

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**PERFIL DE CITOCINAS PRO Y ANTI INFLAMATORIAS EN
PACIENTES CON CIRROSIS EN LAS FASES DE COMPENSACIÓN,
INFLAMACIÓN E INMUNOSUPRESIÓN.**

Por

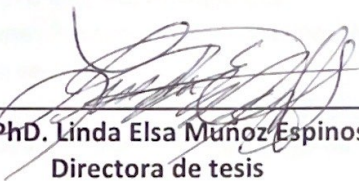
DRA. BERTHA PATRICIA TIJERINA SOTO

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

NOVIEMBRE, 2021

**PERFIL DE CITOCINAS PRO Y ANTI INFLAMATORIAS EN PACIENTES
CON CIRROSIS EN LAS FASES DE COMPENSACIÓN, INFLAMACIÓN
E INMUNOSUPRESIÓN.**

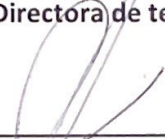
Aprobación de la tesis:



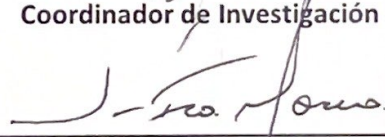
Dra. PhD. Linda Elsa Muñoz Espinosa
Directora de tesis



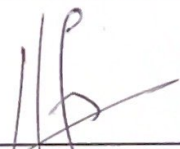
Dra. C. Paula Cordero Pérez
Co-Directora de tesis



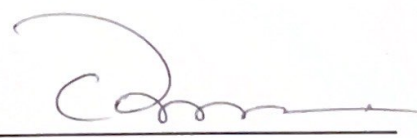
Dr. Juan Fernando Góngora Rivera
Coordinador de Investigación



Dr. Juan Francisco Moreno Hoyos Abril
Coordinador de Enseñanza



Dr. Homero Nández Terreros
Jefe de Servicio o Departamento



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia por el apoyo brindado durante mi formación académica.

A mi hija Emma, con quien hoy comparto la alegría de haber concluido este proyecto que me enorgullece.

A mis maestros, quienes fueron guías y ejemplo en mi desarrollo como médico y como ser humano.

Al servicio de Medicina Interna y Unidad de Hígado del Hospital Universitario por apoyarme durante el proceso de realización de este estudio.

A mis pacientes, por contribuir en este proyecto.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I.....	
Resumen.....	
Capítulo II.....	
Introducción y Marco teórico	
Capítulo III.....	
Hipótesis.....	
Capítulo IV.....	
Objetivos.....	
Capítulo V.....	
Material y métodos.....	
Capítulo VI.....	
Resultados.....	
Capítulo VII.....	
Discusión.....	
Capítulo VIII.....	
Conclusión.....	
Capítulo IX.....	
Bibliografía.....	

CAPÍTULO I

RESÚMEN

Dra. Bertha Patricia Tijerina Soto

Noviembre de 2021

Universidad Autónoma de Nuevo León

Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

Título del Estudio: Perfil de citocinas pro y anti inflamatorias en pacientes con cirrosis en las fases de compensación, inflamación e inmunosupresión.

Número de Páginas:

Candidato al Grado de Especialista en Medicina Interna

Área de Estudio: Medicina Interna/Gastroenterología

En México, la cirrosis se encuentra entre las primeras 5 causas de mortalidad y representa una de las principales causas de atención en hospitalización. La cirrosis descompensada, la cual es definida por la aparición de una complicación como ascitis, sangrado variceal, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea, se ha asociado con deterioro multiorgánico, aumentando la morbimortalidad.

El objetivo de este estudio fue identificar el perfil de citocinas sérico que se encuentra elevado en los pacientes con cirrosis en las diferentes fases de la enfermedad, inicialmente en un estado compensado con un sistema inmune funcional y posteriormente a fases descompensadas con un sistema inmune deteriorado.

CAPÍTULO I

RESÚMEN

Dra. Bertha Patricia Tijerina Soto

Noviembre de 2021

Universidad Autónoma de Nuevo León

Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

Título del Estudio: Perfil de citocinas pro y anti inflamatorias en pacientes con cirrosis en las fases de compensación, inflamación e inmunosupresión.

Número de Páginas:

Candidato al Grado de Especialista en Medicina Interna

Área de Estudio: Medicina Interna/Gastroenterología

En México, la cirrosis se encuentra entre las primeras 5 causas de mortalidad y representa una de las principales causas de atención en hospitalización. La cirrosis descompensada, la cual es definida por la aparición de una complicación como ascitis, sangrado variceal, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea, se ha asociado con deterioro multiorgánico, aumentando la morbimortalidad.

El objetivo de este estudio fue identificar el perfil de citocinas sérico que se encuentra elevado en los pacientes con cirrosis en las diferentes fases de la enfermedad, inicialmente en un estado compensado con un sistema inmune funcional y posteriormente a fases descompensadas con un sistema inmune deteriorado.

Para lo cual se reclutaron pacientes con cirrosis con las etiologías de cirrosis alcohólica, ENHA, cirrosis autoinmune y viral (virus C), que acudieron al Hospital Universitario y a la consulta en la Unidad de Hígado. El número total fue de 108 pacientes, a los cuales se les realizó examen físico, historia clínica y se recabaron datos de laboratorio, ultrasonido de abdomen superior y endoscopia del expediente clínico, para determinar escalas de severidad: CHILD- PUGH, D'Amico y MELD. Posterior a la firma de consentimiento informado, se realizó una toma de muestra sanguínea por venopunción para la medición de IL-6, IL-8, TNF-alfa, IL-10 e IL-1 por método de ELISA.

Los resultados de este estudio demostraron que en las fases de inmunosupresión (CHILD-PUGH C, D'Amico 5 y MELD >16 puntos) se encontró una mayor elevación de las citocinas IL- 8 e IL-6 siendo estadísticamente significativo con un valor de $p < 0.001$.

La clasificación de D'Amico reflejó mejor la diferencia entre los estadios de compensación, inflamación e inmunosupresión.

Los hallazgos de este estudio permiten ampliar la investigación de la disfunción inmunitaria asociado a la progresión de la cirrosis, lo cual plantea un campo de interés en la búsqueda de posibles dianas terapéuticas, con la intención de reducir el riesgo de infección y prevenir eventos de descompensación y progresión de la enfermedad.

CAPÍTULO II INTRODUCCIÓN

1. Marco teórico:

El desarrollo de cirrosis descompensada, definida por la aparición de una complicación, como ascitis, sangrado variceal, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea y síndrome hepatorenal (1), influye en el pronóstico y calidad de vida de los pacientes con cirrosis. (2)

El promedio de supervivencia de pacientes con cirrosis compensada es de 12 años, y disminuye a 4 años para pacientes con cirrosis descompensada (3), lo cual se atribuye a que en este momento la enfermedad adquiere un curso rápidamente progresivo, asociado con deterioro de la función hepática aunado a hospitalizaciones frecuentes debido a complicaciones e infecciones, con un decremento en la calidad de vida (4, 5).

La disfunción inmune asociada a la cirrosis (DIAC) es el resultado de dos procesos concurrentes: tanto inflamación sistémica, como daño de la respuesta inmune, que vienen en juego mientras progresa la cirrosis (6).

