sépticos, alcohólicos y no alcohólicos (p=0.322).

## 8. PROTEÍNA C REACTIVA (PCR).



No hay interacción significativa entre el TNF-alfa y el alcohol. Se procede a realizar el análisis de covarianza sin interacción.

Resultados

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: LGPCR

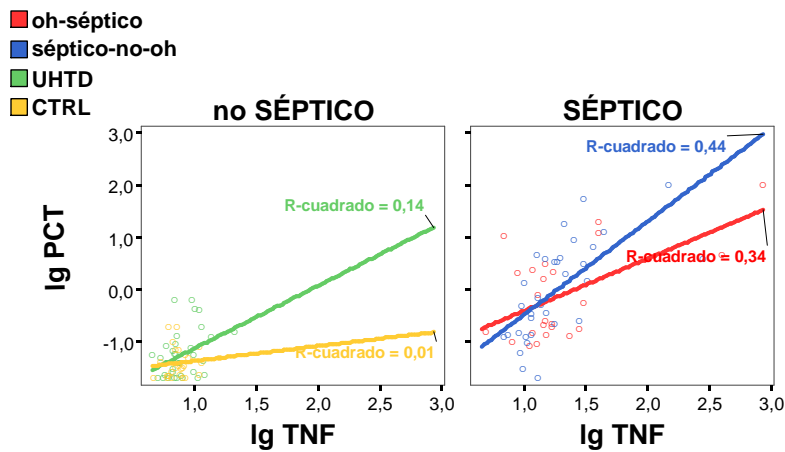
sepsis	Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
no SÉPTICO	Modelo corregido	,676 <sup>a</sup>	2	,338	1,786	,177
	Intersección	,091	1	,091	,483	,490
	Igtnf	,676	1	,676	3,572	,064
	OH	,005	1	,005	,028	,867
	Error	10,599	56	,189		
	Total	24,596	59			
	Total corregida	11,275	58			
SÉPTICO	Modelo corregido	2,996 <sup>b</sup>	2	1,498	6,561	,003
	Intersección	9,699	1	9,699	42,483	,000
	Igtnf	1,295	1	1,295	5,672	,021
	OH	1,937	1	1,937	8,486	,005
	Error	12,557	55	,228		
	Total	222,248	58			
	Total corregida	15,552	57			

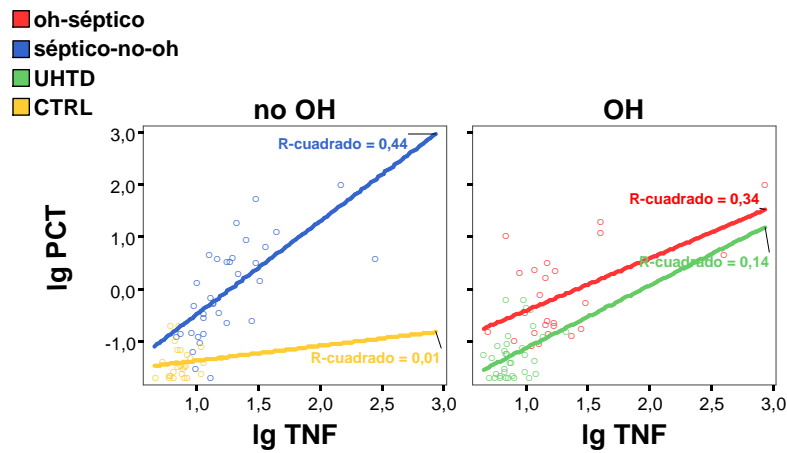
a. R cuadrado = ,060 (R cuadrado corregida = ,026)

b. R cuadrado = ,193 (R cuadrado corregida = ,163)

La PCR aumenta con el TNF-alfa en los pacientes sépticos alcohólicos y no encontramos relación con él en los pacientes sépticos no alcohólicos. El valor de la PCR es menor en los sépticos alcohólicos controlando el TNF-alfa (p=0.005).

9. PROCALCITONINA (PCT).





No hay interacción significativa entre el TNF-alfa y el alcohol. Se procede a realizar el análisis de covarianza sin interacción.

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: IgPCT

sepsis	Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
no SÉPTICO	Modelo corregido	1,132 <sup>a</sup>	2	,566	4,008	,023
	Intersección	5,390	1	5,390	38,184	,000
	Igtnf	,778	1	,778	5,510	,022
	OH	,275	1	,275	1,949	,168
	Error	8,187	58	,141		
	Total	115,974	61			
SÉPTICO	Total corregida	9,319	60			
	Modelo corregido	16,662 <sup>b</sup>	2	8,331	16,639	,000
	Intersección	16,392	1	16,392	32,740	,000
	Igtnf	16,560	1	16,560	33,076	,000
	OH	,272	1	,272	,544	,464
	Error	28,038	56	,501		
Total	44,979	59				
Total corregida	44,700	58				

a. R cuadrado = ,121 (R cuadrado corregida = ,091)

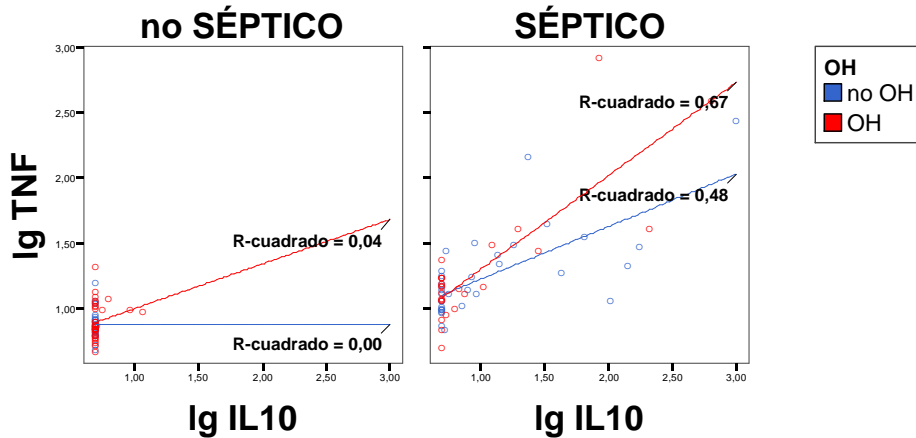
b. R cuadrado = ,373 (R cuadrado corregida = ,350)

La PCT aumenta con el TNF-alfa de forma similar en los pacientes sépticos, alcohólicos y no alcohólicos, y también en los pacientes alcohólicos no infectados.



### INHIBICIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA.

Asumimos la hipótesis de que las citocinas antiinflamatorias, como la IL-10 pueden actuar sobre las proinflamatorias, como el TNF-alfa, frenando la cadena inflamatoria.



#### Pruebas de los efectos inter-sujetos<sup>b</sup>

Variable dependiente: Igtnf

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	,031 <sup>a</sup>	2	,015	,960	,389
Intersección	,166	1	,166	10,370	,002
OH	,000	0	.	.	.
IgIL10	,025	1	,025	1,558	,217
OH * IgIL10	,000	0	.	.	.
Error	,927	58	,016		
Total	49,172	61			
Total corregida	,958	60			

a. R cuadrado = ,032 (R cuadrado corregida = -,001)

b. sepsis = no SÉPTICO

#### Pruebas de los efectos inter-sujetos<sup>b</sup>

Variable dependiente: Igtnf

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	5,787 <sup>a</sup>	3	1,929	27,303	,000
Intersección	6,257	1	6,257	88,569	,000
OH	,193	1	,193	2,728	,104
IgIL10	5,700	1	5,700	80,686	,000
OH * IgIL10	,449	1	,449	6,360	,015
Error	3,886	55	,071		
Total	104,732	59			
Total corregida	9,672	58			

a. R cuadrado = ,598 (R cuadrado corregida = ,576)

b. sepsis = SÉPTICO

Al realizar el análisis de covarianza encontramos que el TNF-alfa aumenta con

la IL-10 en los pacientes sépticos, alcohólicos o no, siendo este aumento más acentuado en los alcohólicos. Esto va en contra de la hipótesis del posible frenado que, por su poder antiinflamatorio, podría ejercer la IL-10 sobre el TNF-alfa, citocina que sabemos inicia la cadena de reactantes de fase aguda en la sepsis.

### **COCIENTE ENTRE CITOCINAS PROINFLAMATORIAS Y ANTIINFLAMATORIAS**

Realizamos el cociente de citocinas pro-/anti-inflamatorias para valorar su papel en la inhibición de la respuesta inflamatoria.

Encontramos que los cocientes IL-6 /IL-10 y TNF-alfa/IL-10 estaban elevados en los sépticos, alcohólicos o no, respecto a los ingresados para deshabituación programada y a los controles

#### **1. COCIENTE IL-6 / IL-10.**

	N	P50(25-75)	P (UMW)
IL-6 / IL-10 OH séptico	31	7.81 (2.74-16.34)	<0.001
control	26	0.30(0.3-0.4)	
IL-6 / IL-10 séptico-no OH	37	6.99 (3.14-26.93)	<0.001
control	26	0.30 (0.3-0.4)	
IL-6 / IL-10 UHTD	35	0.36 (0.30-1.33)	0.064
control	26	0.30 (0.3-0.4)	
IL-6 / IL-10 OH séptico	31	7.81 (2.74-16.34)	0.653
séptico-no OH	37	6.99 (3.14-26.93)	
IL-6 / IL-10 OH séptico	31	7.81 (2.74-16.34)	<0.001
UHTD	35	0.36 (0.30-1.33)	
IL-6 / IL-10 séptico-no OH	31	6.99 (3.14-26.93)	<0.001
UHTD	35	0.36 (0.30-1.33)	
Kruskal-Wallis: $X^2=77.75$			p<0.001

Los pacientes sépticos, alcohólicos y no alcohólicos, tenían valores más altos del cociente IL-6/IL-10 que los grupos sin infección (UHTD y controles). Encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar los pacientes sépticos con los pacientes sin infección y controles. Por el contrario, no hubo diferencias entre los pacientes sépticos entre sí (p=0.653), ni los no infectados entre sí (p=0.064).

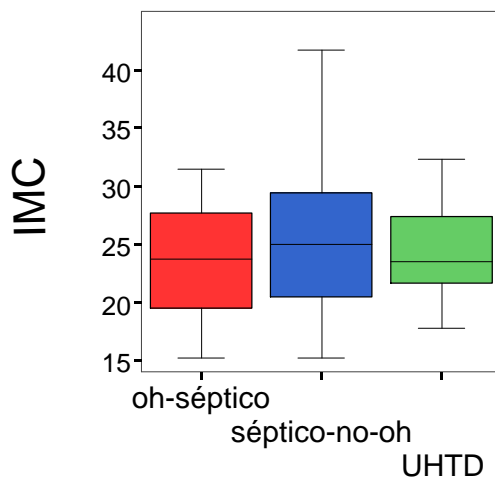
**2. COCIENTE TNF / IL-10**

	N	P50 (25-75)	p (UMW)
TNF/IL-10 OH séptico	31	2.22 (1.46-3.01)	0.008
control	27	1.47 (1.29-1.67)	
TNF/IL-10 séptico-no OH	37	1.89 (1.36-2.61)	0.071
control	27	1.47 (1.29-1.67)	
TNF/IL-10 UHTD	35	1.39 (1.21-1.88)	0.644
control	27	1.47 (1.29-1.67)	
TNF/IL-10 OH séptico	31	2.22 (1.46-3.01)	0.202
séptico-no OH	37	1.89 (1.36-2.61)	
TNF/IL-10 OH séptico	31	2.22 (1.46-3.01)	0.005
UHTD	35	1.39 (1.21-1.88)	
TNF/IL-10 séptico-no OH	31	1.89 (1.36-2.61)	0.078
UHTD	35	1.39 (1.21-1.88)	
Kruskal-Wallis: $X^2= 11.30$		p=0.010	

Los pacientes sépticos, alcohólicos y no alcohólicos, tenían valores más altos del cociente TNF-alfa/IL-10 que los grupos sin infección (UHTD y controles). Encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar los pacientes alcohólicos sépticos con controles y con alcohólicos no infectados, y también vimos una tendencia a la significación entre sépticos no alcohólicos y los grupos sin infección (UHTD y controles). Por el contrario, no hubo diferencias entre los pacientes sépticos entre sí (p=0.202), ni los no infectados entre sí (p=0.644).

**ESTADO DE NUTRICIÓN.****1. ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC).**

No encontramos diferencias significativas entre los tres grupos de pacientes.



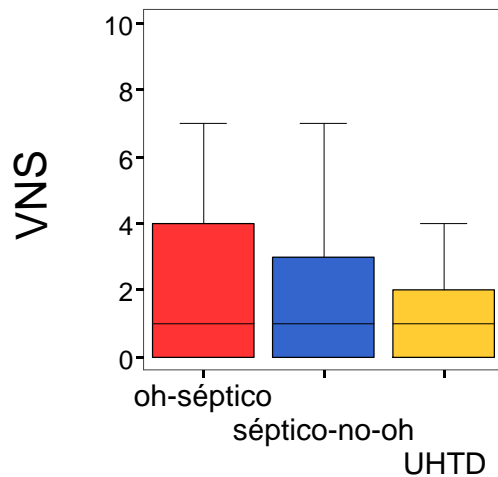
La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

		N	P50 (25-75)	p (UMW)
IMC	OH séptico	25	23.8 (19.1-27.7)	0.275
	séptico-no OH	33	25.0 (20.3-29.8)	
IMC	OH séptico	25	23.8 (19.1-27.7)	0.591
	UHTD	34	23.5 (21.5-27.6)	
IMC	séptico-no OH	33	25.0 (20.3-29.8)	0.482
	UHTD	34	23.5 (21.5-27.6)	
Kruskal-Walis: $X^2= 1.30$				p=0.522

No encontramos diferencias entre ninguno de los grupos estudiados.

## 2. VALORACIÓN NUTRICIONAL SUBJETIVA (VNS).

No encontramos diferencias significativas entre los tres grupos de pacientes



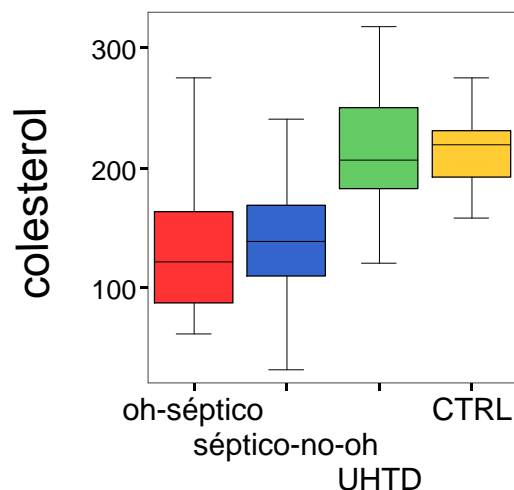
La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

		N	P50 (25-75)	p (UMW)
VNS	OH séptico	25	1 (0-4)	0.751
	séptico-no OH	33	1 (0-3)	
VNS	OH séptico	25	1 (0-4)	0.457
	UHTD	34	1 (0-2)	
VNS	séptico-no OH	33	1 (0-3)	0.691
	UHTD	34	1 (0-2)	
Kruskal-Walis: $X^2 = 0.54$				p=0.7642

No encontramos diferencias entre ninguno de los grupos estudiados.

### 3. COLESTEROL.

Los pacientes con sepsis tenían valores más bajos de colesterol.



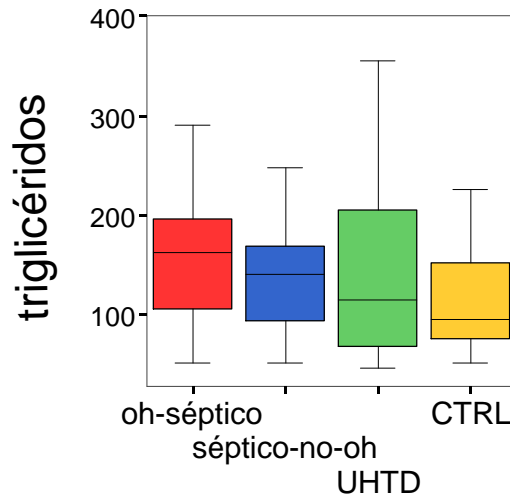
La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

		N	P50 (25-75)	P (UMW)
colesterol	OH séptico	24	121 (85-166)	<0.001
	control	27	219 (190-231)	
colesterol	séptico-no OH	34	138 (109-169)	<0.001
	control	27	219 (190-231)	
colesterol	UHTD	33	206 (178-251)	0.613
	control	27	219 (190-231)	
colesterol	OH séptico	24	121 (85-166)	0.335
	séptico-no OH	34	138 (109-169)	
colesterol	OH séptico	24	121 (85-166)	<0.001
	UHTD	33	206 (178-251)	
colesterol	séptico-no OH	34	138 (109-169)	<0.001
	UHTD	33	206 (178-251)	
Kruskal-Walis: $X^2 = 59.76$				p<0.001

Los enfermos sépticos, alcohólicos o no, tenían cifras de colesterol más bajas que los alcohólicos de la UHTD y que los controles, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. No encontramos diferencias al comparar los dos grupos sin infección entre sí (pacientes de la UHTD y grupo control) y los dos grupos de pacientes sépticos entre sí (alcohólicos y no alcohólicos).

**4. TRIGLICÉRIDOS (TG).**

No encontramos diferencias significativas entre los 3 grupos de pacientes.



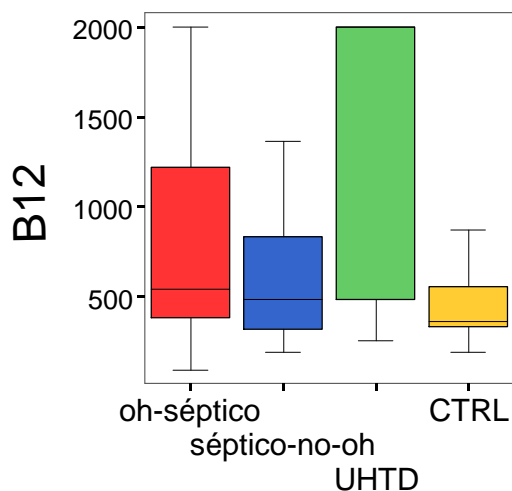
La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

		N	P50 (25-75)	p (UMW)
TG	OH séptico	24	161.5 (104.5-198.0)	0.037
	control	27	94.0(74.0-158.0)	
TG	séptico-no OH	34	140.0 (92.7-169.2)	0.142
	control	27	94.0(74.0-158.0)	
TG	UHTD	33	114.0 (67.5-207.5)	0.547
	control	27	94.0(74.0-158.0)	
TG	OH séptico	24	161.5 (104.5-198.0)	0.316
	séptico-no OH	34	140.0 (92.7-169.2)	
TG	OH séptico	24	161.5 (104.5-198.0)	0.213
	UHTD	33	114.0 (67.5-207.5)	
TG	séptico-no OH	34	140.0 (92.7-169.2)	0.560
	UHTD	33	114.0 (67.5-207.5)	
Kruskal-Walis: $X^2= 4.61$			p=0.203	

Los tres grupos de pacientes tenían valores más altos de triglicéridos que el grupo control, pero sólo encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar los pacientes sépticos alcohólicos con los controles.

## 5. VITAMINA B12.

Los pacientes alcohólicos tenían valores más altos de vitamina B12, especialmente los ingresados para deshabituación.



