

## **MEDIADORES INFLAMATORIOS EN LA SEPSIS NEONATAL**

C Santana Reyes, G González Azpeitia, E Domenech Martínez\*, A García-Alix Pérez.

Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias (Las Palmas de GC)

y \*Hospital Universitario de Canarias (Tenerife).

### **Resumen**

La inflamación, resultado de la activación del sistema de defensa del huésped frente a los patógenos, es debida en gran parte a factores humorales: proteína-C reactiva (PCR), complemento, anticuerpos,... La PCR y el recuento leucocitario han sido las herramientas más utilizadas para el diagnóstico precoz de sepsis neonatal. Sin embargo, ninguna de las pruebas de laboratorio estudiadas ha sido capaces de identificar certera y precozmente al neonato infectado.

Las citocinas son moléculas solubles que actúan de forma no enzimática como señales intercelulares que modulan la función celular en la inflamación regulando el crecimiento, la motilidad y diferenciación de distintas células. Existe gran interacción entre ellas, siendo inductoras o inhibidoras de la síntesis de si mismas o de otras y comparten funciones biológicas. Sus efectos se modifican por la magnitud de su producción, la vida media, distribución corporal y los inhibidores naturales.

La sepsis contribuye a la morbi-mortalidad en el período neonatal. El diagnóstico y tratamiento precoces mejoran su pronóstico pero se dificultan por la inespecificidad clínica y el aislamiento tardío del germen. En un reciente estudio, nosotros examinamos la utilidad en el diagnóstico de sepsis neonatal, precoz y tardía, de las concentraciones de distintas citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8 y IL-2Rs) y PCR en sangre de cordón y en sangre periférica. En sangre de cordón sólo la IL-8 mostró valor diagnóstico. Todas las citocinas estudiadas y la PCR presentaron utilidad diagnóstica en sangre periférica. La combinación de PCR+IL-8+ IL-2Rs presentó la mejor eficacia diagnóstica.

**Palabras Clave.** Sepsis neonatal, interleucinas, factor de necrosis tumoral, proteína-C reactiva.

## INTRODUCCIÓN

La respuesta inflamatoria es el resultado de la activación del sistema de defensa en el huésped ante la presencia de agentes patógenos. Gran parte de esta respuesta es debida a los efectos biológicos de los mediadores humorales. El papel de estos factores en el aumento de la fagocitosis es bien conocido, existiendo diversas moléculas, como la fibronectina, la PCR o la lactoferrina que facilitan la fagocitosis, pero principalmente los anticuerpos y los componentes del complemento. En las reacciones inmunológicas e inflamatorias se secretan otros mediadores humorales: glicoproteínas solubles de bajo peso molecular, que constituyen mediadores endógenos de la respuesta a la infección y que se engloban bajo el término “**citocinas**” (1).

### CITOCINAS

Las citocinas actúan de forma no enzimática como señales intercelulares que modulan la función celular en la respuesta inflamatoria, regulando el crecimiento, la motilidad y la diferenciación de los leucocitos y células no leucocíticas. Sus funciones se realizan por efecto **autocrino** (sobre la propia célula que la produce), **paracrino** (sobre el microambiente de la célula) o **endocrino** (acción distal). Las citocinas se unen a receptores en la superficie celular y una determinada citocina puede activar distintos tipos de células y compartir con otras citocinas actividades biológicas (2). Existe gran interacción entre ellas, siendo inductoras o inhibidoras de la síntesis de si mismas o de otras. Los factores más importantes que influyen sobre los efectos *in vivo* son la magnitud de su producción, la vida media, la distribución corporal y la presencia de inhibidores naturales. Existen distintas clasificaciones de las citocinas. Según sus funciones biológicas se definen distintos grupos:

**A.- Citocinas antivirales. Interferones (INFs).** Son sustancias que de forma no específica interfieren en la replicación viral. Derivan mayoritariamente de los leucocitos, distinguiéndose varias formas: INF- $\alpha$ , el INF- $\beta$ , derivado también de los fibroblastos, el INF- $\gamma$  y el INF-T. Los INFs también inhiben el crecimiento y la diferenciación celular por la cual han sido usados en el tratamiento de cánceres o en la esclerosis múltiple.