Lo cual representa una paradoja inmunológica, ya que los pacientes presentan un estado pro inflamatorio a nivel clínico y molecular pero esto coexiste con una inmunosupresión profunda y una mayor susceptibilidad a la infección bacteriana. (7, 8)

El curso de la cirrosis avanzada, independientemente de su etiología, se complica por la disfunción inmune y esto constituye un aumento en la susceptibilidad a las infecciones bacterianas y la mortalidad (6).

La identificación y clasificación de DIAC podría llevarse a cabo midiendo la actividad de los niveles en suero de citocinas circulantes, las cuales se encuentran presentes en el torrente sanguíneo y en ciertos compartimentos tisulares, como el peritoneo. (9)

Citocinas como IL-6 e IL-8, se han asociado con el desarrollo de ACLF (falla hepática aguda sobre crónica), los niveles elevados de IL-10 e IL-1 se han correlacionado con resultados negativos en pacientes con insuficiencia orgánica (10).

Una comprensión mayor de los mecanismos asociados con la disfunción inmunitaria ha llevado a la identificación de posibles dianas terapéuticas, con la intención de reducir el riesgo de infección y prevenir eventos de descompensación y progresión de la enfermedad (11). La investigación en la vía de los bloqueadores del TNF-alfa como el infliximab se ha empleado en la hepatitis alcohólica (12, 13), y la manipulación de la vía IL-1 / IL-1R ha despertado mucho interés (14).

2. Definición del problema de investigación

En México, la cirrosis se encuentra entre las primeras 5 causas de mortalidad (15) y representa una de las principales causas de atención en hospitalización y en los servicios de urgencias. La cirrosis descompensada se ha asociado con deterioro multiorgánico, aumentando la morbimortalidad e impactando en el pronóstico y calidad de vida de estos pacientes.

3. Justificación

Debido a su alta prevalencia y gran variedad de complicaciones es importante conocer y encontrar el perfil de citocinas que se encuentra elevado en los pacientes con cirrosis en las diferentes fases de la enfermedad, inicialmente en un estado compensado con un sistema inmune funcional y posteriormente a fases descompensadas con un sistema inmune deteriorado.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo: se encontrarán diferencias en el perfil de citocinas en pacientes con cirrosis en fase de compensación, comparado con las fases de inflamación e inmunosupresión.

Hipótesis nula: no se encontrarán diferencias en el perfil de citocinas en pacientes con cirrosis en fase de compensación, comparado con las fases de inflamación e inmunosupresión.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

Objetivo primario

Determinar los niveles séricos de las citocinas IL6, TNF α IL8, IL10 e IL1 en pacientes con cirrosis hepática con las etiologías: alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica (ENHA), autoinmune y por virus C.

Objetivos secundarios

Definir los patrones de citocinas alteradas de acuerdo al avance en las fases de evolución de la cirrosis, tomando como referencia 3 escalas de severidad: CHILD- PUGH, MELD y D'Amico.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo y diseño de estudio: prospectivo, observacional y transversal.

Lugar y sitio: Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" y Unidad de Hígado.

Número de pacientes: 108 pacientes.

Duración del estudio: Un año.

Características de la población: Pacientes hospitalizados y ambulatorios con diagnóstico de cirrosis de etiología por alcohol, viral (virus C), autoinmune y esteatohepatitis no alcohólica.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- De ambos sexos
- Cirrosis de etiología: alcohólica, viral (hepatitis C), autoinmune e hígado graso no alcohólico.
- Firme el Consentimiento informado

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años
- Hepatopatía por virus B
- Carcinoma hepatocelular
- Patologías autoinmunes extrahepáticas
- Presencia de procesos infecciosos concomitantes.

Metodología y Protocolo de estudio

Se realizó un estudio prospectivo, observacional y transversal, cuyo propósito de estudio fueron los pacientes con cirrosis que acudieron al Hospital Universitario y a la Unidad de Hígado de dicho Hospital.

1. Se reclutó en el período de un año a 108 pacientes con diagnóstico de cirrosis, cuyo diagnóstico se realizó en base a parámetros clínicos, de laboratorio y por ultrasonido hepático. Se explicó al paciente o su familiar el propósito de nuestra investigación, para solicitar su consentimiento informado por escrito para autorizar el uso de los datos, así como para toma única de muestra sanguínea (10ml de suero) para análisis de citocinas por método ELISA.

2. Se llenó un formato de historia clínica que incluyó: ficha de identificación, antecedentes personales patológicos como hipertensión, diabetes mellitus, síndrome metabólico, tabaquismo, obesidad. Además de recolectar datos antropométricos como talla, peso e índice de masa corporal. Se llevó a cabo una exploración física orientada a la patología del paciente. Se recabó información dirigida de la patología de cirrosis, tales como año de inicio de padecimiento, etiología, tratamiento y complicaciones. Se buscaron en el expediente clínico parámetros bioquímicos del paciente como niveles de hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, INR, creatinina, glucosa, sodio y pruebas de funcionamiento hepático. Así como resultado de estudios de gabinete, en el ultrasonido hepático se recabó medición de la vena porta, así como

la presencia o ausencia de trombosis asociada, tamaño y morfología hepática y esplénica y se buscó intencionadamente la presencia de líquido libre (ascitis). Se recabó reporte de endoscopia superior en búsqueda de sangrado variceal activo o previo, así como la presencia de gastropatía portal.

3. Se midieron signos vitales como presión arterial, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno y temperatura del paciente.

4. Al momento de realizar la exploración física, se busco intencionadamente la presencia de encefalopatía hepática y se categorizo en base a la escala de West- Haven.

5. Se realizó toma de muestra sanguínea por venopunción y se recolectó 10ml de suero para posterior análisis de citocinas TNF-a, IL-8, IL-10, IL-1, IL-6 mediante método de ELISA.

6. La clasificación funcional fue hecha acorde a las guías internacionales. Se utilizaron 3 escalas para categorizar la severidad de la cirrosis: CHILD- PUGH (A, B, C), D'Amico (1-5) y MELD.

Definición de escalas de severidad:

- CHILD-PUGH: se tomaron como referencia las variables de laboratorio: albúmina, INR, bilirrubina total y de exploración física: encefalopatía y ascitis. Con lo cual se identificó a los pacientes en Clase A (5-6 puntos), Clase B (7-9 puntos) y Clase C (10-15 puntos).

- MELD: se tomó como referencia el nivel de INR, bilirrubina total, creatinina y el uso de terapia de reemplazo renal. Con lo cual se agrupó a los pacientes en < 15 puntos, 16-24 puntos, 25 a 43 puntos y >34 puntos.

- D'Amico: Se categorizó a los pacientes en 5 diferentes estadios.

Estadio 1: Ausencia de várices esofágicas.

Estadio 2: Hipertensión Portal y presencia de várices esofágicas.

Estadio 3: Presencia de **UN evento** de descompensación, (generalmente sangrado variceal)

Estadio 4: Presencia de **UN evento** de descompensación (ascitis, encefalopatía, peritonitis bacteriana espontánea).

Estadio 5: > 2 eventos de descompensación.

7. Comité de Ética

El presente estudio se llevó a cabo bajo las pautas establecidas en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Con número de registro MI20-0002.

Análisis de datos

Análisis estadístico

Para la descripción de variables cualitativas se utilizó porcentaje y para la descripción de variables cuantitativas se utilizaron medias y desviación estándar. Se utilizó la prueba de T de Student para la comparación de las variables. Se utilizó ANOVA para determinar la diferencia entre grupos y estadios. Se consideraron estadísticamente significativos los valores con $p < 0.05$

Capítulo VI

RESULTADOS

Características demográficas de la población.