La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

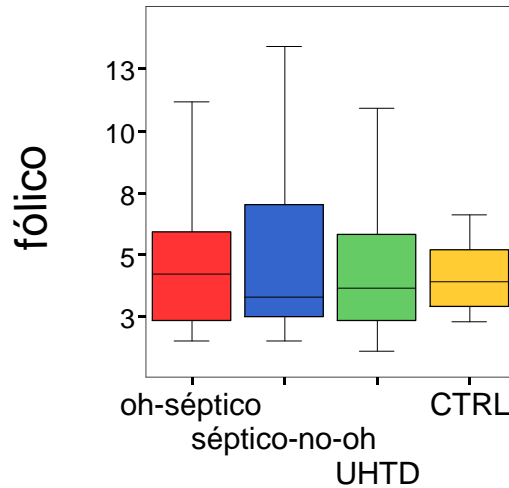
		N	P50 (25-75)	p (UMW)
Vit B12	OH séptico	24	544 (367-1261)	0.036
	control	26	368 (338-567)	
Vit B12	séptico-no OH	34	488 (318-852)	0.057
	control	26	368 (338-567)	
Vit B12	UHTD	32	2000 (485-2000)	<0.001
	control	26	368 (338-567)	
Vit B12	OH séptico	24	544 (367-1261)	0.630
	séptico-no OH	34	488 (318-852)	
Vit B12	OH séptico	24	544 (367-1261)	0.003
	UHTD	32	2000 (485-2000)	
Vit B12	séptico-no OH	34	488 (318-852)	<0.001
	UHTD	32	2000 (485-2000)	
Kruskal-Walis: $X^2=22.91$				p<0.001

Los pacientes alcohólicos tenían valores más altos de vitamina B12 que los pacientes sépticos no alcohólicos y los controles. Encontramos diferencias significativas al comparar todos los grupos entre sí, excepto al comparar los pacientes con sepsis (alcohólicos con no alcohólicos), y sólo una tendencia a la significación (p=0.057) al comparar los grupos que no consumían alcohol (sépticos no alcohólicos y controles).



## 6. ÁCIDO FÓLICO.

No encontramos diferencias significativas en los valores de ácido fólico entre los distintos grupos.



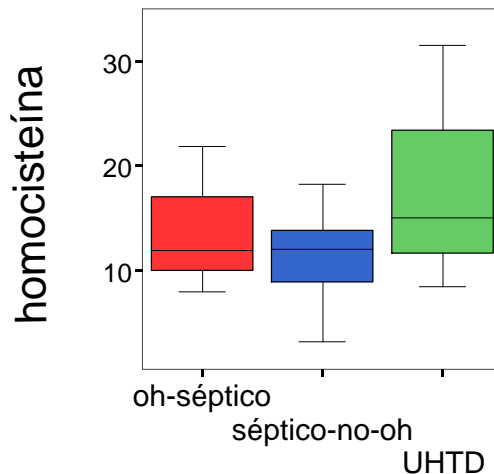
La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

		N	P50 (25-75)	p (UMW)
Ácido fólico	OH séptico	25	4.2 (2.3-6.1)	0.771
	control	27	3.9 (2.8-5.3)	
Ácido fólico	séptico-no OH	34	3.3 (2.5-7.1)	0.521
	control	27	3.9 (2.8-5.3)	
Ácido fólico	UHTD	34	3.6 (2.2-5.9)	0.760
	control	27	3.9 (2.8-5.3)	
Ácido fólico	OH séptico	25	4.2 (2.3-6.1)	0.961
	séptico-no OH	34	3.3 (2.5-7.1)	
Ácido fólico	OH séptico	25	4.2 (2.3-6.1)	0.831
	UHTD	34	3.6 (2.2-5.9)	
Ácido fólico	séptico-no OH	34	3.3 (2.5-7.1)	0.827
	UHTD	34	3.6 (2.2-5.9)	
Kruskal-Walis: $X^2=0.32$			p=0.957	

No encontramos diferencias significativas al comparar los distintos grupos entre sí.

## 7. HOMOCISTEÍNA.

Los pacientes con sepsis tenían valores más bajos de homocisteína que los pacientes sin sepsis.



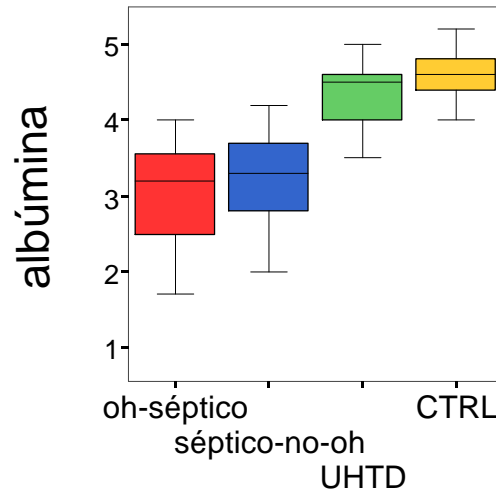
La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

		N	P50 (25-75)	p (UMW)
Homocisteína	OH séptico	24	11.8 (9.8-17.2)	0.324
	séptico-no OH	34	12.0 (8.9-13.9)	
Homocisteína	OH séptico	24	11.8 (9.8-17.2)	0.025
	UHTD	34	14.9 (11.6-23.8)	
Homocisteína	séptico-no OH	34	12.0 (8.9-13.9)	0.003
	UHTD	34	14.9 (11.6-23.8)	
Kruskal-Walis: $X^2= 10.16$			p=0.006	

Los pacientes de la UHTD tenían valores más altos de homocisteína que los pacientes con infección, alcohólicos o no. No encontramos diferencias al comparar los pacientes con sepsis entre sí, alcohólicos y no alcohólicos; pero sí al comparar cada uno de estos con los alcohólicos no infectados que ingresan en la UHTD.

### 8. ALBÚMINA.

Los pacientes con sepsis tenían valores más bajos de albúmina que los pacientes no infectados y el grupo control.



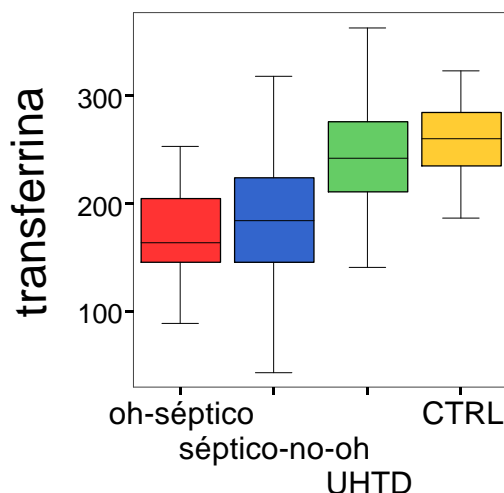
La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

		N	P50 (25-75)	p (UMW)
Albúmina	OH séptico	25	3.2 (2.5-3.6)	<0.001
	control	27	3.2 (2.5-3.6)	
Albúmina	séptico-no OH	34	3.3 (2.8-3.7)	<0.001
	control	27	3.2 (2.5-3.6)	
Albúmina	UHTD	34	4.5 (4.0-4.6)	0.056
	control	27	3.2 (2.5-3.6)	
Albúmina	OH séptico	25	3.2 (2.5-3.6)	0.331
	séptico-no OH	34	3.3 (2.8-3.7)	
Albúmina	OH séptico	25	3.2 (2.5-3.6)	<0.001
	UHTD	34	4.5 (4.0-4.6)	
Albúmina	séptico-no OH	34	3.3 (2.8-3.7)	<0.001
	UHTD	34	4.5 (4.0-4.6)	
Kruskal-Walis: $X^2=81.45$			p<0.001	

Los pacientes con sepsis, alcohólicos o no, tenían valores más bajos de albúmina que los no sépticos: ingresados en UHTD y controles. Encontramos diferencias significativas al comparar todos los grupos entre sí, excepto al comparar los pacientes con sepsis (alcohólicos y no alcohólicos), y una tendencia a la significación (p=0.056) cuando comparamos los dos grupos sin infección (UHTD y controles).

## 9. TRANSFERRINA.

Los pacientes con sepsis tenían valores más bajos de transferrina que los pacientes sin infección y el grupo control.



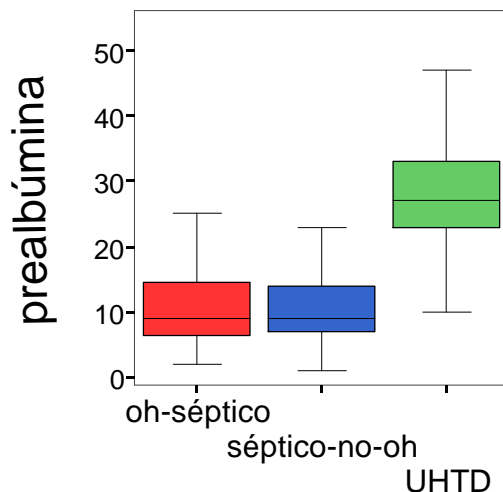
La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

		N	P50 (25-75)	p (UMW)
Transferrina	OH séptico	23	164 (143-210)	<0.001
	control	27	260 (234-286)	
Transferrina	séptico-no OH	33	184 (142-227)	<0.001
	control	27	260 (234-286)	
Transferrina	UHTD	33	242 (206-279)	0.165
	control	27	260 (234-286)	
Transferrina	OH séptico	23	164 (143-210)	0.338
	séptico-no OH	33	184 (142-227)	
Transferrina	OH séptico	23	164 (143-210)	<0.001
	UHTD	33	242 (206-279)	
Transferrina	séptico-no OH	33	184 (142-227)	<0.001
	UHTD	33	242 (206-279)	
Kruskal-Walis: $X^2=42.06$				p<0.001

Los pacientes con sepsis tenían valores más bajos de transferrina que los pacientes sin infección y que el grupo control. No encontramos diferencias significativas al comparar entre sí los pacientes con sepsis (alcohólicos y no alcohólicos), y los grupos sin infección (UHTD y controles).

### 10. PREALBÚMINA.

Los pacientes con sepsis tenían valores más bajos de prealbúmina que los pacientes sin infección.



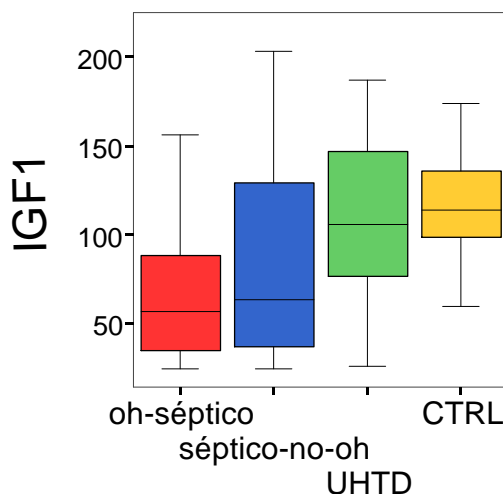
La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

		N	P50 (25-75)	p (UMW)
Prealbúmina	OH séptico	24	9.0 (6.2-14.7)	0.814
	séptico-no OH	33	9.0 (7.0-14.0)	
Prealbúmina	OH séptico	24	9.0 (6.2-14.7)	<0.001
	UHTD	33	27.0 (22.5-34.0)	
Prealbúmina	séptico-no OH	33	9.0 (7.0-14.0)	<0.001
	UHTD	33	27.0 (22.5-34.0)	
Kruskal-Walis: $X^2 = 46.37$				p<0.001

Los pacientes sépticos, alcohólicos o no, tenían valores más bajos de prealbúmina que los pacientes sin sepsis. No encontramos diferencias significativas al comparar los pacientes sépticos entre sí, pero sí al comparar cada uno de estos grupos con los alcohólicos no sépticos de la UHTD.

## 11. IGF-1

Los pacientes con sepsis tenían valores más bajos de IGF-1 que los pacientes sin infección y el grupo control.



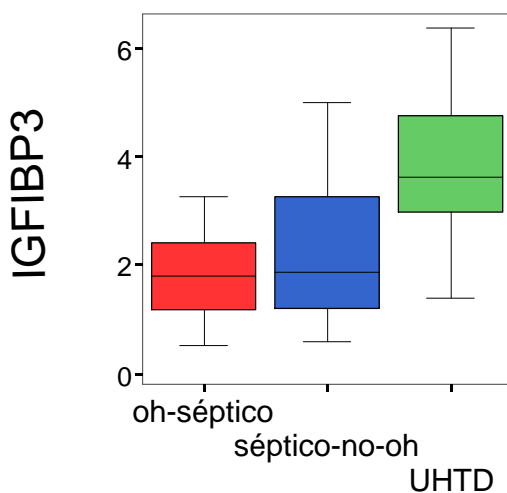
La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

		N	P50 (25-75)	P (UMW)
IGF-1	OH séptico	24	56.7 (34.6-91.5)	<0.001
	control	27	114.0 (98.0-138.0)	
IGF-1	séptico-no OH	34	63.3 (35.8-132.0)	0.010
	control	27	114.0 (98.0-138.0)	
IGF-1	UHTD	33	106.0 (76.1-149.0)	0.295
	control	27	114.0 (98.0-138.0)	
IGF-1	OH séptico	24	56.7 (34.6-91.5)	0.457
	séptico-no OH	34	63.3 (35.8-132.0)	
IGF-1	OH séptico	24	56.7 (34.6-91.5)	0.001
	UHTD	33	106.0 (76.1-149.0)	
IGF-1	séptico-no OH	34	63.3 (35.8-132.0)	0.037
	UHTD	33	106.0 (76.1-149.0)	
Kruskal-Walis: $X^2 = 18.66$				p<0.001

Los pacientes con sepsis, alcohólicos o no, tenían valores más bajos de IGF-1 que los pacientes alcohólicos sin infección de la UHTD y el grupo control. Encontramos diferencias significativas al comparar todos los grupos entre sí, excepto cuando comparamos los pacientes con sepsis (alcohólicos y no alcohólicos), y los grupos sin sepsis (UHTD y controles).

## 12. IGF1BP3.

Los pacientes con sepsis tenían valores más bajos de IGF1BP3.



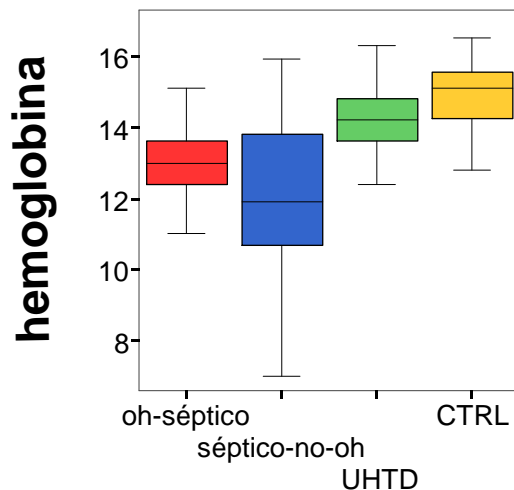
La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

		N	P50 (25-75)	p (UMW)
IGF1BP3	OH séptico	23	1.80 (1.13-2.43)	0.461
	séptico-no OH	33	1.87 (1.19-3.34)	
IGF1BP3	OH séptico	23	1.80 (1.13-2.43)	<0.001
	UHTD	33	3.62 (2.99-4.84)	
IGF1BP3	séptico-no OH	33	1.87 (1.19-3.34)	<0.001
	UHTD	33	3.62 (2.99-4.84)	
Kruskal-Walis: $X^2= 29.09$				p<0.001

Los pacientes con sepsis tenían valores más bajos de IGF1BP3 que los no infectados. No encontramos diferencias significativas al comparar los pacientes sépticos (alcohólicos o no) entre sí, pero sí al comparar cada uno de estos grupos con los alcohólicos no sépticos de la UHTD.

### 13. HEMOGLOBINA.

Los pacientes con sepsis tenían valores más bajos de hemoglobina que los pacientes sin infección y los controles.



La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

	N	P50 (25-75)	p (UMW)
Hemoglobina OH séptico	25	13.0 (12.3-13.7)	<0.001
control	27	15.1 (14.0-15.6)	
Hemoglobina séptico-no OH	34	11.9 (10.6-13.9)	<0.001
control	27	15.1 (14.0-15.6)	
Hemoglobina UHTD	34	14.2 (13.6-14.8)	0.012
control	27	15.1 (14.0-15.6)	
Hemoglobina OH séptico	25	13.0 (12.3-13.7)	0.133
séptico-no OH	34	11.9 (10.6-13.9)	
Hemoglobina OH séptico	25	13.0 (12.3-13.7)	<0.001
UHTD	34	14.2 (13.6-14.8)	
Hemoglobina séptico-no OH	34	11.9 (10.6-13.9)	<0.001
UHTD	34	14.2 (13.6-14.8)	
Kruskal-Walis: $X^2 = 43.68$			p<0.001

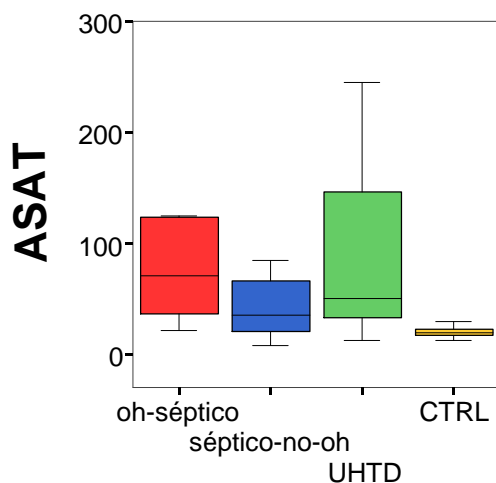
Los pacientes con sepsis, alcohólicos o no, tenían valores de hemoglobina más bajos que los controles y que los de la UHTD. Los enfermos de la UHTD tenían cifras más bajas que los controles. Encontramos diferencias significativas al comparar todos los grupos entre sí, menos cuando comparamos los pacientes con sepsis (alcohólicos y no alcohólicos).



## FUNCIÓN HEPÁTICA.

### 1. ASPÁRTICO AMINOTRANSFERASA (ASAT).

Encontramos valores más altos en los pacientes alcohólicos (sépticos ó ingresados en la UHTD).

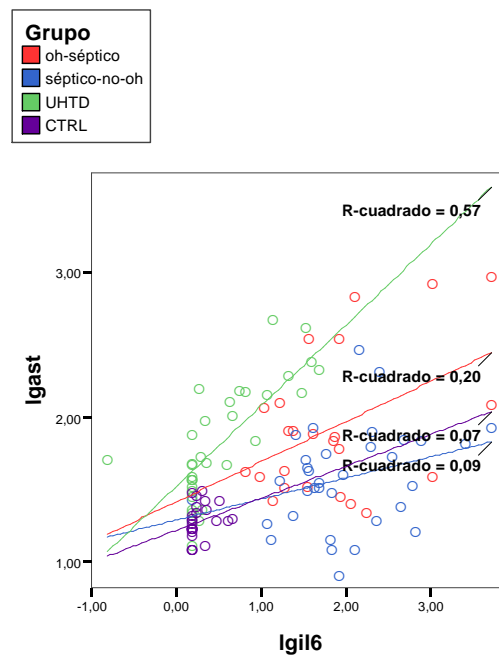
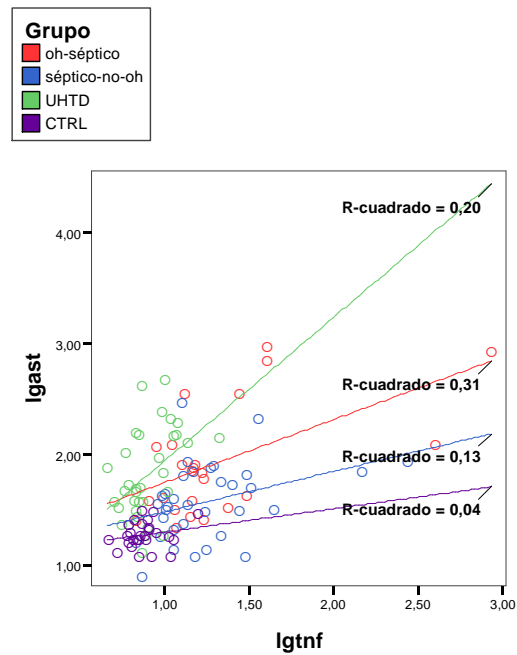


La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

		N	P50 (25-75)	p (UMW)
ASAT	OH séptico	24	70.5 (34.5-124.5)	<0.001
	control	27	19.0 (17.0-23.0)	
ASAT	séptico-no OH	34	35.5 (20.5-66.7)	<0.001
	control	27	19.0 (17.0-23.0)	
ASAT	UHTD	34	50.0 (32.5-147.5)	<0.001
	control	27	19.0 (17.0-23.0)	
ASAT	OH séptico séptico-no OH	24 34	70.5 (34.5-124.5) 35.5 (20.5-66.7)	0.008
ASAT	OH séptico UHTD	24 34	70.5 (34.5-124.5) 50.0 (32.5-147.5)	0.548
ASAT	séptico-no OH UHTD	34 34	35.5 (20.5-66.7) 50.0 (32.5-147.5)	0.025
Kruskal-Wallis: $X^2 = 44.90$				p<0.000

Los pacientes alcohólicos (sépticos o sin infección) tenían valores más altos de ASAT que los sépticos no alcohólicos y los controles; y a su vez, en los sépticos no alcohólicos, encontramos cifras más altas que en los controles. Las diferencias entre todos los grupos estudiados fueron estadísticamente significativas excepto al comparar los dos grupos de alcohólicos (sépticos y de la UHTD).