**B.-Factores de crecimiento: Factores estimuladores de colonias (CSF).** Son moléculas que estimulan el crecimiento de un grupo determinado de células. Su denominación se basa en la morfología de la colonia cuyo crecimiento estimulan: factor estimulador de colonias de macrófagos, factor estimulador de colonias de granulocitos, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y el multi-CSF o Interleucina-3. Incluyen además eritropoyetina e interleucinas (IL) como la IL-4 o la IL-5.

Se han descrito factores de crecimiento no hematopoyéticos que actúan sobre el crecimiento del tejido conectivo para la reparación del tejido dañado. Entre estos destacan, el factor de crecimiento en transformación-

\$ (TGB-\$), el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento de fibroblastos.

**C.- Citocinas inflamatorias.** Las citocinas inflamatorias son un amplio grupo que incluye todas las interleucinas (IL) y el TNF (1,3). Hay al menos, 15 interleucinas descritas (IL-1 a IL-15). En muchos casos comparten las mismas células productoras y sus actividades biológicas. A unas citocinas se le adjudican propiedades proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF) y otras presentan actividad antiinflamatoria (IL-4, IL-6, IL-10, IL-13,...). Las más importantes involucradas en la patología neonatal son:

***Interleucina-1.*** Citocina primordial en la respuesta inflamatoria a la infección bacteriana, cuyos principales productores son los monocitos circulantes (4,5). Los macrófagos y otras células (epiteliales, astrocitos, linfocitos, neutrófilos y fibroblastos), también sintetizan IL-1, pero en menor cuantía. La familia de la IL-1 está integrada por IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1ra), a los que se le añaden dos tipos de receptores: I y II (6). Los de tipo I se encuentran sobre los linfocitos T y fibroblastos y los receptores tipo II son encontrados sobre neutrófilos, monocitos y células B. El estímulo más potente para la secreción de IL-1 es la endotoxina, pero otros componentes bacterianos también aumentan su producción, así como el TNF. Los efectos de la IL-1 son numerosos (Figura 1) y muchos se solapan con los del TNF y la IL-6 (7). Algunos de estos efectos son mediados a través de la inducción de otras citocinas, como la IL-2, INF, TNF, IL-6 ó IL-8, así como sobre sus receptores. Los efectos varían dependiendo de la concentración en sangre. La inyección de 10-100 ng/k produce sueño, neutrofilia, fiebre, anorexia, aumento en la producción de IL-6 y de proteínas de fase aguda. Con dosis más altas (5 $\mu$ g/k) se observa linfopenia, hipotensión y alteraciones hemodinámicas, congestión vascular y coagulopatía. La IL-1 aumenta la síntesis de prostaglandinas (PG) I $_2$  y E $_2$ . Cuando la síntesis y la actividad de la IL-1 escapa a los mecanismos reguladores, la respuesta inflamatoria es desmesurada, pudiendo ser letal. Diversos agentes aminoran los efectos de la IL-1 impidiendo una respuesta inflamatoria masiva. El antagonista del receptor (IL-1ra) bloquea su actividad y el receptor soluble (IL-1Rs), se une a la IL-1 limitando sus efectos fisiopatológicos (8,9).

Agentes infecciosos, traumáticos o de otra etiología aumentan los niveles de IL-1 en el período neonatal (10). Diversos estudios han mostrado que la administración de IL-1 recombinante aumenta la resistencia a la infección por algunos gérmenes (11,12). El mecanismo no ha sido aclarado, pero es mayor cuando se administra IL-1 al inicio de la infección. La administración de IL-1 junto con TNF- $\alpha$  tiene efecto sinérgico en la resistencia y su administración con antibióticos aumenta la actividad bactericida de éstos últimos.