En el presente estudio se reclutó un total de 108 pacientes, de los cuales agrupados por etiología fueron: 27 pacientes de etiología por alcohol, 28 por ENHA, 25 pacientes por VHC y 28 por cirrosis autoinmune. Dentro de los datos demográficos se incluyeron 55 pacientes masculinos (siendo el 96% de los pacientes de etiología alcohólica y el 54% de los pacientes con ENHA) y 53 pacientes femeninos, (86% de etiología por cirrosis autoinmune y 60% por VHC), con una media de edad de 56 años (± 11).

Escalas de severidad de Cirrosis

En la escala de CHILD- PUGH, en estadio A se reclutaron 45 pacientes (42%), en estadio B 39 pacientes (36%) y en estadio C 24 pacientes (22%).

En D'Amico: estadio 1 y 2 (fase compensada) se incluyeron 34 pacientes, (32%) D'Amico estadio 3 y 4 (fase de inflamación) 33 pacientes (30%) y D'Amico estadio 5 (fase de inmunosupresión) 41 pacientes (38%).

En MELD <15 puntos se agruparon 84 pacientes, (77%), de 16-24 puntos se incluyeron 16 pacientes (15%), de 25 a 34 puntos fueron 6 pacientes (6%) y >34 puntos 2 pacientes (2%).

Perfil de citocinas de acuerdo a etiología

En los pacientes con cirrosis de **etiología por alcohol**: se encontró un aumento en los niveles séricos de citocinas pro inflamatorias IL-8 e IL-6, conforme progresa la cirrosis, de compensada a fases de descompensación.

Con niveles séricos de 34.8 pg. (± 38) y 2.5 pg. (± 4) respectivamente, en CHILD-PUGH A, aumentando a concentraciones séricas de 196 pg (± 92) y 59 pg (± 43) en CHILD-PUGH C, siendo estadísticamente significativo con un valor de $p < 0.001$.

En la escala de D'Amico en estadio 1 y 2 se encontraron valores de 15.6pg (± 19.3) y 2.7pg (± 5.5), aumentando a 178.3pg (± 97.2) y 55.9pg (± 40.8) en un estadio 5, con un valor de $p < 0.001$.

Y finalmente en la escala de MELD < 15 puntos: niveles de 55.5pg (± 42) y 22.1pg (± 26), aumentando a 133pg (± 60) y 118pg (± 10) en MELD > 34 puntos, con un valor de $p = 0.003$.

En los pacientes con cirrosis de **etiología por EHNA**: se encontró un aumento de la citocina pro inflamatoria IL-6 conforme progresa la cirrosis siendo mayor en fase de inmunosupresión.

Con niveles séricos de 6.7pg (± 23) en CHILD-PUGH A, aumentando a 32.1pg (± 27) en CHILD-PUGH C, con valor de $p = 0.046$.

En escala de D'Amico en estadio 1 y 2, valores de 0.2pg (± 0.7) aumentando a 19.5pg (± 21) en D'Amico estadio 5, valor $p = 0.028$.

En los pacientes con cirrosis de **etiología por Virus C**: se encontró un aumento de la citocina IL-8 en fases de descompensación.

Destacando concentraciones séricas en CHILD-PUGH A de 9.7pg (± 9), aumentando a concentraciones de 61.5pg (± 27) en CHILD-PUGH C, valor de p 0.01. Y en escala de D'Amico estadio 1 y 2 niveles de 5.8pg (± 3), aumentando a 43.9pg (± 31) en D'Amico estadio 5, valor p 0.001.

Así mismo la presencia de TNF-alfa en las fases de compensación en D'Amico estadio 1 y 2 con niveles séricos de 4.1pg (± 4), valor p 0.01

Y finalmente en los pacientes con cirrosis de **etiología autoinmune**: se encontró un aumento de citocina IL-6 en fases de descompensación.

Lo cual fue valorable en la escala de D'Amico, estando ausente en D'Amico estadio 1 y 2, y elevándose a 31.2pg (± 45) en D'Amico estadio 5, valor p 0.008.

Figura. Resultado de citocinas de acuerdo a etiología

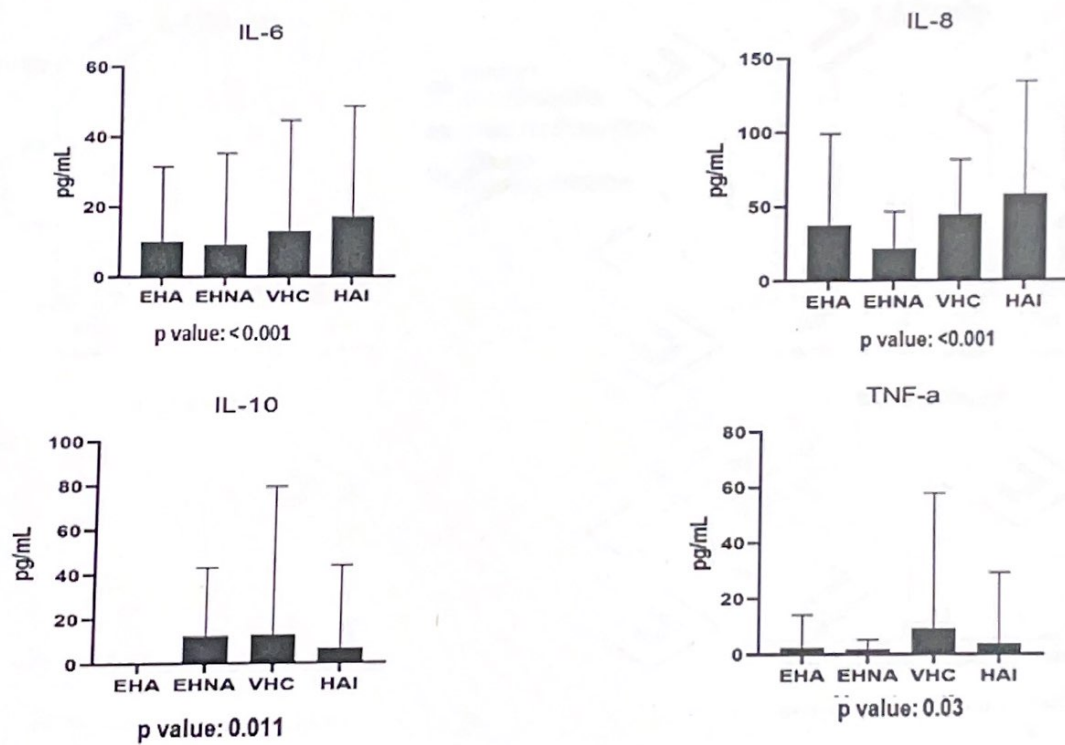
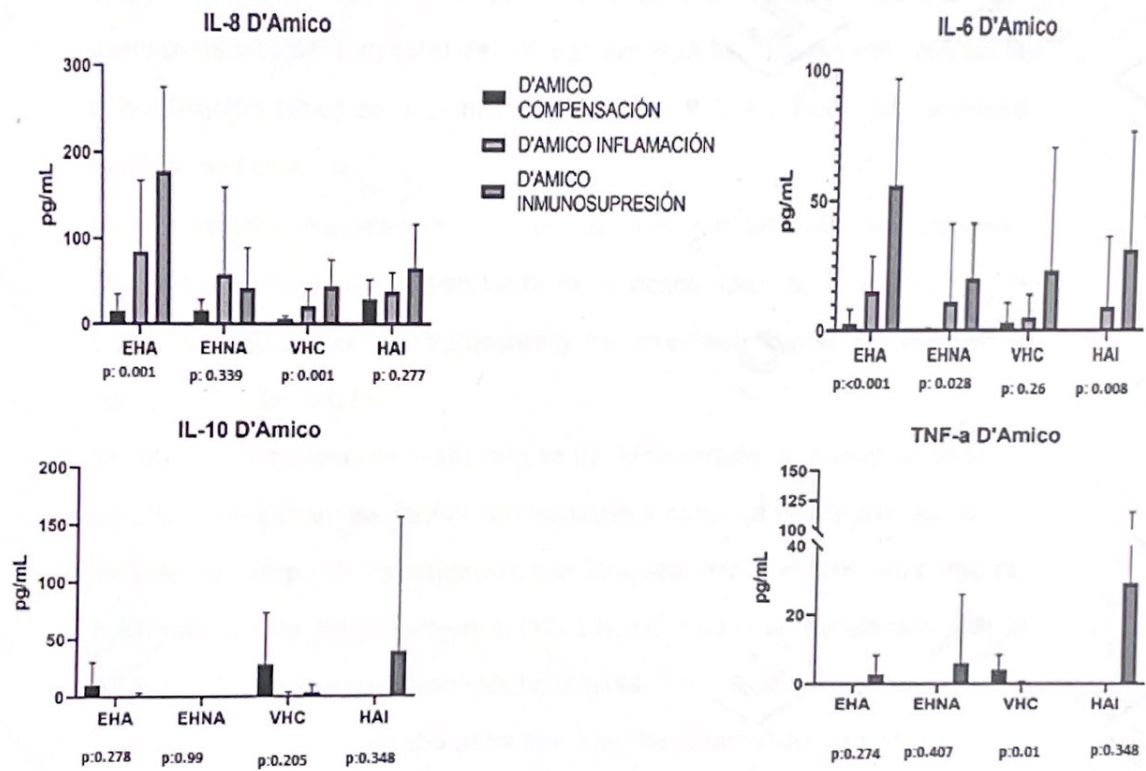