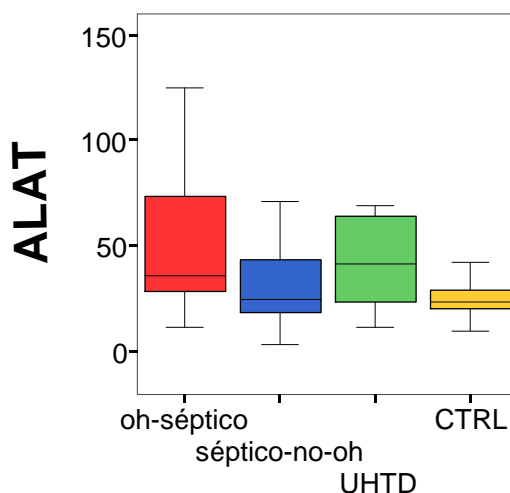
## Influencia de los mediadores de la inflamación, TNF-alfa e IL-6, sobre ASAT



A medida que aumentan los mediadores de la inflamación, TNF-alfa e IL-6, aumenta la ASAT en todos los grupos de pacientes y en controles, siendo este aumento mayor en los pacientes alcohólicos, sépticos o no, y dentro de éstos, vemos un aumento más evidente en los alcohólicos no infectados.

## 2. ALANINA AMINOTRANSFERASA (ALAT).

Encontramos valores más altos en los pacientes alcohólicos (sépticos ó ingresados en la UHTD)



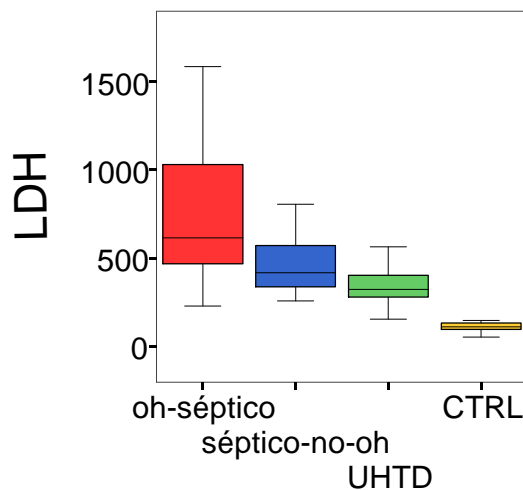
La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

		N	P50 (25-75)	p (UMW)
ALAT	OH séptico	24	35.5 (27.5-74.0)	0.001
	control	27	23.0 (20.0-29.0)	
ALAT	séptico-no OH	34	24.0 (18.0-43.5)	0.527
	control	27	23.0 (20.0-29.0)	
ALAT	UHTD	34	41.5 (22.7-64.7)	0.002
	control	27	23.0 (20.0-29.0)	
ALAT	OH séptico	24	35.5 (27.5-74.0)	0.028
	séptico-no OH	34	24.0 (18.0-43.5)	
ALAT	OH séptico	24	35.5 (27.5-74.0)	0.653
	UHTD	34	41.5 (22.7-64.7)	
ALAT	séptico-no OH	34	24.0 (18.0-43.5)	0.029
	UHTD	34	41.5 (22.7-64.7)	
Kruskal-Wallis: $X^2 = 76.82$				p < 0.001

Los pacientes alcohólicos (sépticos o sin infección) tenían valores más altos de ALAT que los sépticos no alcohólicos y los controles. Las diferencias entre todos los grupos estudiados fueron estadísticamente significativas excepto al comparar los dos grupos de alcohólicos (sépticos y de la UHTD), y los dos grupos no alcohólicos (sépticos no alcohólicos y controles).

### 3. LACTICO DESHIDROGENASA (LDH).

Encontramos valores más altos en los pacientes con sepsis, y dentro de éstos, en los sépticos alcohólicos.



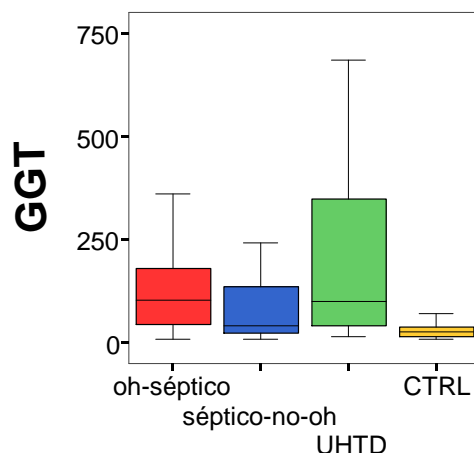
La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

		N	P50 (25-75)	P (UMW)
LDH	OH séptico	25	617 (445.5-1047.5)	<0.001
	control	27	110.0 (89.0-133.0)	
LDH	séptico-no OH	34	418.5 (337.7-581.0)	<0.001
	control	27	110.0 (89.0-133.0)	
LDH	UHTD	34	324.5 (269.0-409.2)	<0.001
	control	27	110.0 (89.0-133.0)	
LDH	OH séptico	25	617 (445.5-1047.5)	0.006
	séptico-no OH	34	418.5 (337.7-581.0)	
LDH	OH séptico	25	617 (445.5-1047.5)	<0.001
	UHTD	34	324.5 (269.0-409.2)	
LDH	séptico-no OH	34	418.5(337.7-581.0)	0.001
	UHTD	34	324.5 (269.0-409.2)	
Kruskal-Wallis: $X^2=76.82$				p<0.001

Los pacientes sépticos, alcohólicos o no, tenían valores más altos de LDH que los grupos sin infección, UHTD y controles; y a su vez, los pacientes de la UHTD, tenían valores más altos que los controles. Encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar todos los grupos entre sí dos a dos.

#### 4. GAMMAGLUTAMIL TRANSFERASA (GGT).

Encontramos valores más altos en los grupos que consumían alcohol (UHTD y sépticos alcohólicos).



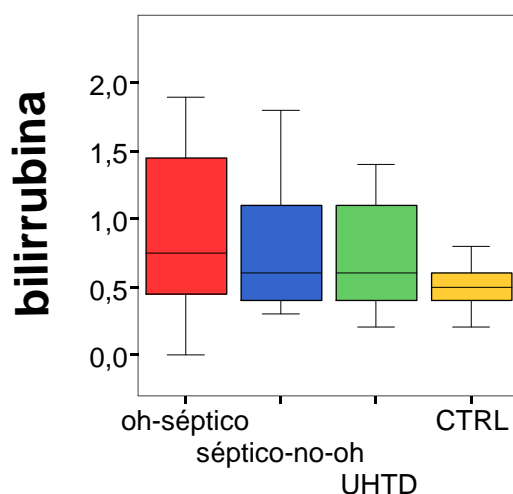
La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

		N	P50 (25-75)	P (UMW)
GGT	OH séptico	24	102.0 (43.7-191.0)	<0.001
	control	27	25.0 (16.0-41.0)	
GGT	séptico-no OH	34	41.0 (21.7-141.2)	0.004
	control	27	25.0 (16.0-41.0)	
GGT	UHTD	34	101.0 (40.0-354.2)	<0.001
	control	27	25.0 (16.0-41.0)	
GGT	OH séptico séptico-no OH	24 34	102.0 (43.7-191.0) 41.0 (21.7-141.2)	0.084
GGT	OH séptico UHTD	24 34	102.0 (43.7-191.0) 101.0 (40.0-354.2)	0.581
GGT	séptico-no OH UHTD	34 34	41.0 (21.7-141.2) 101.0 (40.0-354.2)	0.010
Kruskal-Walis: $X^2=29.02$				p<0.001

Los pacientes alcohólicos (sépticos o sin infección) tenían valores más altos de GGT que los sépticos no alcohólicos y los controles; y a su vez, en los sépticos no alcohólicos, encontramos cifras más altas que en los controles. Las diferencias entre todos los grupos estudiados fueron estadísticamente significativas excepto al comparar los dos grupos de alcohólicos, sépticos y de la UHTD, (p=0.581), y una tendencia a la significación (p=0.084) a ser más alta en los sépticos alcohólicos que en los no alcohólicos.

## 5. BILIRRUBINA .

Encontramos valores más altos en los pacientes sépticos alcohólicos.



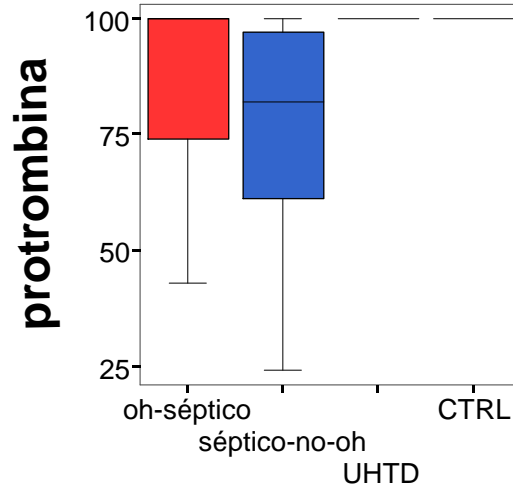
La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

		N	P50 (25-75)	p (UMW)
Bilirrubina	OH séptico	24	0.75 (0.42-1.47)	0.019
	control	27	0.50 (0.40-0.60)	
Bilirrubina	séptico-no OH	33	0.60 (0.40-1.15)	0.024
	control	27	0.50 (0.40-0.60)	
Bilirrubina	UHTD	34	0.60 (0.37-1.10)	0.067
	control	27	0.50 (0.40-0.60)	
Bilirrubina	OH séptico	24	0.75 (0.42-1.47)	0.450
	séptico-no OH	33	0.60 (0.40-1.15)	
Bilirrubina	OH séptico	24	0.75 (0.42-1.47)	0.346
	UHTD	34	0.60 (0.37-1.10)	
Bilirrubina	séptico-no OH	33	0.60 (0.40-1.15)	0.592
	UHTD	34	0.60 (0.37-1.10)	
Kruskal-Wallis: $X^2=7.55$				p=0.056

Los pacientes con sepsis, alcohólicos o no, y los alcohólicos sin infección tenían cifras más altas de bilirrubina que los controles. Encontramos diferencias significativas al comparar los grupos de pacientes sépticos con los controles, y una tendencia a la significación (p=0.067) al comparar los pacientes de la UHTD con los controles.

**6. PROTROMBINA.**

Encontramos valores más bajos de protrombina en los pacientes con sepsis (alcohólicos y no alcohólicos).



La siguiente tabla muestra el valor del test de Kruskal-Wallis para estimar la significación de las diferencias entre todos los grupos y el valor del test de la U de Mann-Whitney para la significación de las diferencias entre grupos tomados dos a dos.

		N	P50 (25-75)	P (UMW)
Protrombina	OH séptico	25	100 (73-100)	<0.001
	control	27	100 (100-100)	
Protrombina	séptico-no OH	34	82 (61-97)	<0.001
	control	27	100 (100-100)	
Protrombina	UHTD	34	100 (99-100)	0.008
	control	27	100 (100-100)	
Protrombina	OH séptico	25	100 (73-100)	0.051
	séptico-no OH	34	82 (61-97)	
Protrombina	OH séptico	25	100 (73-100)	0.009
	UHTD	34	100 (99-100)	
Protrombina	séptico-no OH	34	82 (61-97)	<0.001
	UHTD	34	100 (99-100)	
Kruskal-Walis: $X^2=48.79$				p<0.001

Los pacientes con sepsis, alcohólicos o no, tenían un tiempo protrombina más bajo que los alcohólicos sin infección y los controles. Encontramos diferencias significativas entre todos los grupos, excepto entre los pacientes sépticos, alcohólicos y no alcohólicos, donde encontramos una tendencia a la significación, (p=0.051).

## MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN EN RELACIÓN CON LA INTENSIDAD DEL ALCOHOLISMO (VCM) Y DAÑO HEPÁTICO (ASAT) EN PACIENTES DE LA UHTD.

Estudiamos los mediadores de la inflamación en los pacientes ingresados en la UHTD según los valores de VCM (mayor ó menor de 100) y según los valores de transaminasas (ASATmenor o mayor de 40 UI) comparándolos con el grupo control.

Pacientes ingresados en UHTD con ASAT <=40					Pacientes ingresados en la UHTD con ASAT > 40						
	N		Percentiles				N		Percentiles		
	Válidos		25	50	75		Válidos		25	50	75
TNF	13		5,8900	6,9000	7,6650	TNF	22		6,7575	8,6350	11,0000
IL-6	13		1,5000	1,5000	1,5000	IL-6	22		1,8975	4,9600	15,3650
PCR	12		1,5500	2,5000	4,8000	PCR	22		1,5750	2,3000	6,3750
Procalcitonina	13		,0200	,0270	,0435	Procalcitonina	22		,0255	,0780	,1620
INF-G	13		3,1200	4,6400	6,3800	INF-G	22		3,2000	4,1600	7,1300
IL-10	13		5,0000	5,0000	5,0000	IL-10	22		5,0000	5,0000	5,0200
IL-4	13		4,1300	6,2600	11,4500	IL-4	22		4,3750	6,0600	10,3100
IL-5	13		3,0700	3,8000	7,5900	IL-5	22		3,0950	4,2200	9,3400
GCSF	13		,7700	4,1100	10,6150	GCSF	22		,9450	3,0650	9,4975
VCAM-1	13		479,0000	591,5000	1094,7500	VCAM-1	22		665,8750	947,5000	1642,0000
ICAM-1	13		310,5500	416,1000	582,8500	ICAM-1	22		284,6750	476,5500	862,3250

Grupo control					
	N		Percentiles		
	Válidos		25	50	75
TNF	27		6,4300	7,3400	8,3400
IL-6	26		1,5000	1,5000	2,0200
PCR	27		1,8000	2,8000	6,2000
Procalcitonina	27		,0220	,0340	,0540
INF-G	27		2,4200	3,6200	5,0800
IL-10	27		5,0000	5,0000	5,0000
IL-4	27		2,1200	3,6400	5,1800
IL-5	27		6,1200	7,1400	9,3600
GCSF	25		1,4900	1,8200	5,1150
VCAM-1	27		524,5000	773,5000	1515,5000
ICAM-1	27		194,9000	284,0000	400,1000

### Grupo de la UHTD con ASAT<=40 vs ASAT >40 vs grupo control

	Chi-cuadrado	p
TNF	4,226	,121
IL-6	21,046	,000
PCR	,536	,765
Procalcitonina	9,147	,010
INF-G	4,528	,104
IL-10	10,180	,006
IL-4	10,172	,006
IL-5	10,330	,006
GCSF	,249	,883
VCAM-1	2,299	,317
ICAM-1	9,932	,007

a. Prueba de Kruskal-Wallis

Al comparar los tres grupos entre sí encontramos aumento de los valores de IL-6, procalcitonina, IL-10, IL-4 e ICAM-1 en los enfermos con aumento de la ASAT.



**Grupo de UHTD con ASAT≤40 vs con ASAT > 40**

	Z	p (UMW)
TNF	-1,931	,053
IL-6	-3,637	,000
PCR	-,374	,708
Procalcitonina	-2,652	,008
INF-G	-,266	,790
IgIL10	-1,869	,062
IL-4	-,071	,943
IL-5	-,728	,467
GCSF	-,071	,943
VCAM-1	-1,400	,162
ICAM-1	-,053	,958

Encontramos una relación directa entre valores de ASAT y mediadores de la inflamación, de forma que aquellos pacientes que tenían ASAT>40 UI en comparación con los de <40 tenían valores más altos de mediadores de la inflamación, llegando a ser estas diferencias estadísticamente significativas en la IL-6 ( $p<0.001$ ) y la procalcitonina ( $p=0.008$ ); y una tendencia a la significación en el TNF-alfa ( $p=0.053$ ) y la IL-10 ( $p=0.062$ ).

**Grupo control vs grupo de UHTD con ASAT > 40**

	Z	p (UMW)
TNF	-1,174	,240
IL-6	-3,764	,000
PCR	-,198	,843
Procalcitonina	-2,313	,021
INF-G	-2,027	,043
IgIL10	-2,646	,008
IL-4	-2,859	,240
IL-5	-2,474	,000
GCSF	-,507	,843
VCAM-1	-,862	,021
ICAM-1	-2,691	,043

Comparado con el grupo control, los 21 pacientes alcohólicos ingresados en la UHTD con ASAT >40 tenían valores más altos de IL-6 ( $p<0.001$ ), procalcitonina ( $p=0.021$ ), INF-gamma ( $p=0.043$ ), IL-10 ( $p=0.008$ ), VCAM-1 ( $p=0.021$ ) e ICAM ( $p=0.007$ ); y más bajos de IL-5 ( $p<0.001$ ).

**Grupo control vs grupo UHTD con ASAT $\leq$ 40**

	Z	p (UMW)
TNF	-1,256	,209
IL-6	-1,567	,117
PCR	-,822	,411
Procalcitonina	-1,221	,222
INF-G	-1,372	,170
IgIL10	,000	1,000
IL-4	-2,370	,018
IL-5	-2,803	,005
GCSF	-,292	,770
VCAM-1	-,967	,333
ICAM-1	-2,527	,012

Por otro lado, al comparar el grupo control con alcohólicos de la UHTD con ASAT $<$ 40, éstos últimos tenían más IL-4 (p=0.018), e ICAM (p=0.012), y menos IL-5 (p=0.005).

**Grupo de la UHTD con VCM $<$ 100 vs  $>$  100**

	Z	p (UMW)
TNF	-2,070	,038
IL-6	-3,373	,001
PCR	-1,743	,081
Procalcitonina	-3,379	,001
INF-G	-,207	,836
IgIL10	-1,680	,093
IL-4	-,259	,796
IL-5	-,069	,945
GCSF	-,328	,743
VCAM-1	-1,449	,147
ICAM-1	-1,829	,067

Encontramos una relación entre el aumento de VCM ( $>$ 100) y el aumento de los valores de TNF-alfa (p=0.038), de IL-6 (p=0.001) y de procalcitonina (p=0.001), y una tendencia a la significación de ICAM-1 (p=0.067).

## MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN TRAS SIETE DÍAS DE ABSTINENCIA ALCOHÓLICA.

A los pacientes alcohólicos ingresados en la UHTD se les repitió la determinación de marcadores de la inflamación.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	Procalcitonina	,1075	34	,15857	,02719
	PROCAL7DIAS	,0848	34	,09399	,01612
Par 2	TNF	8,3465	34	3,16368	,54257
	TNF7DIAS	8,4653	34	2,54174	,43590
Par 3	IL-6	7,6485	34	11,98975	2,05622
	INTL67DIAS	7,7462	34	12,07835	2,07142
Par 4	INF-G	5,2300	34	2,60841	,44734
	IFNGAMMA7dias	5,1082	34	3,53576	,60638
Par 5	IL-10	5,3912	34	1,37844	,23640
	IL107DIAS	5,0000	34	,00000	,00000
Par 6	IL-4	8,7309	34	9,76959	1,67547
	IL47DIAS	7,8179	34	9,23114	1,58313
Par 7	IL-5	5,9918	34	4,43312	,76027
	IL57DIAS	6,0253	34	4,61088	,79076
Par 8	GCSF	5,9753	34	7,23530	1,24084
	GCSF7DIAS	3,5194	34	5,00398	,85818
Par 9	VCAM-1	1347,8265	34	1503,10546	257,78046
	VCAM7DIAS	1500,1471	34	1374,83921	235,78298
Par 10	ICAM-1	579,4176	34	490,74729	84,16247
	ICAM7DIAS	515,9529	34	412,42570	70,73042

### mediadores de la inflamación tras 7 días de abstinencia OF

	Z	Sig. asintót. (bilateral)
TNF7DIAS - TNF	-,487	,626
INTL67DIAS - IL-6	-,498	,619
PROCAL7DIAS - Procalcitonina	-,071	,943
IFNGAMMA7dias - INF-G	-,393	,695
IL107DIAS - IL-10	-2,023	,043
IL47DIAS - IL-4	-,938	,348
IL57DIAS - IL-5	-,385	,700
GCSF7DIAS - GCSF	-1,260	,208
VCAM7DIAS - VCAM-1	-1,034	,301
ICAM7DIAS - ICAM-1	-1,257	,209

c. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

Encontramos que sólo la IL-10 mostró una disminución estadísticamente significativa ( $p= 0.043$ ).

**CORRELACIONES DE LOS MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN CON  
CONSUMO DE ALCOHOL , CITOLISIS Y COLÉSTASIS**

**GRUPO: SÉPTICOS ALCOHÓLICOS.**

**Correlaciones Rho de Spearman**

		TNF	IL-6	PCR	PCT	INF-G	IL-10	IL-4	IL-5	GCSF	VCAM-1	ICAM-1
		-,341	-,156	-,378	-,276	-,207	-,009	-,187	-,100	-,386	-,340	-,207
OHgrdia	Sig.	,095	,457	,069	,181	,321	,964	,370	,633	,057	,097	,320
	N	25	25	24	25	25	25	25	25	25	25	25
AñosOH	Sig.	-,155	,212	,141	,223	-,025	,085	-,210	,204	,232	,052	-,286
	N	25	25	24	25	25	25	25	25	25	25	25
CAGE	Sig.	,121	-,056	-,252	-,148	-,201	,214	-,010	-,175	-,023	-,436	,266
	N	25	25	24	25	25	25	25	25	25	25	25
VCM	Sig.	-,182	-,007	-,188	-,133	-,134	,020	-,198	-,002	,002	-,267	-,030
	N	25	25	24	25	25	25	25	25	25	25	25
AST	Sig.	,460	,240	,080	,186	-,012	,503	,181	,058	,215	,394	,354
	N	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
ALT	Sig.	,419	,433	,293	,151	-,057	,313	,349	,202	,311	,518	,473
	N	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
LDH	Sig.	,556	,603	,442	,482	,068	,382	,293	,002	,345	,448	,155
	N	25	25	24	25	25	25	25	25	25	25	25
TPT	Sig.	-,045	-,131	-,159	-,207	,244	,032	-,144	-,163	,012	,049	,021
	N	25	25	24	25	25	25	25	25	25	25	25
Bb	Sig.	,244	,443	,380	,327	-,177	,177	,381	,061	-,004	,066	,268
	N	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
FA	Sig.	-,362	-,136	-,126	-,284	-,010	-,275	,312	,204	-,266	,111	-,231
	N	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24

**GRUPO: SÉPTICOS NO ALCOHÓLICOS.**

**Correlaciones Rho de Spearman**

		TNF	IL-6	PCR	PCT	INF-G	IL-10	IL-4	IL-5	GCSF	VCAM-1	CAM-1
VCM		,038	-,14	,034	,093	,216	,192	,098	,089	-,188	,126	-,153
	Sig.	,835	438	,850	,607	,227	,283	,589	,621	,303	,483	,396
	N	33	33	33	33	33	33	33	33	32	33	33
AST		,379	281	,045	,507	,164	,224	-,046	,077	,072	,088	,153
	Sig.	,027	108	,800	,002	,353	,204	,796	,666	,690	,623	,388
	N	34	34	34	34	34	34	34	34	33	34	34
ALT		,229	239	,136	,448	-,003	,145	,295	,082	,011	,285	,397
	Sig.	,192	174	,443	,008	,986	,414	,090	,644	,954	,103	,020
	N	34	34	34	34	34	34	34	34	33	34	34
LDH		,063	224	,022	,269	-,083	,123	,071	,200	,124	-,134	,097
	Sig.	,725	204	,901	,124	,642	,490	,689	,256	,492	,451	,585
	N	34	34	34	34	34	34	34	34	33	34	34
TPT		,031	-,33	,022	-,181	-,018	-,225	-,122	,243	-,219	-,013	-,191
	Sig.	,861	054	,902	,307	,920	,200	,492	,165	,221	,944	,279
	N	34	34	34	34	34	34	34	34	33	34	34
Bb		,164	346	,079	,294	,038	,099	,025	,115	,207	,051	,370
	Sig.	,362	049	,663	,097	,832	,583	,891	,525	,255	,777	,034
	N	33	33	33	33	33	33	33	33	32	33	33
FA		,171	467	,406	,212	-,287	,136	,096	,081	,087	,147	,498
	Sig.	,332	005	,017	,230	,100	,443	,590	,649	,630	,408	,003
	N	34	34	34	34	34	34	34	34	33	34	34

**GRUPO: ALCOHÓLICOS INGRESADOS EN LA UHTD.****Correlaciones Rho de Spearman**

	TNF	IL-6	PCR	PCT	INF-G	IL-10	IL-4	IL-5	GCSF	VCAM-1	ICAM-1
OHgrdía	-,045	,092	-,075	,235	,055	,174	,148	,198	,027	,118	-,077
Sig.	,801	,606	,679	,180	,755	,324	,402	,261	,880	,508	,663
N	34	34	33	34	34	34	34	34	34	34	34
AñosOH	,074	,049	,126	,005	,094	,022	,056	-,045	-,071	-,129	,271
Sig.	,677	,785	,484	,978	,597	,902	,754	,801	,692	,467	,121
N	34	34	33	34	34	34	34	34	34	34	34
CAGE	,108	,122	-,109	,147	,076	-,168	-,106	,343	-,063	,108	,060
Sig.	,542	,490	,546	,408	,669	,343	,551	,047	,724	,544	,734
N	34	34	33	34	34	34	34	34	34	34	34
VCM	,383	,620	,242	,635	,202	,280	,160	,084	,145	,084	,402
Sig.	,028	,000	,175	,000	,260	,115	,374	,644	,420	,643	,020
N	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33
AST	,397	,776	,218	,698	,081	,396	,035	,073	,084	,249	,216
Sig.	,020	,000	,223	,000	,651	,021	,844	,683	,636	,156	,220
N	34	34	33	34	34	34	34	34	34	34	34
ALT	,265	,596	,184	,595	,008	,196	-,006	,270	,050	,088	,040
Sig.	,130	,000	,304	,000	,962	,266	,972	,122	,779	,622	,822
N	34	34	33	34	34	34	34	34	34	34	34
LDH	,231	,574	,107	,656	-,031	,386	,034	-,089	,212	,109	,277
Sig.	,189	,000	,554	,000	,863	,024	,850	,616	,229	,539	,112
N	34	34	33	34	34	34	34	34	34	34	34
TPT	-,038	-,239	,006	-,230	-,124	,041	,066	-,091	-,197	-,186	-,466
Sig.	,829	,173	,972	,191	,484	,819	,709	,609	,263	,292	,005
N	34	34	33	34	34	34	34	34	34	34	34
Bb	,476	,450	,095	,374	,305	,331	,345	,065	,055	-,021	,460
Sig.	,004	,008	,600	,030	,079	,056	,045	,716	,759	,907	,006
N	34	34	33	34	34	34	34	34	34	34	34
FA	,421	,369	,470	,441	-,002	,054	-,207	-,174	-,007	-,037	,285
Sig.	,013	,032	,006	,009	,990	,761	,241	,324	,970	,835	,102
N	34	34	33	34	34	34	34	34	34	34	34

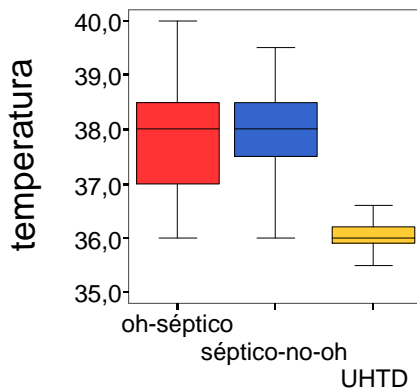
**GRUPO: CONTROLES****Correlaciones Rho de Spearman**

	IL-6	PCR	PCT	INF-G	IL-10	IL-4	IL-5	GCSF	VCAM-1	ICAM-1
VCM	,074	-,336	-,124	,084	.	,100	-,083	,262	-,021	-,452
Sig.	,721	,087	,538	,677	.	,621	,682	,205	,916	,018
N	26	27	27	27	27	27	27	25	27	27
AST	,509	,090	,079	-,047	.	,172	,009	,178	,329	,150
Sig.	,008	,654	,695	,816	.	,390	,964	,394	,094	,454
N	26	27	27	27	27	27	27	25	27	27
ALT	,492	,166	,292	-,038	.	,133	-,019	-,101	,337	,356
Sig.	,011	,409	,140	,852	.	,509	,926	,632	,086	,068
N	26	27	27	27	27	27	27	25	27	27
LDH	,060	,175	,156	,182	.	,173	,403	-,153	,419	,112
Sig.	,770	,383	,438	,362	.	,387	,037	,464	,029	,578
N	26	27	27	27	27	27	27	25	27	27
TPT	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Sig.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
N	26	27	27	27	27	27	27	25	27	27
Bb	,104	-,181	-,097	,125	.	,183	-,398	-,017	-,147	-,124
Sig.	,612	,367	,632	,535	.	,362	,040	,935	,465	,537
N	26	27	27	27	27	27	27	25	27	27
FA	-,066	,238	,043	-,458	.	-,037	-,040	-,113	,559	,642
Sig.	,748	,231	,830	,016	.	,853	,842	,590	,002	,000
N	26	27	27	27	27	27	27	25	27	27

**INDICADORES DE GRAVEDAD.**

**E) TEMPERATURA.**

Los pacientes con sepsis tenían mayor temp

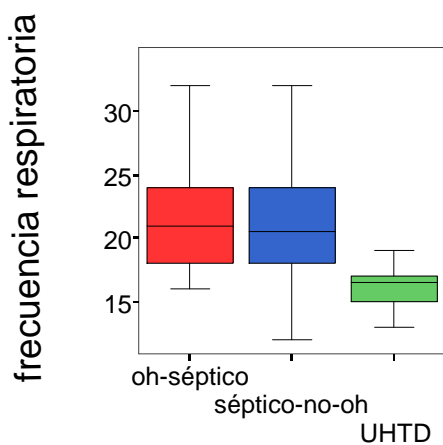


Estadísticos			
Tª			
oh-séptico	N	Válidos	25
		Perdidos	0
	Percentiles	25	37,000
		50	38,000
75		38,750	
séptico-no-oh	N	Válidos	34
		Perdidos	0
	Percentiles	25	37,375
		50	38,000
75		38,500	
UHTD	N	Válidos	34
		Perdidos	0
	Percentiles	25	35,875
		50	36,000
75		36,200	
CTRL	N	Válidos	0
		Perdidos	27

Prueba de Kruskal-Wallis:  $X^2 = 45.04$  ;  $p < 0.001$

**F) FRECUENCIA RESPIRATORIA.**

Los pacientes con sepsis tenían mayor frecuencia respiratoria que los pacientes



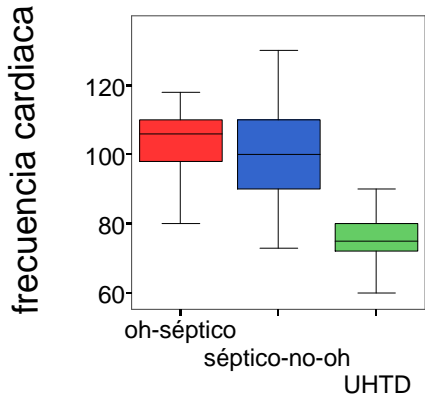
Estadísticos			
FrecResp			
oh-séptico	N	Válidos	25
		Perdidos	0
	Percentiles	25	18,00
		50	21,00
75		26,00	
séptico-no-oh	N	Válidos	34
		Perdidos	0
	Percentiles	25	18,00
		50	20,50
75		24,00	
UHTD	N	Válidos	34
		Perdidos	0
	Percentiles	25	15,00
		50	16,50
75		17,25	
CTRL	N	Válidos	0
		Perdidos	27

Prueba de Kruskal-Wallis:  $X^2 = 34.29$  ;  $p < 0.001$



**G) FRECUENCIA CARDÍACA.**

Los pacientes con sepsis tenían mayor frecuencia cardíaca que los pacientes sin sepsis.



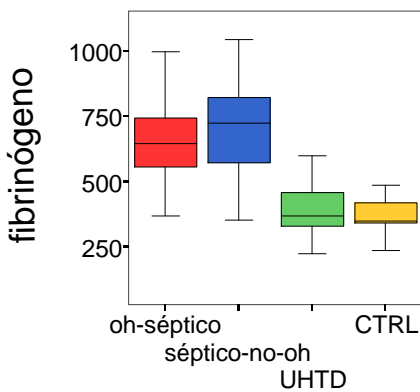
Estadísticos

FrecCard			
oh-séptico	N	Válidos	25
		Perdidos	0
	Percentiles	25	95,00
		50	106,00
75		110,50	
séptico-no-oh	N	Válidos	34
		Perdidos	0
	Percentiles	25	89,50
		50	100,00
75		110,00	
UHTD	N	Válidos	34
		Perdidos	0
	Percentiles	25	71,50
		50	75,00
75		80,00	
CTRL	N	Válidos	0
		Perdidos	27

Prueba de Kruskal-Wallis:  $\chi^2 = 50.67$  ;  $p < 0.001$

**H) FIBRINÓGENO.**

Los pacientes con sepsis tenían valores más altos de fibrinógeno que los pacientes sin sepsis y controles.



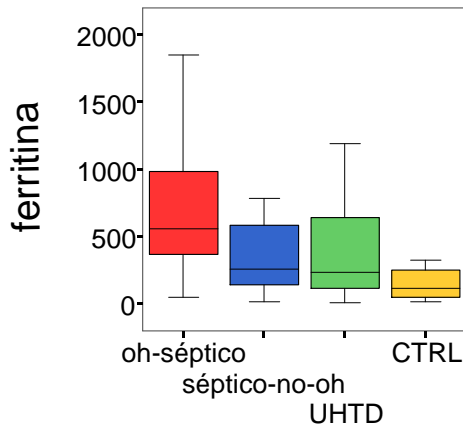
Estadísticos

fibrinogeno			
oh-séptico	N	Válidos	25
		Perdidos	0
	Percentiles	25	536,50
		50	646,00
75		752,00	
séptico-no-oh	N	Válidos	34
		Perdidos	0
	Percentiles	25	569,00
		50	723,00
75		821,00	
UHTD	N	Válidos	34
		Perdidos	0
	Percentiles	25	330,00
		50	369,00
75		458,50	
CTRL	N	Válidos	27
		Perdidos	0
	Percentiles	25	337,00
		50	351,00
75		423,00	

Prueba de Kruskal-Wallis:  $\chi^2 = 68.67$  ;  $p < 0.001$

**I) FERRITINA.**

El grupo de pacientes alcohólicos con sepsis tenía valores más altos de ferritina que los otros grupos.



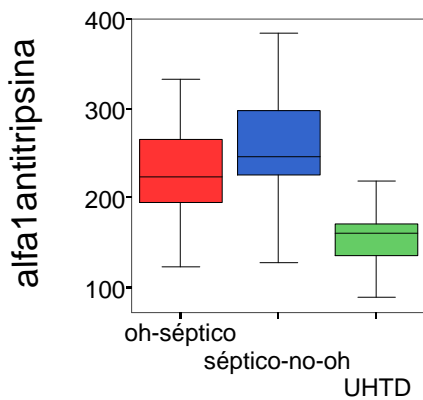
**Estadísticos**

Ferritina			
oh-séptico	N	Válidos	23
		Perdidos	2
	Percentiles	25	329,00
		50	557,00
75		1012,00	
séptico-no-oh	N	Válidos	34
		Perdidos	0
	Percentiles	25	135,50
		50	256,00
75		582,25	
UHTD	N	Válidos	33
		Perdidos	1
	Percentiles	25	106,00
		50	238,00
75		709,00	
CTRL	N	Válidos	27
		Perdidos	0
	Percentiles	25	49,00
		50	114,00
75		255,00	

Prueba de Kruskal-Wallis:  $X^2 = 25.51$  ;  $p < 0.001$

**J) ALFA 1 ANTITRIPSINA.**

El grupo de pacientes no alcohólicos con sepsis tenía valores más altos de alfa-1 antitripsina que los alcohólicos sépticos y que los de la UHTD.



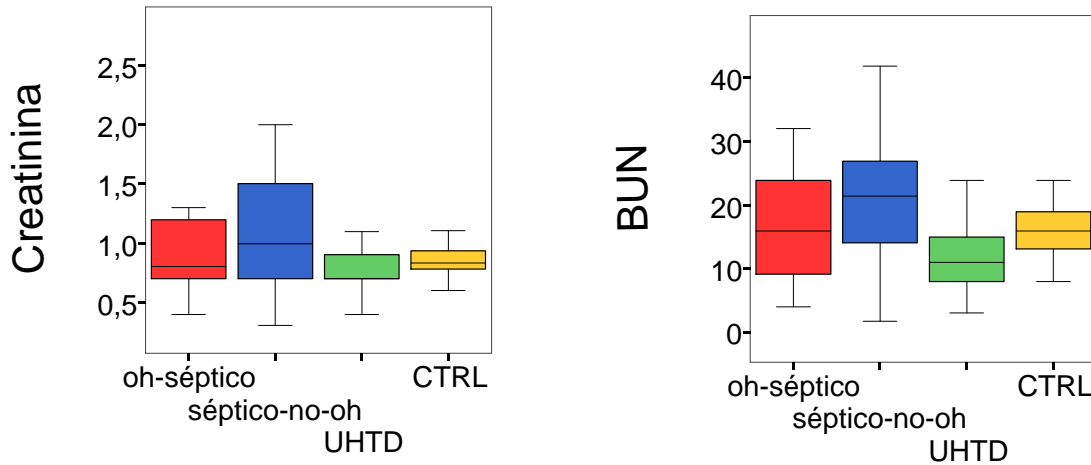
**Estadísticos**

alfa1 antitripsina			
oh-séptico	N	Válidos	24
		Perdidos	1
	Percentiles	25	189,50
		50	222,50
75		274,00	
séptico-no-oh	N	Válidos	30
		Perdidos	4
	Percentiles	25	223,00
		50	246,00
75		300,50	
UHTD	N	Válidos	33
		Perdidos	1
	Percentiles	25	133,00
		50	160,00
75		173,00	
CTRL	N	Válidos	0
		Perdidos	27

Prueba de Kruskal-Wallis:  $X^2 = 41.02$  ;  $p < 0.001$

**K) CREATININA Y BUN.**

Encontramos diferencias significativas en los valores de BUN y creatinina.



**Estadísticos**

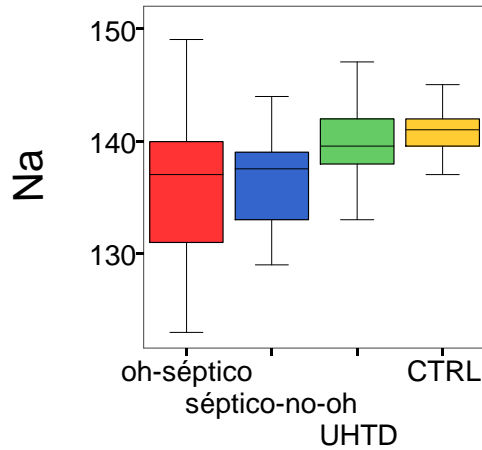
Grupo			Creatinina	BUN
oh-séptico	N	Válidos	25	25
		Perdidos	0	0
	Percentiles	25	,650	8,50
		50	,800	16,00
75		1,250	24,00	
séptico-no-oh	N	Válidos	34	34
		Perdidos	0	0
	Percentiles	25	,700	14,00
		50	1,000	21,50
75		1,500	28,00	
UHTD	N	Válidos	34	34
		Perdidos	0	0
	Percentiles	25	,675	8,00
		50	,700	11,00
75		,900	15,25	
CTRL	N	Válidos	27	27
		Perdidos	0	0
	Percentiles	25	,770	12,00
		50	,830	16,00
75		,940	19,00	

Creatinina; Prueba de Kruskal-Wallis:  $X^2 = 12.94$  ;  $p=0.005$

BUN: Prueba de Kruskal-Wallis:  $X^2 = 30.45$  ;  $p<0.001$

**L) SODIO.**

Los pacientes con sepsis tenían cifras de sodio más bajas que los pacientes sin sepsis.