Figura. Resultado de citocinas de acuerdo a severidad (D'Amico)



CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

En este estudio prospectivo, observacional y transversal, se reclutó en el período de un año a un total de 108 pacientes. A los cuales se les realizó la cuantificación sérica de citocinas: IL-1, IL-10, IL-8, IL-6 y TNF- alfa mediante método de ELISA.

En este estudio se evidencio un aumento en los niveles séricos de citocinas pro inflamatorias IL-6 e IL-8 en las fases de descompensación (CHILD-PUGH C, D'Amico estadio 5 y MELD >16puntos) siendo estadísticamente significativo con un valor de $p < 0.001$.

En estudios previamente realizados se ha demostrado un aumento de la citosina TNF- alfa en pacientes con hepatitis alcohólica por lo cual se ha iniciado un campo en investigación con bloqueadores del TNF-alfa como el infliximab dentro del tratamiento. (12, 13), así mismo la manipulación de la vía IL-1 / IL-1R ha despertado mucho interés.

Los hallazgos de este estudio permiten ampliar la investigación de la disfunción inmunitaria asociado a la progresión de la cirrosis hepática, lo cual plantea un campo de interés en la búsqueda de posibles dianas terapéuticas, con la intención de reducir el riesgo de infección y prevenir eventos de descompensación y progresión de la enfermedad.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONES

La cirrosis autoinmune en grupo total mostró las mayores elevaciones de IL-8 e IL-6.

En los pacientes con cirrosis por alcohol se encontró la mayor elevación de IL-8 e IL-6 en fases de inmunosupresión.

En los pacientes con cirrosis por Virus C se encontró una elevación de TNF-alfa en las fases de compensación.

Las citocinas que tuvieron mayor desempeño para diferenciar los cambios en el patrón inmunológico de acuerdo a las fases de severidad fueron IL-6 e IL-8.

La clasificación de D'Amico parece reflejar mejor la diferencia entre los estadios de compensación, inflamación e inmunosupresión.

CAPÍTULO IX

BIBLIOGRAFÍA

1. *New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis. Rajiv Jalan, Gennaro D'Amico, Jonel Trebicka, Richard Moreau, Paolo Angeli, Vicente Arroyo. Journal of Hepatology 2021 vol. 75 j S14–S26*
2. *Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic liver failure. N Engl J Med 2020 May 28;382(22):2137–2145.*
3. *Planas R, Montoliu S, Ballestè B, Rivera M, Mireia M, Masnou H, et al. Natural History of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. Clin Gastro Hepatol 2006;4:1385–1394.*
4. *D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol 2006;44:217–231*
5. *D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. J Hepatol 2018;68: 563–576.*
6. *Agustín Albillos, Margaret Lario, Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. Journal of Hepatology 2014 vol. 61 j 1385–1396*
7. *Schalk Van der Merwe, Shilpa Chokshi, Agustin Albillos. The multifactorial mechanisms of bacterial infection in decompensated cirrhosis. Journal of Hepatology 2021 vol. 75 j S82–S100*
8. *Bernsmeier C, van der Merwe S, Périanin A. Innate immune cells in cirrhosis. J Hepatol 2020; 73:186–201.*

9. Ubeda M, Munoz L, Borrero MJ, Diaz D, Frances R, Monserrat J. Critical role of the liver in the induction of systemic inflammation in rats with preascitic cirrhosis. *Hepatology* 2010;52:2086–2095.
10. Bernsmeier C, Pop OT, Singanayagam A, Triantafyllou E, Patel VC, Weston CJ. Patients with acute-on-chronic liver failure have increased numbers of regulatory immune cells expressing the receptor tyrosine kinase MERTK. *Gastroenterology* 2015; 148:603–615.
11. Fischer J, Silva TE, Soares ESPE, Colombo BS, Silva MC, Wildner LM, et al. From stable disease to acute-on-chronic liver failure: circulating cytokines are related to prognosis in different stages of cirrhosis. *Cytokine* 2017; 91:162–169
12. Mookerjee RP, Sen S, Davies NA, Hodges SJ, Williams R, Jalan R. Tumour necrosis factor alpha is an important mediator of portal and systemic haemodynamic derangements in alcoholic hepatitis. *Gut* 2003;52:1182–1187
13. Tilg H, Jalan R, Kaser A, Davies NA, Offner FA, Hodges SJ, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003;38:419–425.
14. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev* 2018;281:8–27.
15. INEGI/Secretaría de Salud. DGIS, 2008:
<http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/>



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. med. FERNANDO MONTES TAPIA
Secretario Académico del Área Clínica
Presente.-

Por medio de la presente hago constar que la tesis titulada **"PERFIL DE CITOCINAS PRO Y ANTI INFLAMATORIAS EN PACIENTES CON CIRROSIS EN LAS FASES DE COMPENSACIÓN, INFLAMACIÓN E INMUNOSUPRESIÓN"** cuyo autor es la Dra. Bertha Patricia Tijerina Soto del programa "Especialidad de Medicina Interna", ha sido revisada por el programa Turnitin, encontrando un 23% de similitud y después de la interpretación de los datos se ha llegado a la conclusión que no existe evidencia de plagio de la tesis.