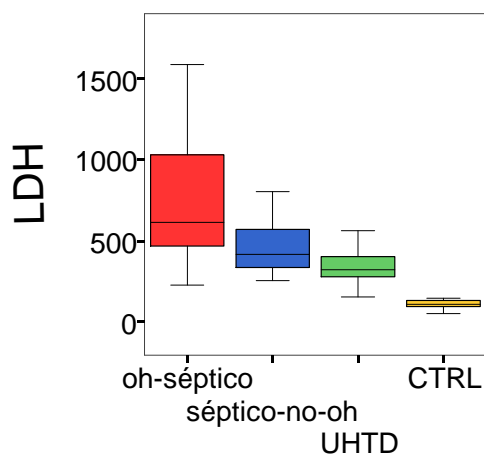
Estadísticos

Na			
oh-séptico	N	Válidos	25
		Perdidos	0
	Percentiles	25	131,00
		50	137,00
75		140,00	
séptico-no-oh	N	Válidos	34
		Perdidos	0
	Percentiles	25	132,75
		50	137,50
75		139,25	
UHTD	N	Válidos	34
		Perdidos	0
	Percentiles	25	137,75
		50	139,50
75		142,00	
CTRL	N	Válidos	27
		Perdidos	0
	Percentiles	25	139,00
		50	141,00
75		142,00	

Prueba de Kruskal-Wallis:  $\chi^2 = 22.18$  ;  $p < 0.001$

**M) LÁCTICO DESHIDROGENASA (LDH).**

Los pacientes con sepsis alcohólicas tenían cifras de LDH más altas que el resto de los grupos, y los pacientes alcohólicos de la UHTD más elevados que los controles.



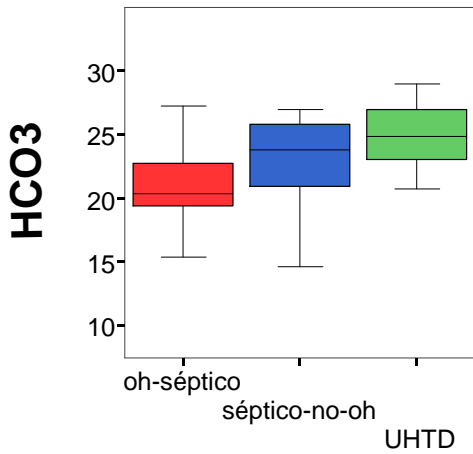
Estadísticos

LDH			
oh-séptico	N	Válidos	25
		Perdidos	0
	Percentiles	25	445,50
		50	617,00
75		1047,50	
séptico-no-oh	N	Válidos	34
		Perdidos	0
	Percentiles	25	337,75
		50	418,50
75		581,00	
UHTD	N	Válidos	34
		Perdidos	0
	Percentiles	25	269,00
		50	324,50
75		409,25	
CTRL	N	Válidos	27
		Perdidos	0
	Percentiles	25	89,00
		50	110,00
75		133,00	

Prueba de Kruskal-Wallis:  $\chi^2 = 76.82$  ;  $p < 0.001$

➤ **PRESIÓN ARTERIAL DE ANHÍDRIDO CARBÓNICO (PaCO<sub>2</sub>),**

Los pacientes con sepsis tenían cifras de PaCO<sub>2</sub> más bajas que los nacientes sin sepsis.



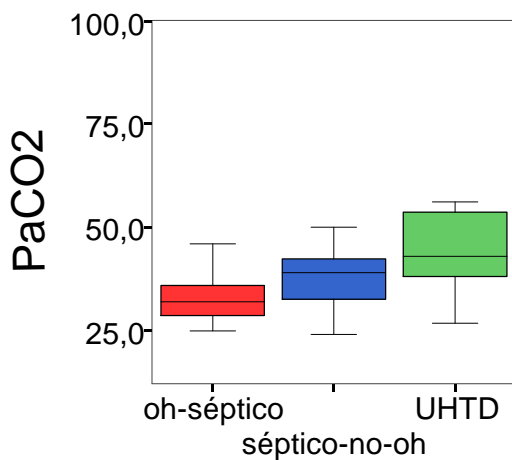
Estadísticos

HCO <sub>3</sub>			
oh-séptico	N	Válidos	25
		Perdidos	0
	Percentiles	25	19,00
		50	20,40
75		22,85	
séptico-no-oh	N	Válidos	29
		Perdidos	5
	Percentiles	25	20,80
		50	23,80
75		25,90	
UHTD	N	Válidos	34
		Perdidos	0
	Percentiles	25	23,00
		50	24,90
75		27,00	
CTRL	N	Válidos	0
		Perdidos	27

Prueba de Kruskal-Wallis:  $\chi^2 = 26.47$  ;  $p < 0.001$

➤ **BICARBONATO (CO<sub>3</sub>H)**

Los pacientes con sepsis (especialmente los alcohólicos) tenían cifras de PaCO<sub>2</sub> más bajas que los pacientes sin sepsis.



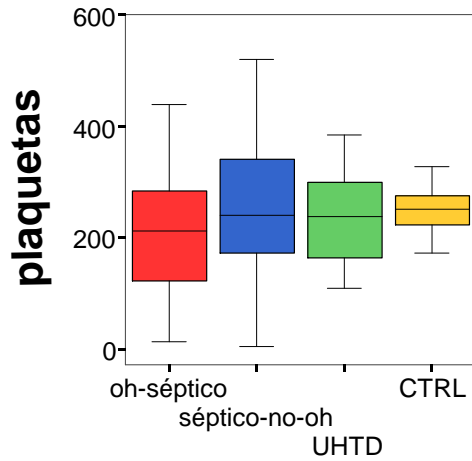
Estadísticos

paCO <sub>2</sub>			
oh-séptico	N	Válidos	25
		Perdidos	0
	Percentiles	25	28,550
		50	32,000
75		36,000	
séptico-no-oh	N	Válidos	29
		Perdidos	5
	Percentiles	25	32,100
		50	39,000
75		43,150	
UHTD	N	Válidos	34
		Perdidos	0
	Percentiles	25	38,000
		50	42,900
75		53,825	
CTRL	N	Válidos	0
		Perdidos	27

Prueba de Kruskal-Wallis:  $\chi^2 = 22.23$  ;  $p < 0.001$

➤ **PLAQUETAS.**

No encontramos diferencias significativas entre los valores de plaquetas de los cuatro grupos estudiados.



**Estadísticos**

Plaquet			
oh-séptico	N	Válidos	25
		Perdidos	0
	Percentiles	25	108,00
		50	212,00
75		285,00	
séptico-no-oh	N	Válidos	34
		Perdidos	0
	Percentiles	25	168,25
		50	240,00
75		340,50	
UHTD	N	Válidos	34
		Perdidos	0
	Percentiles	25	160,75
		50	253,00
75		309,25	
CTRL	N	Válidos	27
		Perdidos	0
	Percentiles	25	220,00
		50	251,00
75		276,00	

Prueba de Kruskal-Wallis:  $X^2 = 2.76$  ;  $p = 0.429$

## Resultados

### DATOS INDICADORES DE GRAVEDAD COMPARANDO PACIENTES SÉPTICOS ALCOHÓLICOS CON SÉPTICOS NO ALCOHÓLICOS.

	<b>Z</b>	<b>p(UMW)</b>
Temperatura	- 0.016	0.988
Frecuencia respiratoria	- 0.154	0.877
Frecuencia cardiaca	- 0.761	0.447
Fibrinógeno	- 1.089	0.276
Ferritina	- 2.456	<b>0.014</b>
Alfa 1 antitripsina	- 1.889	0.059
Creatinina	- 0.848	0.396
BUN	- 2.049	<b>0.040</b>
Sodio	- 0.392	0.695
LDH	- 2.769	<b>0.006</b>
PaO2	- 0.911	0.362
PaCO2	- 2.438	<b>0.015</b>
HCO3	- 2.524	<b>0.012</b>
Plaquetas	- 1.127	0.260

Comparamos también los indicadores de gravedad entre pacientes sépticos alcohólicos y sépticos no alcohólicos, y encontramos en los sépticos alcohólicos valores más elevados de ferritina y LDH y más bajos de BUN, CO<sub>2</sub> y HCO<sub>3</sub>, siendo estas diferencias estadísticamente significativas, y una tendencia a valores más bajos de alfa-1 antitripsina (p=0.059).

**SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SIRS).**

Analizando sólo los datos de gravedad que definen el SIRS, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro grupos en los parámetros que miden el SIRS.

**SIRS (los cuatro grupos) <sup>a</sup>**

	T <sup>a</sup>	FrecResp	FrecCard	Leuco	Neutro
Chi-cuadrado	45,040	34,289	50,674	56,557	76,236
p	,000	,000	,000	,000	,000

a. Prueba de Kruskal-Wallis

En cambio, no encontramos diferencias en los datos del SIRS entre los pacientes sépticos alcohólicos y los sépticos que no beben en exceso.

**SIRS (Sépticos alcohólicos y no alcohólicos) <sup>a</sup>**

	T <sup>a</sup>	FrecResp	FrecCard	Leuco	Neutro
Chi-cuadrado	,000	,024	,579	,542	,141
p	,988	,877	,447	,461	,707

a. Prueba de Kruskal-Wallis

Estudiamos también el número de leucopenias (leucocitos totales < 4000 cel/ml) y trombopenias (plaquetas totales < 50000 cel/ml) entre nuestros pacientes. Encontramos sólo 2 casos de leucopenia (uno en un paciente séptico alcohólico y otro en un paciente séptico no alcohólico), y 2 casos de trombopenia (los dos en pacientes sépticos alcohólicos).

**grupo sépticos alcohólicos**

	Leuco	Plaquet
N	25	25
Percentiles		
25	10,850	108,00
50	15,200	212,00
75	19,550	285,00

**grupo UHTD**

	Leuco	Plaquet
N	34	34
Percentiles		
25	6,200	160,75
50	7,150	253,00
75	8,650	309,25

**grupo sépticos no alcohólicos**

	Leuco	Plaquet
N	34	34
Percentiles		
25	11,300	168,25
50	16,100	240,00
75	20,475	340,50

**grupo control**

	Leuco	Plaquet
N	27	27
Percentiles		
25	5,600	220,00
50	7,100	251,00
75	8,100	276,00



**CORRELACIÓN ENTRE MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN  
Y CÉLULAS SANGUÍNEAS**

**GRUPO: SÉPTICOS ALCOHÓLICOS.**

Correlaciones<sup>a</sup>

			Hemoglobina	Leuco	Neutro	LinfoTot	LinT4	LinT8	Plaquet
Rho de Spearman	TNF	Coefficiente de correlación	-,326	,058	,300	,051	,082	,006	-,254
		Sig. (bilateral)	,111	,784	,145	,812	,704	,979	,221
		N	25	25	25	24	24	24	25
IL-6	IL-6	Coefficiente de correlación	-,074	,121	,417	-,290	-,085	-,511	-,371
		Sig. (bilateral)	,725	,564	,038	,170	,692	,011	,068
		N	25	25	25	24	24	24	25
PCR	PCR	Coefficiente de correlación	-,254	,367	,585	-,225	-,060	-,400	-,044
		Sig. (bilateral)	,230	,077	,003	,291	,782	,053	,839
		N	24	24	24	24	24	24	24
Procalcitonina	Procalcitonina	Coefficiente de correlación	-,313	,410	,537	-,232	-,098	-,338	-,120
		Sig. (bilateral)	,128	,042	,006	,275	,648	,106	,566
		N	25	25	25	24	24	24	25
INF-G	INF-G	Coefficiente de correlación	,184	-,378	,060	-,166	-,111	-,243	-,385
		Sig. (bilateral)	,378	,062	,777	,438	,606	,253	,058
		N	25	25	25	24	24	24	25
IL-10	IL-10	Coefficiente de correlación	-,035	,068	,043	-,115	-,171	-,059	-,275
		Sig. (bilateral)	,869	,748	,839	,594	,425	,785	,183
		N	25	25	25	24	24	24	25
IL-4	IL-4	Coefficiente de correlación	-,322	,181	,116	,104	,242	-,188	-,170
		Sig. (bilateral)	,117	,386	,581	,627	,255	,380	,417
		N	25	25	25	24	24	24	25
IL-5	IL-5	Coefficiente de correlación	,033	,267	,125	-,003	,096	-,159	,096
		Sig. (bilateral)	,875	,196	,552	,990	,656	,458	,649
		N	25	25	25	24	24	24	25
GCSF	GCSF	Coefficiente de correlación	-,085	-,167	,253	-,123	-,035	-,252	-,313
		Sig. (bilateral)	,687	,424	,223	,565	,872	,235	,127
		N	25	25	25	24	24	24	25
VCAM-1	VCAM-1	Coefficiente de correlación	-,188	-,131	-,143	-,156	-,138	-,170	-,310
		Sig. (bilateral)	,368	,533	,496	,466	,519	,428	,132
		N	25	25	25	24	24	24	25
ICAM-1	ICAM-1	Coefficiente de correlación	-,426	,335	,395	,074	,052	,170	-,002
		Sig. (bilateral)	,034	,101	,051	,731	,809	,428	,993
		N	25	25	25	24	24	24	25

a. Grupo = oh-séptico

**GRUPO: SÉPTICOS NO ALCOHÓLICOS.****Correlaciones<sup>a</sup>**

			Hemoglobina	Leuco	Neutro	LinfoTot	LinfT4	LinfT8	Plaquet
Rho de Spearman	TNF	Coefficiente de correlación	-,147	-,157	,136	,131	,084	,198	-,355
		Sig. (bilateral)	,406	,376	,444	,469	,640	,270	,040
		N	34	34	34	33	33	33	34
IL-6	Coeficiente de correlación	Coefficiente de correlación	-,284	,193	,026	,100	,010	,104	-,154
		Sig. (bilateral)	,103	,274	,885	,580	,954	,566	,384
		N	34	34	34	33	33	33	34
PCR	Coeficiente de correlación	Coefficiente de correlación	-,078	-,005	-,106	-,063	,015	-,083	,198
		Sig. (bilateral)	,662	,977	,550	,727	,933	,645	,263
		N	34	34	34	33	33	33	34
Procalcitonina	Coeficiente de correlación	Coefficiente de correlación	-,139	,045	,118	,060	,060	,111	-,206
		Sig. (bilateral)	,434	,800	,508	,738	,738	,539	,241
		N	34	34	34	33	33	33	34
INF-G	Coeficiente de correlación	Coefficiente de correlación	,542	,035	,212	,094	,008	,114	,014
		Sig. (bilateral)	,001	,845	,229	,602	,966	,526	,938
		N	34	34	34	33	33	33	34
IL-10	Coeficiente de correlación	Coefficiente de correlación	-,002	-,027	,278	-,137	-,185	,006	-,426
		Sig. (bilateral)	,991	,881	,112	,448	,302	,975	,012
		N	34	34	34	33	33	33	34
IL-4	Coeficiente de correlación	Coefficiente de correlación	-,024	-,088	-,015	-,024	,043	-,145	-,003
		Sig. (bilateral)	,892	,621	,933	,894	,811	,420	,987
		N	34	34	34	33	33	33	34
IL-5	Coeficiente de correlación	Coefficiente de correlación	,380	,023	-,072	-,058	-,062	,087	,032
		Sig. (bilateral)	,027	,895	,686	,748	,730	,630	,857
		N	34	34	34	33	33	33	34
GCSF	Coeficiente de correlación	Coefficiente de correlación	-,426	-,170	,011	-,099	-,221	,049	-,318
		Sig. (bilateral)	,013	,344	,953	,589	,224	,788	,071
		N	33	33	33	32	32	32	33
VCAM-1	Coeficiente de correlación	Coefficiente de correlación	-,118	-,238	-,135	,196	,141	,283	-,528
		Sig. (bilateral)	,507	,175	,445	,273	,433	,111	,001
		N	34	34	34	33	33	33	34
ICAM-1	Coeficiente de correlación	Coefficiente de correlación	-,350	-,206	-,130	,282	,221	,319	-,257
		Sig. (bilateral)	,043	,242	,464	,112	,216	,071	,143
		N	34	34	34	33	33	33	34

a. Grupo = séptico-no-oh

**GRUPO: ALCOHÓLICOS INGRESADOS EN LA UHTD**

**Correlaciones<sup>a</sup>**

			Hemoglobina	Leuco	Neutro	LinfoTot	LinfT4	LinfT8	Plaquet
Rho de Spearman	TNF	Coefficiente de correlación	-,060	-,155	,235	-,268	-,314	-,360	-,216
		Sig. (bilateral)	,738	,381	,180	,125	,075	,040	,220
		N	34	34	34	34	33	33	34
IL-6	Coeficiente de correlación	Coefficiente de correlación	-,045	-,387	-,128	-,465	-,499	-,349	-,371
		Sig. (bilateral)	,800	,024	,469	,006	,003	,046	,031
		N	34	34	34	34	33	33	34
PCR	Coeficiente de correlación	Coefficiente de correlación	-,002	-,205	-,123	-,442	-,304	-,325	-,450
		Sig. (bilateral)	,993	,253	,494	,010	,091	,069	,009
		N	33	33	33	33	32	32	33
Procalcitonina	Coeficiente de correlación	Coefficiente de correlación	,003	-,428	-,325	-,450	-,377	-,458	-,437
		Sig. (bilateral)	,989	,012	,061	,008	,031	,007	,010
		N	34	34	34	34	33	33	34
INF-G	Coeficiente de correlación	Coefficiente de correlación	-,207	-,186	-,208	-,158	-,139	-,112	-,250
		Sig. (bilateral)	,239	,293	,239	,372	,441	,536	,154
		N	34	34	34	34	33	33	34
IL-10	Coeficiente de correlación	Coefficiente de correlación	,150	-,279	-,261	-,266	-,343	-,288	-,372
		Sig. (bilateral)	,396	,111	,137	,128	,051	,105	,030
		N	34	34	34	34	33	33	34
IL-4	Coeficiente de correlación	Coefficiente de correlación	-,060	-,123	-,123	-,093	-,250	,050	-,268
		Sig. (bilateral)	,736	,487	,488	,599	,160	,782	,126
		N	34	34	34	34	33	33	34
IL-5	Coeficiente de correlación	Coefficiente de correlación	-,098	,034	,201	-,097	-,064	-,055	,049
		Sig. (bilateral)	,582	,850	,254	,586	,721	,761	,783
		N	34	34	34	34	33	33	34
GCSF	Coeficiente de correlación	Coefficiente de correlación	,048	-,301	-,196	-,166	-,164	-,018	-,165
		Sig. (bilateral)	,787	,083	,266	,348	,362	,921	,351
		N	34	34	34	34	33	33	34
VCAM-1	Coeficiente de correlación	Coefficiente de correlación	-,397	,031	,000	-,091	-,005	-,310	,069
		Sig. (bilateral)	,020	,860	,998	,610	,976	,079	,700
		N	34	34	34	34	33	33	34
ICAM-1	Coeficiente de correlación	Coefficiente de correlación	,028	-,007	-,019	-,297	-,393	-,209	-,249
		Sig. (bilateral)	,874	,969	,915	,089	,024	,244	,156
		N	34	34	34	34	33	33	34

a. Grupo = UHTD

## GRUPO: CONTROLES

Correlaciones<sup>a</sup>

			Hemoglobina	Leuco	Neutro	LinfoTot	Plaquet
Rho de Spearman	TNF	Coeficiente de correlación	,122	,048	,074	,013	-,008
		Sig. (bilateral)	,544	,813	,713	,948	,967
		N	27	27	27	27	27
IL-6	Coeficiente de correlación	Coeficiente de correlación	,081	-,019	,121	-,255	,110
		Sig. (bilateral)	,694	,926	,557	,209	,593
		N	26	26	26	26	26
PCR	Coeficiente de correlación	Coeficiente de correlación	-,100	,076	-,074	,151	-,222
		Sig. (bilateral)	,618	,706	,713	,452	,266
		N	27	27	27	27	27
Procalcitonina	Coeficiente de correlación	Coeficiente de correlación	,310	-,090	,007	-,121	,035
		Sig. (bilateral)	,116	,655	,974	,548	,862
		N	27	27	27	27	27
INF-G	Coeficiente de correlación	Coeficiente de correlación	-,215	-,299	-,503	-,061	-,117
		Sig. (bilateral)	,281	,130	,008	,762	,561
		N	27	27	27	27	27
IL-10	Coeficiente de correlación	Coeficiente de correlación	.	.	.	.	.
		Sig. (bilateral)	.	.	.	.	.
		N	27	27	27	27	27
IL-4	Coeficiente de correlación	Coeficiente de correlación	,190	-,203	-,020	-,271	-,097
		Sig. (bilateral)	,342	,310	,921	,172	,630
		N	27	27	27	27	27
IL-5	Coeficiente de correlación	Coeficiente de correlación	-,186	,002	-,172	,373	-,288
		Sig. (bilateral)	,354	,993	,391	,056	,146
		N	27	27	27	27	27
GCSF	Coeficiente de correlación	Coeficiente de correlación	-,112	,116	-,027	,092	,127
		Sig. (bilateral)	,594	,581	,898	,663	,544
		N	25	25	25	25	25
VCAM-1	Coeficiente de correlación	Coeficiente de correlación	-,047	-,110	-,103	,197	-,394
		Sig. (bilateral)	,817	,583	,609	,324	,042
		N	27	27	27	27	27
ICAM-1	Coeficiente de correlación	Coeficiente de correlación	,486	-,222	,168	-,324	-,185
		Sig. (bilateral)	,010	,265	,402	,099	,355
		N	27	27	27	27	27

a. Grupo = CTRL

## DISCUSION

Los alcohólicos están predispuestos a padecer infecciones con mayor frecuencia y gravedad que los no bebedores. La más frecuente es la neumonía. Fernández Sola J et al (1995) estudian a 50 alcohólicos con neumonía de la comunidad y a 50 no alcohólicos. Encuentran en los alcohólicos una mayor afectación multilobar, mayor incidencia de derrame pleural y una mayor mortalidad en los que bebían más. Perlino CA et al (1985) refieren que la asociación alcoholismo, neumonía y leucopenia tiene una alta mortalidad. También en el alcohólico –boca séptica y alteraciones de conciencia- son más frecuentes la neumonía necrotizante, el absceso de pulmón (Gudiol F, 1990) y el empiema (Alfageme I, 1993). Además se ha referido una mayor incidencia de bacteriemia (Siboni A, 1989, Davis CC, 1991) y de endocarditis por neumococo (Aronin SI, 1998) que pueden complicarse con meningitis. Por otra parte, en relación con la marginalidad y la desnutrición se ha descrito una mayor frecuencia de tuberculosis (Friedman LN, 1996) e incluso, en indigentes, bacteriemia y endocarditis por *Bartonella Quintana* (Spach DH 1995). También son más frecuentes las infecciones de la herida quirúrgica (Rantala A, 1997).

Son muchas las razones que pueden justificar la mayor frecuencia y gravedad de las infecciones en los alcohólicos. Por una parte, el peculiar modo de vida que conduce a desnutrición. La pérdida de relaciones familiares y sociales son causa de alimentación irregular y desnutrición. El alcohol produce también hipotermia que facilita las infecciones. La exposición al frío y el frecuente uso de tabaco predisponen a las infecciones respiratorias. La higiene deficiente predispone a infecciones cutáneas. La intoxicación etílica aguda deprime los reflejos de la tos y de la deglución facilitando micro aspiraciones respiratorias que causan neumonía.

El consumo excesivo de alcohol también deprime la inmunidad en sus distintas formas. El acetaldehído inhibe *in vitro* la actividad bactericida de la lisozima (Brecher AS, 1995). Diversos estudios *in vitro* han demostrado una alteración de la función de los neutrófilos. La administración aguda de etanol inhibe la expresión de moléculas de

## Discusión

adhesión (integrinas) de los leucocitos neutrófilos: CD18 y CD11b/c (Nilsson E, 1991). Además disminuye la producción de leucocitos polimorfonucleares por la médula ósea, la médula es hipocelular con disminución de la granulopoyesis y leucopenia (Liu YK, 1980, Perlino CA, 1985). La administración aguda y crónica de etanol (en ratas) disminuye la capacidad para fagocitar de las células endoteliales de los sinusoides hepáticos. Deaciuc IV, 1993. Algunos de estos efectos podrían explicarse a través de un efecto inhibitorio del etanol sobre la producción de citocinas y otros mediadores de la inflamación.

Tras la administración de etanol al animal de experimentación, se ha descrito, una menor respuesta de citocinas frente a la infección, y una lesión tisular más intensa, así como un peor pronóstico. La administración de alcohol a ratas (tanto en el caso de las normales como en el de las alimentadas de forma crónica con etanol), media hora antes de la administración de LPS por vía intravenosa, suprime el esperado aumento del TNF- $\alpha$ . En cambio, en ratas alcohólicas crónicas que no reciben etanol antes del LPS, se produce el esperado aumento del TNF (Nelson S 1989, Zhang P 1999). La administración de etanol al ratón media hora antes de la administración intratraqueal de LPS de *E-coli* suprime la expresión (RNAm) de TNF- $\alpha$ , IL-1- $\beta$  e IL-6, mientras que aumenta la expresión de IL-10 (D'Souza NB, 2007). En nuestro estudio no se produce variación significativa de la concentración del TNF- $\alpha$  en los enfermos alcohólicos sépticos, si se comparan con los sépticos no alcohólicos. Podría argumentarse que en nuestros enfermos no hay administración aguda de alcohol inmediatamente antes de la determinación de las citocinas, ya que probablemente han dejado de beber o beben menos desde unos días antes, a partir del inicio del proceso séptico. Sin embargo, Omidvari K et al (1998) refieren que la estimulación *in vitro* con LPS de los macrófagos alveolares de alcohólicos crónicos ocasiona un menor aumento del TNF- $\alpha$  cuando se compara con controles sanos. Aquí tampoco hay administración aguda de etanol. Todavía más discordantes son los resultados de Lanzke N et al (2007), quienes refieren un aumento del TNF- $\alpha$  en la neumonía por *Klebsiella* del ratón ocho días después de pretratamiento con etanol.

La diferencia principal con todos estos trabajos es que en mayor o menor medida son todos experimentales; aunque traten sobre alcohólicos crónicos, el estudio de los

macrófagos y sus productos de secreción se hace *in vitro*, y tratan de averiguar el efecto directo e inmediato del alcohol sobre los mediadores de la inflamación. En cambio, nuestro estudio, más que tratar sobre el efecto del alcohol sobre los mediadores de la inflamación, trata de responder a las preguntas: ¿cómo están los mediadores de la inflamación en los enfermos alcohólicos que sufren una infección? y ¿nos ayuda esto a explicar porqué los alcohólicos tienen más infecciones graves? La pregunta es directa y afecta a un gran número de alcohólicos que sufren procesos sépticos. Para valorar la repercusión de estos procesos sépticos en alcohólicos, los comparamos con alcohólicos crónicos no infectados y con enfermos infectados no alcohólicos, además de con sujetos control sanos.

Para que puedan analizarse de forma adecuada las diferencias entre enfermos alcohólicos sépticos y sépticos no alcohólicos, es necesario que los dos grupos de enfermos sépticos sean similares y sólo difieran en el consumo crónico de alcohol. En realidad, los sépticos alcohólicos y no alcohólicos son distintos en algunos aspectos, como la edad, que tiende a ser superior en los enfermos sépticos no alcohólicos aunque sin alcanzar la significación estadística ( $p=0.057$ ), y el sexo, con mayor frecuencia de varones entre los alcohólicos sépticos. Por dicho motivo comparamos las concentraciones de los mediadores de la sepsis entre varones y mujeres sin encontrar diferencias significativas en ninguno de ellos, por lo que el mayor porcentaje de varones en el grupo de los alcohólicos sépticos no parece que pueda influir de forma importante en los resultados. En cambio, la gravedad de la sepsis fue similar y, tanto en los alcohólicos como en los que no lo eran, predominó como foco de sepsis el pulmonar. Todos los alcohólicos sépticos eran bebedores intensos durante largo tiempo con una mediana de 33 años. Sin embargo, todos ellos habían dejado de beber en el momento del ingreso en el hospital y, por tanto, más de doce horas antes de la determinación de citocinas. Como hemos comentado antes para el TNF- $\alpha$ , el tiempo transcurrido desde la última toma de alcohol puede ser de gran importancia en relación con el efecto amortiguador del alcohol sobre la secreción de citocinas. En modelos experimentales en animales el efecto depende del tiempo transcurrido entre la administración del alcohol y el lipopolisacárido. Frost RA et al (2005), observaron en músculo estriado de ratas que la administración de alcohol dos horas antes del lipopolisacárido suprimía el aumento del RNA mensajero de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, y antagonizaba el aumento de las concentraciones de IL-6. Al contrario, cuando el lipopolisacárido se administraba 24

## Discusión

horas después, se potenciaba el aumento de la IL-6. El ya no estar bajo el influjo directo del etanol puede ser la causa de que los valores de la mayor parte de las citocinas y otros mediadores de la inflamación sean similares en ambos grupos de enfermos sépticos, independientemente de que sean bebedores o no.

Ya hemos comentado que la mayor parte de los estudios sobre el tema han sido realizados en modelos de experimentación animal o mediante estimulación *in vitro* de muestras de enfermos. El único estudio en humanos con un planteamiento similar al nuestro, análisis de citocinas en enfermos alcohólicos infectados, es el realizado por Dossow V et al (2004) quienes refieren en alcohólicos crónicos (bebedores de más de 80 g/día) con shock séptico, debido a neumonía o peritonitis, una disminución del TNF $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  e IL-8, y un aumento de la PCR al comienzo del shock, cuando se comparan con bebedores de menos de 25 g/día. No encontraron diferencias respecto a las citocinas anti-inflamatorias tales como la IL-10 y los receptores solubles tipo I y II del TNF. Estos resultados no concuerdan con los nuestros, que encontramos concentraciones de TNF- $\alpha$  y de IL-6 similares en ambos grupos de pacientes sépticos. Nuestro estudio incluye pacientes con sepsis no complicada y también enfermos con sepsis grave y shock séptico, y por tanto con una gravedad global inferior a la de Dossow V, cuyos enfermos son todos de cuidados intensivos. En nuestro estudio, los alcohólicos sépticos muestran un aumento tanto de las citocinas pro-inflamatorias como de las anti-inflamatorias en comparación con los controles sanos y los alcohólicos de la UHTD, pero similar al de los enfermos sépticos no alcohólicos con similar gravedad de la sepsis. Sin embargo, en el caso de la PCR y del G-CSF encontramos una respuesta disminuida en los alcohólicos, lo que podría tener relación con la mayor predisposición y gravedad de las infecciones de los alcohólicos.

El G-CSF desempeña un papel fundamental en la defensa del organismo frente a la infección. No hemos encontrado ningún estudio en humanos que analice el efecto del alcohol sobre el G-CSF y sólo uno con animales de experimentación. En ratas, la administración de alcohol treinta minutos antes de la de *E coli* intravenoso suprime el aumento habitual del G-CSF y empeora el pronóstico (Bagby GJ 1998). Nuestros resultados muestran una disminución significativa del G-CSF en los sujetos sépticos alcohólicos en comparación con los sépticos no alcohólicos, si bien está aumentado cuando se compara con ambos grupos de pacientes no infectados (controles sanos y



alcohólicos ingresados para deshabituación programada). Se ha descrito que los alcohólicos tienen frecuentemente leucopenia frente a la infección (Liu YK, 1980, Perlino CA, 1985) que podría explicarse en relación con valores disminuidos del G-CSF. Sin embargo, la leucopenia fue infrecuente en nuestro estudio: sólo un caso en cada grupo de enfermos sépticos y ninguno en el grupo de pacientes ingresados para deshabituación programada. Por otra parte, tampoco encontramos diferencias en el número de granulocitos entre sépticos alcohólicos y no alcohólicos, ni tampoco correlación alguna entre el número de granulocitos y las concentraciones de G-CSF en ninguno de los grupos de pacientes. No obstante, el G-CSF además de estimular la producción de leucocitos puede aumentar su actividad. En este sentido, se ha utilizado para mejorar la respuesta del huésped en ratas en el caso de intoxicación etílica aguda (Lang CH, 1993, Zhang P 1999), lo que resalta su importancia como mecanismo defensivo. Puesto que el G-CSF se produce en respuesta al TNF- $\alpha$ , hemos comparado la relación entre ambos mediadores encontrando que ambos grupos de enfermos sépticos tenían una pendiente similar, pero con valores inferiores de G-CSF para cada valor de TNF- $\alpha$ . De modo que en los alcohólicos el TNF- $\alpha$  es menos eficaz para producir G-CSF, o dicho de otro modo, es necesario más TNF para producir la misma cantidad de G-CSF. No hay ningún trabajo en humanos que haya estudiado las concentraciones de G-CSF en el suero de alcohólicos infectados y sólo uno en ratas, por lo que es necesario que estos resultados sean confirmados.

La PCR es la proteína más característica de la reacción de fase aguda. Se sintetiza en el hígado en respuesta a las citocinas proinflamatorias, especialmente la IL-6. La PCR se une a moléculas fosfatidil colina de células dañadas o de las bacterias y actúa así como opsonina, facilita la fagocitosis y activa además el complemento. La menor producción de PCR ante una infección podría en teoría aminorar la capacidad defensiva. Sin embargo, todos los trabajos se centran en el valor de la PCR como marcador de procesos inflamatorios, infecciosos o no, como la polimialgia reumática o la arterioesclerosis; no hemos encontrado estudios sobre una posible relación entre déficit de PCR y susceptibilidad ante la infección. Se han utilizado diversos abordajes para disminuir la PCR como ácido acetil-salicílico o *puerarin* (una isoflavona), en el tratamiento de la cardiopatía isquémica (Yang X, 2010) sin que en ninguno de ellos se haya referido una predisposición a las infecciones como consecuencia de la inhibición de la PCR. De todas formas, cabe la posibilidad de que la disminución de la PCR encontrada en los

## Discusión

alcohólicos sépticos, en comparación con los sépticos no alcohólicos, pueda estar en relación con la mayor predisposición a las infecciones de los alcohólicos. Dossow V et al (2004), en su estudio en pacientes alcohólicos con shock séptico en cuidados intensivos, refieren un aumento de la PCR en comparación con los bebedores de menos de 25 g/día. Por consiguiente, son necesarios más estudios para aclarar estos resultados.

Un aumento de citocinas antiinflamatorias (la IL-10 ha sido la más estudiada) puede inhibir la respuesta inflamatoria y ocasionar inmunosupresión, empeorando el pronóstico. En un modelo en el ratón de neumonía por *Klebsiella* post cirugía, el pretratamiento durante ocho días con alcohol aumentó las concentraciones de IL-10, de IL-6 y la mortalidad (Spies CD 2008). En este mismo sentido, el cociente entre citocinas pro- y anti-inflamatorias ha sido utilizado para valorar el pronóstico de los enfermos sépticos (Gogos CA, 2000; Rodríguez Gaspar M, 2001). Sander M et al (2002) refieren, en alcohólicos, una relación entre la disminución del cociente IL-6/IL-10, previa a la cirugía, y la aparición de complicaciones sépticas postquirúrgicas. En nuestro estudio los cocientes IL-6/IL-10 y TNF/IL-10 estaban elevados en los sépticos, alcohólicos o no, respecto a los ingresados para deshabituación programada y a los controles. Estos resultados van en contra de la hipótesis de la inmunosupresión, ya que predomina la respuesta pro-inflamatoria respecto a la anti-inflamatoria. Además, la pendiente de la relación entre IL-10 y TNF- $\alpha$  era similar en ambos grupos de sépticos, alcohólicos o no, y lo mismo ocurre cuando comparamos a los ingresados para deshabituación programada con los controles. Nuestro estudio, por tanto, no apoya un efecto inmunosupresor del alcohol debido al aumento desproporcionado de las citocinas antiinflamatorias respecto a las pro-inflamatorias.

Dejando aparte a las citocinas y otros mediadores de la inflamación, sí que hemos encontrado una disminución de los linfocitos totales y de la fracción C4 del complemento en los alcohólicos de la UHTD en comparación con los controles, lo que habla a favor de una cierta deficiencia inmune en los alcohólicos.

Los alcohólicos que ingresan para deshabituación programada, y que no están infectados, tienen un aumento significativo de algunos mediadores de la inflamación como IL-6, IFN $\gamma$ , IL-4, IL-10 e ICAM-1 en comparación con los controles sanos. El aumento es muy ligero si se compara con cualquiera de los grupos de enfermos sépticos,

alcohólicos o no; más aún, sigue habiendo diferencias muy significativas entre los enfermos de la UHTD y los sépticos. La sepsis por tanto aumenta mucho más las concentraciones de los mediadores de la inflamación, que la lesión hepática o de otros tejidos, producida por el alcohol. En los enfermos ingresados para deshabituación los mediadores de la inflamación correlacionan estrechamente con los marcadores de consumo excesivo de alcohol como el VCM o con los de daño hepático como ASAT, ALAT, GGT, fosfatasa alcalina y bilirrubina. Además, en los alcohólicos con transaminasas normales los mediadores de la inflamación no se encuentran por lo general elevados, tan sólo la IL-4 y el ICAM-1. En este sentido se ha referido que el ICAM-1 aumenta tanto en el alcoholismo crónico (Sacanella E, 2002) como en sujetos aparentemente sanos con consumo moderado de alcohol (Rohde LE, 1999).

Se ha interpretado, por tanto, que el aumento de las citocinas y otros mediadores en enfermos con alcoholismo crónico, no infectados, está en relación con el daño hepático en forma de hepatitis aguda alcohólica más o menos sintomática (Urbaschek R, 2001, Nicolau C, 2004, Laso FJ, 2007). Esta forma de inflamación de baja intensidad debe ser considerada similar a la que ocurre en la arterioesclerosis y en otras enfermedades inflamatorias no infecciosas.

Las inmunoglobulinas aumentan con frecuencia en la hepatopatía alcohólica, lo que es debido al estímulo antigénico continuado por el paso de microorganismos (enterobacterias y especialmente *E coli*) a través de la barrera hematoentérica: traslocación bacteriana por la hipertensión portal, o por efecto directo del etanol. La inmunoglobulina más característica de esta situación es la IgA, pero también se ha descrito un aumento de la IgE en alcohólicos (Iturriaga H, 1977; González-Quintela A, 1999; Dominguez-Santalla MJ 2001; Vidal C, 2002). Dominguez-Santalla MJ et al (2001) refieren un aumento de las concentraciones de IgE en los alcohólicos pero sin encontrar relación con un posible estado atópico. El desplazamiento de la respuesta inmune desde el tipo TH1 hacia el TH2, con aumento de algunas citocinas antiinflamatorias como la IL-4, puede ayudar a entender el aumento de la IgE. Sin embargo, en nuestro estudio la IgE no tiene relación con la IL-4, la IL-5 o la IL-10.

La IL-5 es una citocina derivada de los linfocitos T que está relacionada con las enfermedades atópicas. La IL-5 controla de forma específica la producción, localización

## *Discusión*

y activación de los eosinófilos. Por ese motivo y estando aumentada la IgE es sorprendente que encontremos con una disminución de la IL-5 en ambos grupos de alcohólicos. Además, la IL-5 no guarda relación con la IgE ni con la cifra de eosinófilos. Más aún, en el grupo de alcohólicos ingresados para deshabituación programada encontramos una relación marginal ( $p=0.049$ ) entre la IL-5 y el recuento de eosinófilos, pero negativa: a más IL-5, menos eosinófilos. La IL-5 ha sido estudiada ocasionalmente en alcohólicos crónicos sin infección, sin que se hayan encontrado diferencias con los sujetos sanos (González Quintela A, 1999, Song C, 1999), por lo que la disminución de la IL-5 en los alcohólicos, con y sin sepsis, encontrada por nosotros, necesita confirmación. Por otra parte, no está claro cuál podría ser el significado de la disminución de la IL-5 en los alcohólicos.