Quedó a sus órdenes para cualquier duda o aclaración.

Atentamente
"Alere Flammam Veritatis"
Monterrey, N.L. a 15 de diciembre de 2021

DR. JUAN FERNANDO GÓNGORA RIVERA
Coordinador de Investigación
Departamento de Medicina Interna

c.c.p Jefe del Departamento de Jefatura de Medicina Interna (Dr. med. Homero Nañez Terreros)
c.c.p. Jefe del Programa de Enseñanza de Posgrado de Medicina Interna (Dr. Francisco Moreno Hoyos)



Depto. de
Medicina Interna

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
Av. Francisco I. Madero Pta. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro,
C.P. 64460 Monterrey, N.L., México
Tels. 81 8333 7798 y 81 8348 8928
E-mail: medicinainterna.hu@uanl.mx



Turnitin Informe de Originalidad

Procesado el: 23-nov.-2021 10:23 a. m. CST

Identificador: 1711234380

Número de palabras: 3290

Entregado: 1

Índice de similitud

23%

Similitud según fuente

Internet Sources: 20%
Publicaciones: 12%
Trabajos del estudiante: 6%

PERFIL DE CITOCINAS PRO Y ANTI
INFLAMATORIAS EN PACIENTES CON
CIRROSIS EN LAS FASES DE
COMPENSACION, INFLAMACION E
INMUNOSUPRESION Por Bertha Patricia

Tijerina Soto

2% match (Internet desde 23-abr.-2010)
<http://www.hbpdint.com/text.asp?id=335>

2% match ()

Borrero Corte, María José. "Respuesta del Sistema Inmune a la Inducción de Peritonitis Bacteriana en Ratas con Cirrosis Biliar", 2017

1% match (publicaciones)

Cyriac Abby Phillips, Shiv Kumar Sarin. "Sepsis in cirrhosis: emerging concepts in pathogenesis, diagnosis and management", *Hepatology International*, 2016

1% match (Internet desde 06-oct.-2021)

<https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/211052/S0004-28032020000400381.pdf?isAllowed=y&sequence=1>

1% match (publicaciones)

Tilman Sauerbruch, Florence Wong. "Treatment of Oesophageal Varices in Liver Cirrhosis", *Digestion*, 2019

1% match (publicaciones)

Miguel Hernan Vicco, Luz Rodeles, Franco Ferini, Ana Karina Long, Héctor Mario Musacchio. "In-hospital mortality risk factors in patients with ascites due to cirrhosis", *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2015

1% match ()

Olivares Ramírez, Mónica Janeth. "Seguridad del baño intrahospitalario tardío en recién nacidos", 2020

1% match (Internet desde 09-dic.-2020)

<https://qdoc.tips/gastroenterologia-tomo-7pdf-pdf-free.html>

1% match (Internet desde 22-sept.-2021)

<https://aprenderly.com/doc/1558886/gu%C3%ADa-cl%C3%ADnica-manejo-y-tratamiento-de-la-infecci%C3%B3n-cr%C3%B3nica...>

1% match (Internet desde 23-ago.-2021)

<https://www.citefactor.org/journal/pdf/Cirrhosis-a-Multistate-Disease-due-to-its-Complications-Which-can-be-Prevented-by-Old-Drugs-with-New-Indications.pdf>

1% match (Internet desde 18-oct.-2021)

<https://www.kjim.org/upload/kjim-2016-268.pdf>

1% match (Internet desde 04-nov.-2021)

<https://www.dovepress.com/new-insights-into-the-role-of-nlrp3-inflammasome-in-pathogenesis-and-peer-reviewed-fulltext-article-JIR>

1% match (Internet desde 16-nov.-2021)

<https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aax5135>

1% match (Internet desde 29-oct.-2020)

<https://www.mdpi.com/1422-0067/21/19/7378/html>

1% match (publicaciones)

J.I. Herrero Santos, J. Quiroga Vila. "Trasplante hepático", *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 2004

1% match ()

<http://www.asoc-aen.es/web/docs/RevAEN87.pdf>

1% match (Internet desde 18-oct.-2021)

<u>Benedito Felipe de Souza. "Contribuição ao estudo da estruturação do roteiro de execução da auditoria fiscal e contábil na fiscalização do ICMS no Estado de São Paulo: ensaio de abordagem dos procedimentos de combate à sonegação", Universidade de São Paulo, Agência USP de Gestão da Informação Acadêmica (AGUIA), 1995</u>
< 1% match (Internet desde 19-jul.-2016) http://www.readbag.com/actagastro-actas-2008-n1-2008-num1-75-88
< 1% match (trabajos de los estudiantes desde 06-mar.-2017) Submitted to Universidad Católica de Santa María on 2017-03-06
< 1% match (trabajos de los estudiantes desde 15-jul.-2020) Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León on 2020-07-15
< 1% match (Internet desde 24-nov.-2006) http://www.noticiasdebomberos.com.ar/capacitacion/articulos.php3?p_idnoticia=629
< 1% match (publicaciones) <u>Lóris Aparecida Prado da Cruz. "Tratamento quimioterápico para o câncer de mama e a síndrome metabólica", Universidade de São Paulo, Agência USP de Gestão da Informação Acadêmica (AGUIA), 2020</u>
< 1% match (Internet desde 16-jun.-2021) http://www.revotorrino.sld.cu/index.php/otl/article/view/164/276
< 1% match (Internet desde 24-ago.-2021) http://www.scielo.org.co/scielo.php?lng=en&nrm=iso&pid=S0123-91552018000200188&script=sci_arttext&tlng=en
< 1% match () http://www.arvo.net/includes/documento.php?IdDoc=6921&IdSec=920
< 1% match (Internet desde 14-ene.-2018) http://www.collipullense.cl/?p=1783
< 1% match (Internet desde 03-nov.-2020) https://pesquisa.bvsalud.org/gim/?lang=en%2Cau%3A%22Martins+Neto%2C+Viviana%22&q=au%3A%22Diaz%2C+Francisco+J.%22
< 1% match (Internet desde 30-sept.-2020) https://worldwidescience.org/topicpages/t/teste+respiratorio+para.html
< 1% match (Internet desde 31-mar.-2016) http://www.greetandseat.com/Scripts/menu.asp?id=26
< 1% match (Internet desde 18-oct.-2021) https://www.wjnet.com/1948-5182/CitedArticlesInF6?id=10.1053%2Fj.gastro.2010.06.019
< 1% match (publicaciones) <u>M. Blanes, I. Belinchón, E. Merino, J. Portilla, J. Sánchez-Payá, I. Betlloch. "Prevalencia y características de las dermatosis relacionadas con la infección por VIH en la actualidad", Actas Dermo-Sifiliográficas, 2010</u>
< 1% match (Internet desde 04-may.-2003) http://colombiamedica.univalle.edu.co/Vol31No3/riesgo.pdf
< 1% match (Internet desde 29-ago.-2020) https://ddd.uab.cat/search?as=1&ln=en&p1=Saura+Antolin%2C+Carlos+Alberto
< 1% match (Internet desde 21-ago.-2020) https://doctor.webmd.com/doctor/eloy-zamarron-jr-e535f440-c3df-4593-8ea4-cc12210384f5-overview?lid=5105078
< 1% match (publicaciones) <u>"VI Congress of the International Society for Hemodialysis Buenos Aires, Argentina September 11-14, 2013", Hemodialysis International, 2014</u>
< 1% match (publicaciones) <u>D. Mata Zubillaga, C. Rodríguez Fernández, L.M. Rodríguez Fernández, J.A. de Paz Fernández et al. "Evaluation of isometric force in lower limbs and body composition in preterm infants", Anales de Pediatría (English Edition), 2015</u>
< 1% match (publicaciones) <u>Gabriela Picco, Helena Escalada, Rocío Ríos, Marcos Lama, Miren Martínez. "Soporte paliativo en pacientes con enfermedad hepática avanzada: enfocar a necesidades más que a pronóstico", FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria, 2018</u>