- 1) Los enfermos alcohólicos con sepsis presentan aumento de las citocinas proinflamatorias TNF alfa, IL-6 e IFN gamma, de la PCT, de las citocinas antiinflamatorias IL-10 e IL-4, y de las moléculas de adhesión VCAM-1 e ICAM-1 respecto a sujetos control sanos, y a pacientes alcohólicos ingresados para deshabitación programada (excepto en este último caso de IL-4 e ICAM-1). Este aumento es similar al que experimentan los enfermos con sepsis no bebedores.
- 2) En cambio, en los enfermos alcohólicos con sepsis, aunque también presentan aumento del G-CSF en comparación con los controles sanos y con los alcohólicos ingresados para deshabitación, el G-CSF aumenta menos de forma significativa cuando se comparan con los enfermos con sepsis no bebedores. Lo mismo ocurre con la PCR. El menor aumento de PCR y G-CSF podría relacionarse con la mayor frecuencia y gravedad de las infecciones en los alcohólicos. Sin embargo, no encontramos relación entre el G-CSF y el número de neutrófilos, lo que no descarta una posible influencia del G-CSF sobre la capacidad funcional de los mismos.
- 3) No encontramos un desequilibrio entre citocinas pro y antiinflamatorias que sugiera una inmunosupresión, por aumento de éstas últimas, en los enfermos alcohólicos sépticos.
- 4) Los enfermos alcohólicos ingresados para desintoxicación programada presentan aumento de citocinas proinflamatorias IL-6 e IFN gamma, antiinflamatorias IL-10 e IL-4 y moléculas de adhesión ICAM-1. Este aumento es muy ligero si se compara con el ejercido por la sepsis y se relaciona con el daño hepático por el alcohol, por lo que puede considerarse como expresión de la actividad inflamatoria en la hepatopatía alcohólica.

## *Conclusiones*

- 5) El factor que más influye en el aumento de los mediadores de la inflamación antes comentados es la sepsis y no el alcohol. En cambio, el factor que más influye sobre la IL-5 es el alcohol que produce disminución de dicha citocina en ambos grupos de alcohólicos estén o no infectados.
  
- 6) Los alcohólicos presentan aumento de la IgA y de la IgE. El aumento de la IgE no se relaciona con el recuento de eosinófilos ni con variaciones de la IL-4 o de la IL-5. Tampoco la IL-5 se relaciona con la cifra de eosinófilos.

Abbas AK, Murphy KM, Sher A.

Functional diversity of helper T lymphocytes.

Nature. 1996 ;383:787-93.

Adachi, Y, Bradford, BU, Gao, W, Bojes, HK, Thurman RG.

Inactivation of Kupffer cells prevents early alcohol-induced liver injury.

Hepatology. 1994 ;20:453-60.

Adams DH. B

Leucocyte adhesion molecules and alcoholic liver disease.

Alcohol Alcohol. 1994 ;29:249-60.

Adams DH, Burra P, Hubscher SG, Elias E, Newman W.

Endothelial activation and circulating vascular adhesion molecules in alcoholic liver disease.

Hepatology. 1994 ;19:588-94.

Alfageme I, Muñoz F, Peña N, Umbría S.

Empyema of the thorax in adults. Etiology, microbiologic findings, and management.

Chest. 1993 ;103:839-43

Almirall J, Bolívar I, Serra-Prat M, Roig J, Hospital I, Carandell E, Agustí M, Ayuso P, Estela A, Torres A.

New evidence of risk factor for community-acquired pneumonia: a population based study.

Eur Respir J. 2008 ;31:1274-84.

Arbabi S, Garcia I, Bauer GJ, Maier RV. Alcohol (ethanol) inhibits IL-8 and TNF: role of the p38 pathway.

J Immunol. 1999 ;162:7441-5.

Aronin SI, Mukherjee SK, West JC, Cooney EL.

Review of pneumococcal endocarditis in adults in the penicillin era.

## *Bibliografía*

Clin Infect Dis. 1998 ;26:165-71.

Badía E, Sacanella E, Fernández-Solá J, Nicolás JM, Antúnez E, Rotilio D, de Gaetano G, Urbano-Márquez A, Estruch R.

Decreased tumor necrosis factor-induced adhesion of human monocytes to endothelial cells after moderate alcohol consumption.

Am J Clin Nutr. 2004 ;80:225-30.

Bagby GJ, Zhang P, Stolz DA, Nelson S.

Suppression of the granulocyte colony-stimulating factor response to *Escherichia coli* challenge by alcohol intoxication.

Alcohol Clin Exp Res. 1998;22:1740-5.

Baik I, Curhan GC, Rimm EB, Bendich A, Willett WC, Fawzi WW.  
A prospective study of age and lifestyle factors in relation to community-acquired pneumonia in US men and women.

Arch Intern Med. 2000 ;160:3082-8.

Baldini M, Lohman IC, Halonen M, Erickson RP, Holt PG, Martinez FD.

A Polymorphism\* in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E.

Am J Respir Cell Mol Biol. 1999 ;20:976-83.

Batey R, Cao Q, Madsen G, Pang G, Russell A, Clancy R.

Disminución del factor de necrosis tumoral alfa e interleucina-producción 1alfa intrahepática de células mononucleares en el consumo crónico de etanol y regulación al alza por la endotoxina.

Alcohol Clin Exp Res. 1998 ;22:150-6.

Beaugé F, Gallay J, Stibler H, Borg S.

Alcohol abuse increases the lipid structural order in human erythrocyte membranes. A steady-state and time-resolved anisotropy study.

Biochem Pharmacol. 1988 ;37:3823-8.



Bevilacqua MP, Nelson RM.

Endothelial-leukocyte adhesion molecules in inflammation and metastasis.

Thromb Haemost. 1993;70:152-4.

Bhatnagar R, Schirmer R, Ernst M, Decker K.

Superoxide release by zymosan-stimulated rat Kupffer cells in vitro.

Eur J Biochem. 1981;119:171-5.

Boé DM, Nelson S, Zhang P, Bagby GJ.

Acute ethanol intoxication suppresses lung chemokine production following infection with *Streptococcus pneumoniae*.

J Infect Dis. 2001;184:1134-42.

Boé DM, Nelson S, Zhang P, Quinton L, Bagby GJ.

Alcohol-induced suppression of lung chemokine production and the host defense response to *Streptococcus pneumoniae*.

Alcohol Clin Exp Res. 2003 ;27:1838-45.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ; ACCP/SCCM Consensus Conference Committee.

Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine.

Chest. 1992 ;101:1644-55.

Brecher AS, Riley C, Basista MH.

Acetaldehyde-modified lysozyme function: its potential implication in the promotion of infection in alcoholics.

Alcohol. 1995 ;12:169-72.

Cardarelli PM, Blumenstock FA, McKeown-Longo PJ, Saba TM, Mazurkiewicz JE, Dias JA.

High-affinity binding of fibronectin to cultured Kupffer cells.

J Leukoc Biol. 1990;48:426-37.

## *Bibliografia*

Chedid A, Mendenhall CL, and the Veterans Administration Cooperative Study.  
Cell-mediated immune damage in alcoholic liver disease.  
*Hepatology*.1991;14:165.

Cleveland MG, Gorham JD, Murphy TL, Tuomanen E, Murphy KM.  
Lipoteichoic acid preparations of gram-positive bacteria induce interleukin-12 through a CD14-dependent pathway.  
*Infect Immun*. 1996 ;64:1906-12.

Coffman RL, Lebman DA, Shrader B.  
Transforming growth factor beta specifically enhances IgA production by lipopolysaccharide-stimulated murine B lymphocytes.  
*J Exp Med*. 1989 ;170:1039-44.

Cook RT, Garvey MJ, Booth BM, Goeken JA, Stewart B, Noel M.  
Activated CD-8 cells and HLA DR expression in alcoholics without overt liver disease.  
*J Clin Immunol*. 1991 Sep;11:246-53.

Davis CC, Mellencamp MA, Preheim LC.  
A model of pneumococcal pneumonia in chronically intoxicated rats.  
*J Infect Dis*. 1991 ;163:799-805.

De Roux A, Cavalcanti M, Marcos MA, Garcia E, Ewig S, Mensa J, Torres.  
Impact of alcohol abuse in the etiology and severity of community-acquired pneumonia.  
*Chest*. 2006 ;129:1219-25.

Deaciuc IV, McDonough KH, Bagby GJ, Spitzer JJ.  
Alcohol consumption in rats potentiates the deleterious effect of gram-negative sepsis on hepatic hyaluronan uptake.  
*Alcohol Clin Exp Res*. 1993 ;17:1002-8.

Decker, K.  
Biologically active products of stimulated liver macrophages (Kupffer cells).  
*Eur J Biochem*. 1990;192:245-61.

Devriere J, Content J, Denys C, Vandenbussche P, LeMoine O, Schandene L, Vaerman JP, Dupont E.

Immunoglobulin A and interleukin-6 form a positive secretory feedback loop: a study of normal subjects and alcoholics cirrhotics.

Gastroenterology. 1992;103:1296–301.

Domínguez-Santalla MJ, Vidal C, Viñuela J, Pérez LF, González-Quintela A.

Increased serum IgE in alcoholics: relationship with Th1/Th2 cytokine production by stimulated blood mononuclear cells.

Alcohol Clin Exp Res. 2001 ;25:1198-205.

Douds AC, Lim AG, Jazrawi RP, Finlayson C, Maxwell JD.

Serum intercellular adhesion molecule-1 in alcoholic liver disease and its relationship with histological disease severity.

J Hepatol. 1997 ;26:280-6.

D'Souza El-Guindy NB, de Villiers WJ, Doherty DE.

Acute alcohol intake impairs lung inflammation by changing pro- and anti-inflammatory mediator balance.

Alcohol. 2007 ;41:335-45.

Dufour MC.

What is moderate drinking? Defining “drinks” and drinking levels.

Alcohol Res Health. 1999;23: 5-14.

Essery G, Feldmann M, Lamb JR.

Interleukin-2 can prevent and reverse antigen-induced unresponsiveness in cloned human T lymphocytes.

Immunology. 1988 ;64:413-7.

Felver ME, Mezey E, McGuire M, Mitchell MC, Herlong HF, Veech GA, Veech RL.

Plasma tumor necrosis factor alpha predicts decreased long-term survival in severe alcoholic hepatitis.

## *Bibliografia*

Alcohol Clin Exp Res. 1990 ;14:255-9.

Fernandez-Sola J,Junque A,Estruch R,Monforte R,Torres A,Urbano-Marquez A.  
High alcohol intake as a risk and prognostic factor for community-acquired pneumonia.  
Arch Intern Med.1995 ;155:1649-54.

Freixa F.

Current approach to alcoholism.

Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines. 1977 ; 5: 61-4.

Friedman LN, Williams MT, Singh TP, Frieden TR.

Tuberculosis, AIDS, and death among substance abusers on welfare in New York City.

N Engl J Med. 1996;334:828-33

Frost RA, Nystrom G, Burrows PV, Lang CH.

Temporal differences in the ability of ethanol to modulate endotoxin-induced increases  
in inflammatory cytokines in muscle under in vivo conditions.

Alcohol Clin Exp Res. 2005 ;29:1247-56.

Fox Es,Thomas P, Broitman SA.

Hepatic mechanisms for clearance and detoxification of bacterial endotoxins.

J Nutr Biochem.1990 ;1:620-8.

García Ruiz PJ, Canora Lebrato J, Diez Ruiz A, Fuchs D, Wachter H.

Soluble Interleukin-2 and tumor necrosis factor receptor in liver cirrhosis.Relationship  
with clinical severity and prognosis.

Med Clin 2004;122: 441-3.

Gearing AJH, Newman W.

Circulating adhesion molecules in disease.

Immunology Today. 1993;14:506-12.

Ghaisas NK, Shahi C, Foley B, Goggings M, Crean P, Kelly A, Kellecher D, Walsh, M. Elevated levels of circulating soluble adhesion molecules in peripheral blood of patients with unstable angina.

American Journal of Cardiology 1997 ;80:617-9.

Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A.

Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options.

J Infect Dis. 2000;181:176-80

González-Quintela A, Vidal C, Gude F, Tomé S, Lojo S, Lorenzo MJ, Becerra EP, Martínez-Vazquez JM, Barrio E.

Increased serum IgE in alcohol abusers.

Clin Exp Allergy. 1995 ;25:756-64.

González-Quintela A, Vidal C, Lojo S, Pérez LF, Otero-Antón E, Gude F, Barrio E.

Serum cytokines and increased total serum IgE in alcoholics.

Ann Allergy Asthma Immunol. 1999 ;83:61-7.

Gonzalez-Quintela A, Dominguez-Santalla MJ, Pérez LF, Vidal C, Lojo S., Barrio E.

Influence of acute alcohol intake and alcohol withdrawal on circulating levels of IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12.

Cytokine. 2000;12:1437-40.

Greenberger MJ, Strieter RM, Kunkel SL, Danforth JM, Laichalk LL, McGillicuddy DC, Standiford TJ.

Neutralization of macrophage inflammatory protein-2 attenuates neutrophil recruitment and bacterial clearance in murine *Klebsiella pneumoniae*.

J Infect Dis. 1996 ;173:159-65.

Grohmann U, Bianchi R, Ayroldi E, Belladonna ML, Surace D, Fioretti MC, Puccetti P.

A tumor-associated and self antigen peptide presented by dendritic cells may induce T cell anergy in vivo, but IL-12 can prevent or revert the anergic state.

## *Bibliografia*

J Immunol. 1997 ;158:3593-602.

Gudiol F, Manresa F, Pallares R, Dorca J, Rufi G, Boada J, Ariza X, Casanova A, Viladrich PF.

Clindamycin vs penicillin for anaerobic lung infections. High rate of penicillin failures associated with penicillin-resistant *Bacteroides melaninogenicus*.

Arch Intern Med. 1990;150:2525-9

Guo Z, Kavanagh E, Zang Y, Dolan SM, Kriynovich SJ.

Burn injury promotes antigen-driven Th2-type response in vivo.

J Immunol 2003;17:3983-90.

Gurung P, Young BM, Coleman RA, Wiechert S, Turner LE, Ray NB, Waldschmidt TJ, Legge KL, Cook RT.

Chronic ethanol induces inhibition of Antigen-specific CD8 + but not CD4 + immunodominant T cell responses following *Listeria monocytogenes* inoculation.

J. Leukoc Biol. 2009 ; 85:34-43

Hällgren R, Lundin L.

Increased total serum IgE in alcoholics.

Acta Med Scand. 1983;213:99-103.

Heinzel FP, Rerko RM, Ling P, Hakimi J, Schoenhaut DS.

Interleukin 12 is produced in vivo during endotoxemia and stimulates synthesis of gamma interferon.

Infect Immun. 1994 ;62:4244-9.

Hill DB, Marsano L, Cohen D, Allen J, Shedlofsky S, McClain CJ.

Increased plasma interleukin-6 concentrations in alcoholic hepatitis.

J Lab Clin Med. 1992 ;119:547-52.

Hill DB, Marsano LS, McClain CJ.

Increased plasma interleukin-8 concentrations in alcoholic hepatitis.

Hepatology. 1993;18:576-80.

Hoerner M, Behrens UJ, Worner T, Lieber CS.

Humoral immune response to acetaldehyde adducts in alcoholic patients.

Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1986 ;54:3-12.

Huang YS, Chan, CY, Wu JC, Pai CH, Chao Y, Lee SD.

Serum levels of interleukin-8 in alcoholic liver disease: relationship with disease stage, biochemical parameters and survival.

J Hepatol. 1996 ;24:377-84.

Hwang S, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM, Boerwinkle E.

Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM, e-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC).

Circulation. 1997 ;96:4219-25

Iimuro Y, Gallucci RM, Luster MI, Kono H, Thurman RG.

Antibodies to tumor necrosis factor alpha attenuate hepatic necrosis and inflammation caused by chronic exposure to ethanol in the rat.

Hepatology. 1997 ;26:1530-7.

Ishii K, Furudera S, Kumashiro R, Seo J, Koga Y, Sata M, Tanikawa K.

Role of serum interleukin-8 and intercellular adhesion molecule-1 in the severity of alcoholic hepatitis.

Alcohol Alcohol Suppl. 1994;29:81-5.

Ito N, Nakamura H, Tanaka Y, Ohgi S.

Lung carcinoma: analysis of T helper type 1 and 2 cells and T cytotoxic type 1 and 2 cells by intracellular cytokine detection with flow cytometry.

Cancer. 1999 ;85:2359-67.

Iturriaga H, Pereda T, Estévez A, Ugarte G.

Serum immunoglobulin A changes in alcoholic patients.

Ann Clin Res. 1977 ;9:39-43

## *Bibliografia*

Izumi N, Sakai Y, Koyama W, Hasumura Y.

Clinical significance of serum antibodies against alcohol-altered hepatocyte membrane in alcoholic liver disease.

Alcohol Clin Exp Res. 1989 ;13:762-5.

Jellinek EM.

Phases of alcohol addiction.

Q J Stud Alcohol. 1952;13: 673-84.

Jellinek EM.

Aspects of chronic alcoholism.

Dia Med 1953; 25: 861-7.

Jerrells TR.

Role of activated CD8+ T cells in the initiation and continuation of hepatic damage.

Alcohol 2002 ;27:47-52.

Kaplan DR

A novel mechanism of immunosuppression mediated by ethanol.

Cell Immunol 1998;102:1-9.

Kono H, Uesugi T, Froh M, Rusyn I, Bradford BU, Thurman RG.

ICAM-1 is involved in the mechanism of alcohol-induced liver injury: studies with knockout mice.

Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2001;280:1289-95.

Kupffer, K.

Ueber Sternzellen der Leber. Briefliche Mitteilung an Profesor Waldeyer.

Arch Mikr Anat. 1876;12:353-8.

Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, Whitney CG; Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network.

The influence of chronic illnesses on the incidence of Invasive Pneumococcal disease in



adults.

*J Infect Dis.* 2005 ;192:377-86.

Lang CH, Molina PE, Nanji N, Abumrad.

Granulocyte Colony-stimulating Factor Prevents Ethanol-Induced Impairment in Host Defense in Septic Rats.

*Alcohol Clin Exp Res.* 1993 ;17:1268-74.

Lanzke N, Kleinwächter R, Kerschischnik S, Sargsyan L, Groneberg DA, Kamradt T, Liesenfeld O, Krenn V, Sander M, Spies C.

Differential effects of ethanol on IFN-gamma- and TNF-alpha-producing splenic T lymphocytes in a murine model of gram-negative pneumonia.

*Addict Biol.* 2007 ;12:59-68.

Lapa e Silva JR, Possebon da Silva MD, Lefort J, Vargaftig BB.

Endotoxins, asthma, and allergic immune responses.

*Toxicology.* 2000 ;152:31-5.

Laso FJ, Madruga JI, López A, Ciudad J, Alvarez-Mon M, San Miguel J, Orfao A.

Distribution of peripheral blood lymphoid subsets in alcoholic liver cirrhosis: influence of ethanol intake.

*Alcohol Clin Exp Res.* 1996 ;20:1564-8.

Laso FJ, Madruga JI, López A, Ciudad J, Alvarez-Mon M, San Miguel J, Orfao A.

Abnormalities of peripheral blood T lymphocytes and natural killer cells in alcoholic hepatitis persist after a 3-month withdrawal period.

*Alcohol Clin Exp Res.* 1997 ;21:672-6.

Laso FJ, Iglesias MC, Lopez A, Ciudad J, San Miguel JF, Orfao A.

Increased interleukin-12 serum levels in chronic alcoholism.

*J Hepatol.* 1998 ;28: 771-7.

Laso FJ, Iglesias-Osma C, Ciudad J, López A, Pastor I, Orfao A.

Chronic alcoholism is associated with an imbalanced production of Th-1/Th-2 cytokines

## *Bibliografia*

by peripheral blood T cells.

Alcohol Clin Exp Res. 1999 ;23:1306-11.

Laso FJ, Vaquero JM, Almeida J, Marcos M, Orfao A.

Production of inflammatory cytokines by peripheral blood monocytes in chronic alcoholism: relationship with ethanol intake and liver disease.