Isadora Lopes Cortez. "Tratamento com HU-910, um agonista de receptores CB2, reverte alterações comportamentais em um modelo de esquizofrenia baseado no antagonismo de receptores NMDA", Universidade de São Paulo, Agência USP de Gestão da Informação Acadêmica (AGUIA), 2021

< 1% match (publicaciones)

Joan Clària. "La aplicación de las ómicas para comprender la base molecular de la insuficiencia hepática aguda sobre crónica", Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio, 2021

< 1% match (Internet desde 11-nov.-2020)

https://archive.org/stream/VIIICongresoInternacionalDePsicologiaYEducacion/Libro%20de%20Res%C3%BAmenes%20%20Book%20of%20Abstracts_djvu.txt#maincontent

< 1% match (Internet desde 02-mar.-2021)

<http://cot13mb.blogspot.com/2011/04/capitulo-7.html>

< 1% match (Internet desde 19-nov.-2020)

https://moam.info/download-del-numero-completo-en-pdf-nutricion-hospitalaria_5a1ce90e1723ddf4a0bf2955.html

< 1% match (Internet desde 05-oct.-2018)

<http://real.mtak.hu/86048/1/4.pdf>

< 1% match (publicaciones)

"ABSTRACT SUPPLEMENT", JCR: Journal of Clinical Rheumatology, 2012

< 1% match (Internet desde 24-nov.-2020)

<http://james.webkanix.com/?uhqgga=5238>

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON FACULTAD DE MEDICINA PERFIL DE CITOCINAS PRO Y ANTI INFLAMATORIAS EN PACIENTES CON CIRROSIS EN LAS FASES DE COMPENSACIÓN, INFLAMACIÓN E INMUNOSUPRESIÓN. Por DRA. BERTHA PATRICIA TIJERINA SOTO COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA NOVIEMBRE, 2021 PERFIL DE CITOCINAS PRO Y ANTI INFLAMATORIAS EN PACIENTES CON CIRROSIS EN LAS FASES DE COMPENSACIÓN, INFLAMACIÓN E INMUNOSUPRESIÓN. Aprobación de la tesis:

_____ Dra. PhD. Linda Elsa Muñoz Espinosa Directora de tesis

_____ Dra. C. Paula Cordero Pérez Co-Directora de tesis

_____ Dr. Juan Fernando Góngora Rivera Coordinador de

Investigación _____ Dr. Juan Francisco Moreno Hoyos Abril

Coordinador de Enseñanza _____ Dr. Homero Nájuez Terreros

Jefe de Servicio o Departamento _____ Dr. med. Felipe Arturo Morales

Martínez Subdirector de Estudios de Posgrado DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS Agradezco a mi familia por el apoyo brindado durante mi formación académica. A mi hija Emma, con quien hoy comparto la alegría de haber concluido este proyecto que me enorgullece. A mis maestros, quienes fueron guías y ejemplo en mi desarrollo como médico y como ser humano. Al servicio de Medicina Interna y Unidad de Hígado del Hospital Universitario por apoyarme durante el proceso de realización de este estudio. A mis pacientes, por contribuir en este proyecto. TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I.....

Resumen..... Capítulo

II..... Introducción y Marco teórico

..... Capítulo III.....