Cytometry B Clin Cytom. 2007 ;72:408-15

Latvala J, Parkkila S, Melkko J, Niemelä O.

Acetaldehyde adducts in blood and bone marrow of patients with ethanol-induced erythrocyte abnormalities.

Mol Med. 2001 ;7:401-5.

Lelbach WK.

Cirrhosis in the alcoholic and its relation to the volume of alcohol abuse.

Ann N Y Acad Sci. 1975; 252:85-105.

Levine RF, Spivak JL, Meagher RC, Sieber F.

Effect of ethanol on thrombopoiesis.

Br J Haematol. 1986 ;62:345-54.

Liu YK.

Effects of alcohol on granulocytes and lymphocytes.

Semin Hematol. 1980 ;17:130-6.

Mac Gregor RR.

Alcohol and immune defense.

JAMA 1986;256:1474-9.

Macatonia SE, Hsieh CS, Murphy KM, O'Garra A.

Dendritic cells and macrophages are required for Th1 development of CD4<sup>+</sup> T cells from alpha beta TCR transgenic mice: IL-12 substitution for macrophages to stimulate IFN-gamma production is IFN-gamma-dependent.

Int Immunol. 1993 ;5:1119-28.

Macatonia SE, Hosken NA, Litton M, Vieira P, Hsieh CS, Culpepper JA, Wysocka M, Trinchieri G, Murphy KM, O'Garra A.

Dendritic cells produce IL-12 and direct the development of Th1 cells from naive CD4+ T cells.

J Immunol. 1995 ;154:5071-9.

Mandler R, Finkelman FD, Levine AD, Snapper CM.

IL-4 induction of IgE class switching by lipopolysaccharide-activated murine B cells occurs predominantly through sequential switching.

J Immunol. 1993 ;150:407-18

Mandrekar P, Catalano D, Dolganiuc A, Kodys K, Szabo G.

Inhibition of myeloid dendritic cell accessory cell function and induction of T cell anergy by alcohol correlates with decreased IL-12 production.

J Immunol. 2004 ;173:3398-407.

Matsuoka M, Tsukamoto H.

Stimulation of hepatic lipocyte collagen production by Kupffer cell-derived transforming growth factor beta: implication for a pathogenetic role in alcoholic liver fibrogenesis.

Hepatology. 1990 ;11:599-605.

McClain C, Hill D, Schmidt J, Diehl AM.

Cytokines and alcoholic liver disease.

Semin Liver Dis 1993;13:170–82.

McClain CJ, Barve S, Deaciuc I, Kugelmas M, Hill D.

Cytokines in alcoholic liver disease.

Semin Liver Dis. 1999 ;19:205-19.

Meagher RC, Sieber F, Spivak JL.

Suppression of hematopoietic-progenitor-cell proliferation by ethanol and acetaldehyde.

N Engl J Med. 1982 ;307:845-9.

## *Bibliografia*

Mili F, Flanders WD, Boring JR, Annest JL, DeStefano F.

The associations of alcohol drinking and drinking cessation to measures of the immune system in middle-aged men.

Alcohol Clin Exp Res. 1992 ;16:688-94.

Morse RM, Flavin DK.

The joint Committee of the National Council on Alcoholism and Drug Dependence and the American Society of Addiction Medicine to Study the Definition and Criteria for the Diagnosis of Alcoholism.

JAMA 1992; 268:1012-4.

Moushmoush B, Abi-Mansour P.

Alcohol and heart. The long-term effects of alcohol and the cardiovascular system.

Arch Intern Med. 1991 ;151:36-42.

Murphy KM, Ouyang W, Farrar JD, Yang J, Ranganath S, Asnagli H, Afkarian M, Murphy TL.

Signaling and transcription in T helper development.

Annu Rev Immunol. 2000;18:451-94

Nanji AA, Griniuviene B, Yacoub LK, Fogt F, Tahan SR.

Intercellular adhesion molecule-1 expression in experimental alcoholic liver disease: relationship to endotoxemia and TNF alpha messenger RNA.

Exp Mol Pathol. 1995 ;62:42-51.

Nelson S, Bagby GJ, Bainton BG, Summer WR.

The effects of acute and chronic alcoholism on tumor necrosis factor and the inflammatory response.

J Infect Dis. 1989 ;160:422-9.

Nicolaou C, Chatzipanagiotou S, Tzivos D, Tzavellas EO, Boufidou F, Liappas IA.

Serum cytokine concentrations in alcohol-dependent individuals without liver disease.

Alcohol. 2004 ;32:243-7.

Nilsson E, Lindström P, Patarroyo M, Ringertz B, Lerner R, Rincon J, Palmblad J.  
Ethanol impairs certain aspects of neutrophil adhesion in vitro: comparisons with inhibition of expression of the CD18 antigen.

J Infect Dis. 1991 ;163:591-7.

O'Brien JM Jr, Lu B, Ali NA, Martin GS, Aberegg SK, Marsh CB, Lemeshow S, Douglas IS.

Alcohol dependence is independently associated with sepsis, septic shock, and hospital mortality among adult intensive care unit patients.

Crit Care Med 2007; 35:345-50.

O'Connor PG, Schottenfeld RS.

Patients with alcohol problems.

N Engl Med 1998 ;338:592-602.

Omidvari K, Casey R, Nelson S, Olariu R, Shellito JE.

Alveolar macrophage release of tumor necrosis factor-alpha in chronic alcoholics without liver disease.

Alcohol Clin Exp Res. 1998 ;22:567-72.

Oteo JA, Castilla A, Arosey A, Blanco JR, Ibarra V, Morano LE.

Endocarditis por Bartonella spp. Aportación de tres nuevos casos y revisión de literatura nacional.

Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006 ;24:297-301.

Oudar O, Moreau A, Feldmann G, Scoazec JY.

Expression and regulation of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in organotypic cultures of rat liver tissue.

J Hepatol. 1998;29:901-9.

Parent LJ, Ehrlich R, Matis L, Singer DS.

Ethanol: an enhancer of major histocompatibility complex antigen expression.

FASEB J. 1987 ;1:469-73.

## *Bibliografía*

Parlesak, Schafer C, Schutz T, Bode JC, Bode C.

Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease.

J Hepatol 2000;32:742-7.

Paronetto F.

Ethanol and the immune system.

Alcohol Related Diseases in Gastroenterology. 1985;269-81.

Perlino CA, Rimland D.

Alcoholism, leukopenia, and pneumococcal sepsis.

Am Rev Respir Dis. 1985 ;132:757-60.

Péruña de Torres LA, Fernández García, JA, Arias Vega, R, Muriel Palomino M, Márquez Rebollo E, Ruiz Moral R.

Validez del cuestionario AUDIT para la detección de problemas relacionados con el consumo de alcohol en mujeres.

Med Clin 2005 ;125:727-30.

Peterson JD, Herzenberg LA, Vasquez K, Waltenbaugh C.

Glutathione levels in antigen-presenting cells modulate Th1 versus Th2 response patterns.

Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 ;95:3071-6.

Presson, J.

Alcohol and the small intestine.

Scand J Gastroenterol 1991;26:3-15.

Quinton LJ, Nelson S, Zhang P, Happel KI, Gamble L, Bagby GJ.

Effects of systemic and local CXC chemokine administration on the ethanol-induced suppression of pulmonary neutrophil recruitment.

Alcohol Clin Exp Res. 2005 ;29:1198-205.

Rantala A, Lehtonen OP, Niinikoski J.

Alcohol abuse: a risk factor for surgical wound infections?

Am J Infect Control. 1997 ;25:381-6

Rodríguez DA, Moncada C, Nuñez MT, Lavandero, S, Ponnappa BC, Israel. Y  
Ethanol increases tumor necrosis factor-alpha receptor-1 (TNF-R1) levels in hepatic,  
intestinal, and cardiac cells.

Alcohol. 2004; 33:9–15.

Rodríguez-Gaspar M, Santolaria F, Jarque-López A, González-Reimers E, Milena A, de  
la Vega MJ, Rodríguez-Rodríguez E, Gómez-Sirvent JL.

Prognostic value of cytokines in SIRS general medical patients.

Cytokine. 2001;15:232-6

Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM.

Cross-sectional study of soluble intercellular adhesion molecule-1 and cardiovascular  
risk factors in apparently healthy men.

Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999 ;19:1595-9.

Ross R.

The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s.

Nature. 1993;362:801-9.

Sacanella E, Estruch R, Badía E, Fernández-Sola J, Nicolás JM, Urbano-Márquez A.

Chronic alcohol consumption increases serum levels of circulating endothelial  
cell/leucocyte adhesion molecules E-selectin and ICAM-1.

Alcohol Alcohol. 1999 ;34:678-84.

Sacanella E, Badía E, Nicolás JM, Fernández-Solá J, Antúnez E, Urbano-Márquez A,  
Estruch R.

Differential effects of moderate or heavy alcohol consumption on circulating adhesion  
molecule levels.

Thromb Haemost. 2002 ;88:52-5.

Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B, Lin IF, Kargman DE, Hauser WA, Shea S, Paik

## *Bibliografia*

MC.

The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke.  
JAMA. 1999 ;281:53-60.

Sakamoto S, Okanoue T, Itoh Y, Sakamoto K, Nishioji K, Nakagawa Y, Yoshida N, Yoshikawa T, Kashima K.

Intercellular adhesion molecule-1 and CD18 are involved in neutrophil adhesion and its cytotoxicity to cultured sinusoidal endothelial cells in rats.

Hepatology. 1997 ;26:658-63.

Sander M, Irwin M, Sinha P, Naumann E, Kox WJ, Spies CD.

Suppression of interleukin-6 to interleukin-10 ratio in chronic alcoholics: association with postoperative infections.

Intensive Care Med. 2002 ;28:285-92.

Sander M, von Heymann C, Neumann T, Braun JP, Kastrup M, Beholz S, Konertz W, Spies CD.

Increased interleukin-10 and cortisol in long-term alcoholics after cardiopulmonary bypass: a hint to the increased postoperative infection rate?

Alcohol Clin Exp Res. 2005 ;29:1677-84.

Santolaria F, Pérez Manzano JL, Milena A, González Reimers E, Gómez Rodríguez MA, Martínez Riera A, Alemán Valls MR, de la Vega Prieto MJ.

Nutritional assesment in alcoholic patients. Its relationship with alcoholic intake, feeding habits, organic complications and social problems.

Drug Alcohol Depend. 2000;59:295-304.

Satoh S, Nüssler AK, Liu ZZ, Thomson AW.

Proinflammatory cytokines and endotoxin stimulate ICAM-1 gene expression and secretion by normal human hepatocytes.

Immunology. 1994;82:571-6.

Schodde H, Hurst S, Munroe M, Barrett T, Waltenbaugh C.

Ethanol ingestion inhibits cell-mediated immune responses of unprimed T-cell receptor



transgenic mice.

Alcohol Clin Exp Res. 1996 ;20:890-9.

Sheron N, Bird G, Goka J, Alexander G, Williams, R.

Elevated plasma interleukin-6 and increased severity and mortality in alcoholic hepatitis.

Clin Exp Immunol. 1991;84:449-53.

Shimada S, Yamauchi M, Toda G.

Serum levels of intercellular adhesion molecule-1 in patients with alcoholic liver disease.

Alcohol Alcohol Suppl. 1993;1:47-51.

Shiratori Y, Tanaka M, Kawase T, Shiina S, Komatsu Y, Omata M.

Quantification of sinusoidal cell function in vivo.

Semin Liver Dis 1993;13:39-49.

Siboni A, Solander F, Søndergaard O.

Serious infections in alcoholics. 1. Bacteremia, lobar pneumococcal pneumonia and pneumococcal meningitis in alcoholics 1974-1987.

Ugeskr Laeger. 1989 ;151:374-6.

Singer DS, Parent LJ, Kolber MA.

Ethanol: an enhancer of transplantation antigen expression.

Alcohol Clin Exp Res. 1989 ;13:480-4.

Smith WI Jr, Van Thiel DH, Whiteside T, Janoson B, Magovern J, Puet T, Rabin BS.

Altered immunity in male patients with alcoholic liver disease: evidence for defective immune regulation

Alcohol Clin Exp Res. 1980 ;4:199-206.

Song C, Lin A, De Jong R, Vandoolaeghe E, Kenis G, Bosmans E, Whelan A, Scharpe S, Maes M.

Cytokines in detoxified patients with chronic alcoholism without liver disease:

## *Bibliografia*

increased monocytic cytokine production.

Biol Psychiatry. 1999 ;45:1212-6

Song K, Coleman RA, Alber C, Ballas ZK, Waldschmidt TJ, Mortari F, LaBrecque DR, Cook RT.

TH1 cytokine response of CD57+ T-cell subsets in healthy controls and patients with alcoholic liver disease.

Alcohol. 2001 ;24:155-67.

Spach DH, Kanter AS, Dougherty MJ, Larson AM, Coyle MB, Brenner DJ, Swaminathan B, Matar GM, Welch DF, Root RK, et al.

Bartonella (Rochalimaea) quintana bacteremia in inner-city patients with chronic alcoholism.

N Engl J Med. 1995 ;332:424-8.

Spies CD, von Dossow V, Eggers V, Jetschmann G, El-Hilali R, Egert J, Fischer M, Schröder T, Höflich C, Sinha P, Paschen C, Mirsalim P, Brunsch R, Hopf J, Marks C, Wernecke KD, Pragst F, Ehrenreich H, Müller C, Tonnesen H, Oelkers W, Rohde W, Stein C, Kox WJ

Altered cell-mediated immunity and increased postoperative infection rate in long-term alcoholic patients

Anesthesiology. 2004 ;100:1088-100

Spies CD, Lanzke N, Schlichting U, Muehlbauer S, Pipolo C, von Mettenheim M, Lehmann A, Morawietz L, Nattermann H, Sander M.

Effects of ethanol on cytokine production after surgery in a murine model of gram-negative pneumonia.

Alcohol Clin Exp Res. 2008 ;32:331-8.

Starkenburger S, Munroe ME, Waltenbaugh C.

Early alteration in leukocyte populations and Th1/Th2 function in ethanol-consuming mice.

Alcohol Clin Exp Res. 2001 ;25:1221-30.

Su GL, Goyert SM, Fan MH, Aminlari A, Gong KQ, Klein RD, Myc A, Alarcon WH, Steintraesser L, Remick DG, Wang SC.

Activation of human and mouse Kupffer cells by lipopolysaccharide is mediated by CD14.

Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2002;283:640-5.

Suárez MM, Bautista RM, Almela M, Soriano A, Marco F, Bosch J, Martínez JA, Bové A, Trilla A, Mensa J.

Listeria monocytogenes bacteriemia: analysis of 110 episodes.

Med Clin (Barc). 2007 ;129:218-21.

Szabo G, Verma B, Catalano D.

Selective inhibition of antigen-specific T lymphocyte proliferation by acute ethanol exposure: the role of impaired monocyte antigen presentation capacity and mediator production.

J Leukoc Biol. 1993 ;54:534-44.

Szabo G, Mandrekar P, Catalano D.

Inhibition of superantigen-induced T cell proliferation and monocyte IL-1 beta, TNF-alpha, and IL-6 production by acute ethanol treatment.

J Leukoc Biol. 1995 ;58:342-50.

Szabo G, Mandrekar P, Girouard L, Catalano D.

Regulation of human monocyte functions by acute ethanol treatment: decreased tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta and elevated interleukin-10, and transforming growth factor-beta production.

Alcohol Clin Exp Res. 1996;20:900-7.

Szabo G, Chavan S, Mandrekar P, Catalano D.

Acute alcohol consumption attenuates interleukin-8 (IL-8) and monocyte chemoattractant peptide-1 (MCP-1) induction in response to ex vivo stimulation.

J Clin Immunol. 1999 ;19:67-76.

Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nölchen B, Judmaier G, Huber C.

## *Bibliografia*

Serum levels of cytokines in chronic liver diseases.

Gastroenterology. 1992 ;103:264-74.

Tønnesen H, Kaiser AH, Nielsen BB, Pedersen AE.

Reversibility of alcohol-induced immune depression

Br J Addict. 1992 ;87:1025-8.

Tønnesen H, Petersen KR, Højgaard L, Stokholm KH, Nielsen HJ, Knigge U, Kehlet H.

Postoperative morbidity among symptom-free alcohol misusers.

Lancet. 1992 Aug ;340:334-7.

Triancheri G.

Interleukin-12 and its role in the generation of Th1 cells.

Immunol Today 1993;14:335-8.

Ulich TR, Howard SC, Remick DG, Wittwer A, Yi ES, Yin S, Guo K, Welply JK, Williams JH.

Intratracheal administration of endotoxin and cytokines. VI. Antiserum to CINC inhibits acute inflammation.

Am J Physiol. 1995 ;268:245-50.

Urbaschek R, McCuskey RS, Rudi V, Becker KP, Stickel F, Urbaschek B, Seitz HK.

Endotoxin, endotoxin-neutralizing-capacity, sCD14, sICAM-1, and cytokines in patients with various degrees of alcoholic liver disease.

Alcohol Clin Exp Res. 2001;25:261-8

Van Bossuyt, H.; Wisse, E.

Cultured Kupffer cells, isolated from human and rat liver biopsies, ingest endotoxin.

J Hepatol 1988;7:45-56.

Van Epps E, Husby G, Williams RC Jr, Strickland RG.

Liver disease--a prominent cause of serum IgE elevation.

Clin Exp Immunol. 1976;23:444-50.

Vicente-Gutiérrez MM, Diez Ruiz A, Gil Extremera B, Bermúdez García JM, Gutiérrez Gea F.

Low serum levels of alpha-interferon, gamma-interferon, and interleukin-2 in alcoholic cirrhosis.

Dig Dis Sci. 1991 ;36:1209-12.

Vidal C, Quintela AG, Millán I, Gude F, Cuervas-Mons V.

Serum IgE levels in liver cirrhosis. Contrasting results in alcoholic and non-alcoholic patients.

Clin Exp Allergy. 1994 ;24:540-8.

Vidal C, Armisen M, Domínguez-Santalla MJ, Gude F, Lojo S, González-Quintela A.

Influence of alcohol consumption on serum immunoglobulin E levels in atopic and nonatopic adults.

Alcohol Clin Exp Res. 2002 ;26:59-64.

Vlock DR.

Immunobiologic aspects of head and neck cancer. Clinical and laboratory correlates.

Hematol Oncol Clin North Am 1991;5: 797-820.

von Dossow V, Schilling C, Beller S, Hein OV, von Heymann C, Kox WJ, Spies CD.

Altered immune parameters in chronic alcoholic patients at the onset of infection and of septic shock.

Crit Care. 2004 ;8:312-21.

Waltenbaugh C, Peterson JD.

Ethanol impairs the induction of delayed hypersensitivity in C57BL/6 mice.

Alcohol. 1997 ;14:149-53.

Waltenbaugh C, Vasquez K, Peterson JD.

Alcohol consumption alters antigen-specific Th1 responses: mechanisms of deficit and repair.

Alcohol Clin Exp Res. 1998 ;22:220-3.

Wegrzynek I, Budzanowska E.

## *Bibliografia*

Alcohol and the skin.

Przeegl Lek 2001 ;58:198-203.

Wickramasinghe SN, Malik F.

Acetaldehyde causes a prolongation of the doubling time and an increase in the modal volume of cells in culture.

Alcohol Clin Exp Res. 1986 ;10:350-4.

Woeber K, Mohn R.

The skin as a mark of alcoholics.

Rehabilitation 1973;26: 44-7.

Yang X, Hu W, Zhang Q, Wang Y, Sun L.

Puerarin Inhibits C-Reactive Protein Expression via Suppression of Nuclear Factor kappaB Activation in Lipopolysaccharide-Induced Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Stable Angina Pectoris.

Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2010.

Yin M, Wheeler MD, Kono H, Bradford BU, Gallucci RM, Luster MI, Thurman RG.

Essential role of tumor necrosis factor alpha in alcohol-induced liver injury in mice.

Gastroenterology 1999 ;117:942-52.

Zhang P, Bagby GJ, Stoltz DA, Summer WR, Nelson S.

Granulocyte colony-stimulating factor modulates the pulmonary host response to endotoxin in the absence and presence of acute ethanol intoxication.

J Infect Dis. 1999;179:1441-8