Hipótesis..... Capítulo IV

Objetivos..... Capítulo V

..... Material y

métodos..... Capítulo VI

Resultados..... Capítulo VII

Discusión..... Capítulo VIII

..... Conclusión.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

número total fue de 108 pacientes, a los cuales se les realizó examen físico, historia clínica y se recabaron datos de laboratorio, ultrasonido de abdomen superior y endoscopia del expediente clínico, para determinar escalas de severidad: CHILD- PUGH, D'Amico y MELD. Posterior a la firma de consentimiento informado, se realizó una toma de muestra sanguínea por venopunción para la medición de IL-6, IL-8, TNF-alfa, IL-10 e IL-1 por método de ELISA. Los resultados de este estudio demostraron que en las fases de inmunosupresión (CHILD-PUGH C, D'Amico 5 y MELD >16 puntos) se encontró una mayor elevación de las citocinas IL- 8 e IL-6 siendo estadísticamente significativo con un valor de $p < 0.001$. La clasificación de D'Amico reflejó mejor la diferencia entre los estadios de compensación, inflamación e inmunosupresión. Los hallazgos de este estudio permiten ampliar la investigación de la disfunción inmunitaria asociado a la progresión de la cirrosis, lo cual plantea un campo de interés en la búsqueda de posibles dianas terapéuticas, con la intención de reducir el riesgo de infección y prevenir eventos de descompensación y progresión de la enfermedad. INTRODUCCIÓN 1. Marco teórico: El desarrollo de cirrosis descompensada, definida por la aparición de una complicación, como ascitis, sangrado variceal, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea y síndrome hepatorenal (1), influye en el pronóstico y calidad de vida de los pacientes con cirrosis. (2) El promedio de supervivencia de pacientes con cirrosis compensada es de 12 años, y disminuye a 4 años para pacientes con cirrosis descompensada (3), lo cual se atribuye a que en este momento la enfermedad adquiere un curso rápidamente progresivo, asociado con deterioro de la función hepática aunado a hospitalizaciones frecuentes debido a complicaciones e infecciones, con un decremento en la calidad de vida (4, 5). La disfunción inmune asociada a la cirrosis (DIAC) es el resultado de dos procesos concurrentes: tanto inflamación sistémica, como daño de la respuesta inmune, que vienen en juego mientras progresa la cirrosis (6). Lo cual representa una paradoja inmunológica, ya que los pacientes presentan un estado pro inflamatorio a nivel clínico y molecular pero esto coexiste con una inmunosupresión profunda y una mayor susceptibilidad a la infección bacteriana. (7, 8) El curso de la cirrosis avanzada, independientemente de su etiología, se complica por la disfunción inmune y esto constituye un aumento en la susceptibilidad a las infecciones bacterianas y la mortalidad (6). La identificación y clasificación de DIAC podría llevarse a cabo midiendo la actividad de los niveles en suero de citocinas circulantes, las cuales se encuentran presentes en el torrente sanguíneo y en ciertos compartimentos tisulares, como el peritoneo. (9) Citocinas como IL-6 e IL-8, se han asociado con la desarrollo de ACLF (falla hepática aguda sobre crónica), los niveles elevados de IL-10 e IL-1 se han correlacionado con resultados negativos en pacientes con insuficiencia orgánica (10). Una comprensión mayor de los mecanismos asociados con la disfunción inmunitaria ha llevado a la identificación de posibles dianas terapéuticas, con la intención de reducir el riesgo de infección y prevenir eventos de descompensación y progresión de la enfermedad (11). La investigación en la vía de los bloqueadores del TNF-alfa como el infliximab se ha empleado en la hepatitis alcohólica (12, 13), y la manipulación de la vía IL-1 / IL-1R ha despertado mucho interés (14). 2. Definición del problema de investigación En México, la cirrosis se encuentra entre las primeras 5 causas de mortalidad (15) y representa una de las principales causas de atención en hospitalización y en los servicios de urgencias. La cirrosis descompensada se ha asociado con deterioro multiorgánico, aumentando la morbilidad e impactando en el pronóstico y calidad de vida de estos pacientes. 3. Justificación Debido a su alta prevalencia y gran variedad de complicaciones es importante conocer y encontrar el perfil de citocinas que se encuentra elevado en los pacientes con cirrosis en las diferentes fases de la enfermedad, inicialmente en un estado compensado con un sistema inmune funcional y posteriormente a fases descompensadas con un sistema inmune deteriorado. HIPÓTESIS Hipótesis de trabajo: se encontrarán diferencias en el perfil de citocinas en pacientes con cirrosis en fase de compensación, comparado con las fases de inflamación e inmunosupresión. Hipótesis nula: no se encontrarán diferencias en el perfil de citocinas en pacientes con cirrosis en fase de compensación, comparado con las fases de inflamación e inmunosupresión. OBJETIVOS Objetivo primario Determinar los niveles séricos de las citocinas IL6, TNF α IL8, IL10 e IL1 en pacientes con cirrosis hepática con las etiologías: alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica (ENHA), autoinmune y por virus C. Objetivos secundarios Definir los patrones de citocinas alteradas de acuerdo al avance en las fases de evolución de la cirrosis, tomando como referencia 3 escalas de severidad: CHILD- PUGH, MELD y D'Amico. MATERIAL Y MÉTODOS Tipo y diseño de estudio: prospectivo, observacional y transversal. Lugar y sitio: Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" y Unidad de Hígado. Número de pacientes: 108 pacientes. Duración del estudio: Un año. Características de la población: Pacientes hospitalizados y ambulatorios con diagnóstico de cirrosis de etiología por alcohol, viral (virus C), autoinmune y esteatohepatitis no alcohólica. Criterios de inclusión: • Pacientes mayores de 18 años • De ambos sexos • Cirrosis de etiología: alcohólica, viral (hepatitis C), autoinmune e hígado graso no alcohólico. • Firme el Consentimiento informado Criterios de exclusión • Pacientes menores de 18 años • Hepatopatía por virus B • Carcinoma hepatocelular • Patologías autoinmunes extrahepáticas • Presencia de procesos infecciosos concomitantes. Metodología y Protocolo de estudio Se realizó un estudio prospectivo, observacional y transversal, cuyo propósito de estudio fueron los pacientes con cirrosis que acudieron al Hospital Universitario y a la Unidad de Hígado de dicho Hospital. 1. Se reclutó en el periodo de un año a 108 pacientes con diagnóstico de cirrosis, cuyo diagnóstico se realizó en base a parámetros clínicos, de laboratorio y por ultrasonido hepático. Se explicó al paciente o su familiar el propósito de nuestra investigación, para solicitar su consentimiento informado por escrito para autorizar el uso de los datos, así como para toma única de muestra sanguínea (10ml de suero) para análisis de citocinas por método ELISA. 2. Se llenó un formato de historia clínica que incluyó: ficha de identificación, antecedentes personales patológicos como hipertensión, diabetes mellitus, síndrome metabólico, tabaquismo, obesidad. Además de recolectar datos antropométricos como talla, peso e índice de masa corporal. Se llevó a cabo una exploración física orientada a la patología del paciente. Se recabó información dirigida de la patología de cirrosis, tales como año de inicio de padecimiento, etiología, tratamiento y complicaciones. Se

funcionamiento hepático. Así como resultado de estudios de gabinete, en el ultrasonido hepático se recabó medición de la vena porta, así como la presencia o ausencia de trombosis asociada, tamaño y morfología hepática y esplénica y se buscó intencionadamente la presencia de líquido libre (ascitis). Se recabó reporte de endoscopia superior en búsqueda de sangrado variceal activo o previo, así como la presencia de gastropatía portal. 3. Se midieron signos vitales como presión arterial, frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno y temperatura del paciente. 4. Al momento de realizar la exploración física, se buscó intencionadamente la presencia de encefalopatía hepática y se categorizó en base a la escala de West- Haven. 5. Se realizó toma de muestra sanguínea por venopunción y se recolectó 10ml de suero para posterior análisis de citocinas TNF- α , IL-8, IL-10, IL-1, IL-6 mediante método de ELISA. 6. La clasificación funcional fue hecha acorde a las guías internacionales. Se utilizaron 3 escalas para categorizar la severidad de la cirrosis: CHILD- PUGH (A, B, C), D'Amico (1-5) y MELD. Definición de escalas de severidad: • CHILD-PUGH: se tomaron como referencia las variables de laboratorio: albúmina, INR, bilirrubina total y de exploración física: encefalopatía y ascitis. Con lo cual se identificó a los pacientes en Clase A (5-6 puntos), Clase B (7-9 puntos) y Clase C (10-15 puntos). • MELD: se tomó como referencia el nivel de INR, bilirrubina total, creatinina y el uso de terapia de reemplazo renal. Con lo cual se agrupó a los pacientes en < 15 puntos, 16-24 puntos, 25 a 43 puntos y >34 puntos. • D'Amico: Se categorizó a los pacientes en 5 diferentes estadios. Estadio 1: Ausencia de várices esofágicas. Estadio 2: Hipertensión Portal y presencia de várices esofágicas. Estadio 3: Presencia de UN evento de descompensación, (generalmente sangrado variceal) Estadio 4: Presencia de UN evento de descompensación (ascitis, encefalopatía, peritonitis bacteriana espontánea). Estadio 5: > 2 eventos de descompensación. 7. Comité de Ética El presente estudio se llevó a cabo bajo las pautas establecidas en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Con número de registro MI20-0002. Análisis de datos Análisis estadístico Para la descripción de variables cualitativas se utilizó porcentaje y para la descripción de variables cuantitativas se utilizaron medias y desviación estándar. Se utilizó la prueba de T de Student para la comparación de las variables. Se utilizó ANOVA para determinar la diferencia entre grupos y estadios. Se consideraron estadísticamente significativos los valores con $p < 0.05$ Capítulo VI RESULTADOS Características demográficas de la población. En el presente estudio se reclutó un total de 108 pacientes, de los cuales agrupados por etiología fueron: 27 pacientes de etiología por alcohol, 28 por ENHA, 25 pacientes por VHC y 28 por cirrosis autoinmune. Dentro de los datos demográficos se incluyeron 55 pacientes masculinos (siendo el 96% de los pacientes de etiología alcohólica y el 54% de los pacientes con ENHA) y 53 pacientes femeninos, (86% de etiología por cirrosis autoinmune y 60% por VHC), con una media de edad de 56 años (± 11). Escalas de severidad de Cirrosis En la escala de CHILD- PUGH, en estadio A se reclutaron 45 pacientes (42%), en estadio B 39 pacientes (36%) y en estadio C 24 pacientes (22%). En D'Amico: estadio 1 y 2 (fase compensada) se incluyeron 34 pacientes, (32%) D'Amico estadio 3 y 4 (fase de inflamación) 33 pacientes (30%) y D'Amico estadio 5 (fase de inmunosupresión) 41 pacientes (38%). En MELD <15 puntos se agruparon 84 pacientes, (77%), de 16-24 puntos se incluyeron 16 pacientes (15%), de 25 a 34 puntos fueron 6 pacientes (6%) y >34 puntos 2 pacientes (2%). Perfil de citocinas de acuerdo a etiología En los pacientes con cirrosis de etiología por alcohol: se encontró un aumento en los niveles séricos de citocinas pro inflamatorias IL-8 e IL-6, conforme progresa la cirrosis, de compensada a fases de descompensación. Con niveles séricos de 34.8 pg. (± 38) y 2.5 pg. (± 4) respectivamente, en CHILD-PUGH A, aumentando a concentraciones séricas de 196 pg (± 92) y 59 pg (± 43) en CHILD-PUGH C, siendo estadísticamente significativo con un valor de $p < 0.001$. En la escala de D'Amico en estadio 1 y 2 se encontraron valores de 15.6pg (± 19.3) y 2.7pg (± 5.5), aumentando a 178.3pg (± 97.2) y 55.9pg (± 40.8) en un estadio 5, con un valor de $p < 0.001$. Y finalmente en la escala de MELD <15 puntos: niveles de 55.5pg (± 42) y 22.1pg (± 26), aumentando a 133pg (± 60) y 118pg (± 10) en MELD >34 puntos, con un valor de $p = 0.003$. En los pacientes con cirrosis de etiología por ENHA: se encontró un aumento de la citocina pro inflamatoria IL-6 conforme progresa la cirrosis siendo mayor en fase de inmunosupresión. Con niveles séricos de 6.7pg (± 23) en CHILD-PUGH A, aumentando a 32.1pg (± 27) en CHILD-PUGH C, con valor de $p = 0.046$. En escala de D'Amico en estadio 1 y 2, valores de 0.2pg (± 0.7) aumentando a 19.5pg (± 21) en D'Amico estadio 5, valor $p = 0.028$. En los pacientes con cirrosis de etiología por Virus C: se encontró un aumento de la citocina IL-8 en fases de descompensación. Destacando concentraciones séricas en CHILD-PUGH A de 9.7pg (± 9), aumentando a concentraciones de 61.5pg (± 27) en CHILD-PUGH C, valor de $p = 0.01$. Y en escala de D'Amico estadio 1 y 2 niveles de 5.8pg (± 3), aumentando a 43.9pg (± 31) en D'Amico estadio 5, valor $p = 0.001$. Así mismo la presencia de TNF- α en las fases de compensación en D'Amico estadio 1 y 2 con niveles séricos de 4.1pg (± 4), valor $p = 0.01$ Y finalmente en los pacientes con cirrosis de etiología autoinmune: se encontró un aumento de citocina IL-6 en fases de descompensación. Lo cual fue valorable en la escala de D'Amico, estando ausente en D'Amico estadio 1 y 2, y elevándose a 31.2pg (± 45) en D'Amico estadio 5, valor $p = 0.008$. Figura. Resultado de citocinas de acuerdo a etiología Figura. Resultado de citocinas de acuerdo a severidad (D'Amico) CAPÍTULO VII DISCUSIÓN En este estudio prospectivo, observacional y transversal, se reclutó en el período de un año a un total de 108 pacientes. A los cuales se les realizó la cuantificación sérica de citocinas: IL-1, IL-10, IL-8, IL-6 y TNF- α mediante método de ELISA. En este estudio se evidenció un aumento en los niveles séricos de citocinas pro inflamatorias IL-6 e IL-8 en las fases de descompensación (CHILD-PUGH C, D'Amico estadio 5 y MELD >16puntos) siendo estadísticamente significativo con un valor de $p < 0.001$. En estudios previamente realizados se ha demostrado un aumento de la citosina TNF- α en pacientes con hepatitis alcohólica por lo cual se ha iniciado un campo en investigación con bloqueadores del TNF- α como el infliximab dentro del tratamiento. (12, 13), así mismo la manipulación de la vía IL-1 / IL-1R ha despertado mucho interés. Los hallazgos de este estudio permiten ampliar la investigación de la disfunción inmunitaria asociada a la progresión de la cirrosis hepática, lo cual plantea un campo de interés en la búsqueda de posibles dianas terapéuticas, con la intención de reducir el riesgo de infección y

IL-6. En los pacientes con cirrosis por alcohol se encontró la mayor elevación de IL-8 e IL-6 en fases de inmunosupresión. En los pacientes con cirrosis por Virus C se encontró una elevación de TNF-alfa en las fases de compensación. Las citocinas que tuvieron mayor desempeño para diferenciar los cambios en el patrón inmunológico de acuerdo a las fases de severidad fueron IL-6 e IL-8. La clasificación de D'Amico parece reflejar mejor la diferencia entre los estadios de compensación, inflamación e inmunosupresión. CAPÍTULO IX BIBLIOGRAFÍA 1. New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis. Rajiv Jalan, Gennaro D'Amico, Jonel Trebicka, Richard Moreau, Paolo Angeli, Vicente Arroyo. *Journal of Hepatology* 2021 vol. 75 j S14-S26 2. Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic liver failure. *N Engl J Med* 2020 May 28;382(22):2137-2145. 3. Planas R, Montoliu S, Ballestè B, Rivera M, Mireia M, Masnou H, et al. Natural History of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastro Hepatol* 2006;4:1385-1394. 4. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-231 5. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol* 2018;68: 563-576. 6. Agustín Albillos, Margaret Lario, Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *Journal of Hepatology* 2014 vol. 61 j 1385-1396 7. Schalk Van der Merwe, Shilpa Chokshi, Agustín Albillos. The multifactorial mechanisms of bacterial infection in decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2021 vol. 75 j S82-S100 8. Bernsmeier C, van der Merwe S, Périanin A. Innate immune cells in cirrhosis. *J Hepatol* 2020; 73:186-201. 9. Ubeda M, Munoz L, Borrero MJ, Diaz D, Frances R, Monserrat J. Critical role of the liver in the induction of systemic inflammation in rats with preascitic cirrhosis. *Hepatology* 2010;52:2086-2095. 10. Bernsmeier C, Pop OT, Singanayagam A, Triantafyllou E, Patel VC, Weston CJ. Patients with acute-on-chronic liver failure have increased numbers of regulatory immune cells expressing the receptor tyrosine kinase MERTK. *Gastroenterology* 2015; 148:603- 615. 11. Fischer J, Silva TE, Soares ESPE, Colombo BS, Silva MC, Wildner LM, et al. From stable disease to acute-on-chronic liver failure: circulating cytokines are related to prognosis in different stages of cirrhosis. *Cytokine* 2017; 91:162-169 12. Mookerjee RP, Sen S, Davies NA, Hodges SJ, Williams R, Jalan R. Tumour necrosis factor alpha is an important mediator of portal and systemic haemodynamic derangements in alcoholic hepatitis. *Gut* 2003;52:1182-1187 13. Tilg H, Jalan R, Kaser A, Davies NA, Offner FA, Hodges SJ, et al. Anti-tumour necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003;38:419-425. 14. Dinarelli CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev* 2018;281:8-27. 15. INEGI/Secretaría de Salud. DGIS, 2008: <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/> CAPÍTULO II CAPÍTULO III CAPÍTULO IV CAPÍTULO V