***Factor de necrosis tumoral (TNF).*** Las células de la línea monocítica /macrofágica son la fuente

más importante para el TNF-", aunque otras células son capaces de producirlo (13). El TNF- $\beta$  es segregado por los linfocitos T estimulados y aunque es distinto del TNF-", se une a los mismo receptores y produce similares efectos biológicos. El TNF se produce ante la presencia de bacterias o productos bacterianos en el organismo. El estímulo más estudiado es el lipopolisacárido (14,15), pero otros estímulos exógenos o endógenos, como el mismo TNF, GM-CSF o la IL-1 pueden aumentar la producción. Al igual que la IL-1, es una citocina inflamatoria de primer orden, cuya actividad es mediada por la producción de otras citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-8), desencadenándose reacciones en cascada con múltiples funciones de amplificación o modulación. TNF e IL-1, comparten muchos efectos biológicos y muestran efecto sinérgico (16) (Tabla I). Las actividades del TNF son promover la inflamación y la destrucción tisular en presencia de endotoxinas. El TNF produce un aumento de la adherencia de los leucocitos al endotelio y eleva su capacidad fagocítica. Además, es el primer mediador del shock endotóxico, el cual es producido en parte por sus efectos adversos sobre el endotelio vascular. Junto con la IL-1, el TNF aumenta la producción de PGI<sub>2</sub> y óxido nítrico que causan hipotensión arterial, la cual es acentuada por la sustancia cardioinhibitoria producida por los macrófagos. Los neonatos con sepsis muestran niveles altos de TNF y en algunos trabajos los niveles se correlacionaron con la mortalidad y la gravedad de la sepsis (17,18).

Dado la potente acción del TNF en la respuesta inflamatoria, su síntesis está estrechamente regulada para que la producción sea adecuada, ya que esta citocina no puede ser indiscriminadamente producida. El organismo posee mecanismos moduladores de su actividad, como el receptor soluble para el TNF (TNF-Rs), que se une a éste impidiendo sus efectos biológicos, modulando así su actividad proinflamatoria.

**Interleucina 6.** La mayoría de las células nucleadas son capaces de sintetizar IL-6, aunque su fuente más importante son los monocitos y los macrófagos. Las células endoteliales, linfocitos T y B, fibroblastos y células del SNC (astrocitos y microglia) también sintetizan cantidades importantes tras la exposición a una amplia variedad de sustancias como lipopolisacáridos (LPS), IL-1 y TNF. Los receptores de IL-6 están unidos a la superficie celular o en forma soluble en fluidos biológicos. El receptor soluble (gp80) (1), a diferencia de los IL-1Rs y TNF-Rs, aumenta la actividad de la citocina. En cambio, la forma soluble del receptor gp130 tiene efectos inhibitorios (19).

Los niveles plasmáticos de IL-6 se elevan precozmente en la infección y permanecen elevados dependiendo de la severidad y la duración del proceso. La IL-6 aparece en la circulación poco tiempo después de la inyección de endotoxina (7). El pico es precedido por aumento del TNF, que en sinergismo con la IL-1 estimula

la producción de la IL-6. Estas tres citocinas comparten muchos efectos (Tabla I). Las actividades de la IL-6 son diversas: induce la síntesis de proteínas de fase aguda, estimulación de los linfocitos B, etc. Aunque la IL-6 es un débil inductor de otras citocinas o receptores, con la excepción del receptor de la IL-2, es capaz de modular la actividad de la IL-1 y el TNF mediante inducción del antagonista del receptor de IL-1 y del receptor soluble de TNF. *In vitro*, la IL-6 inhibe la síntesis de IL-1 y TNF (20), por lo que se la considera también una citocina antiinflamatoria y su papel está más en relación con la reparación de tejidos dañados que con la activación de mecanismos de defensa. Además, la IL-6 actúa como factor de crecimiento hematopoyético y produce neutrofilia. En pacientes con sepsis la IL-6 en suero está aumentada en la fase inicial y se correlaciona con la severidad de la enfermedad. Los neonatos con sepsis presentan niveles elevados, aunque su valor pronóstico no es bien conocido (18,21).

**D. Citocinas reguladoras de los linfocitos.** Son citocinas que tienen su papel importante en la regulación de la actividad y crecimiento de los linfocitos T y B, jugando por tanto un papel de relieve en la respuesta inmune (1,6). Comprenden varias IL y también TNF e INF- $\gamma$ .

**Interleucina 2.** La producción y la secreción es mayoritariamente por las células T maduras, en un período comprendido entre 4 y 12 horas tras la activación de dichas células por antígenos o mitógenos (22). La IL-2 tiene una respuesta inmune sobre distintas células. En su presencia, los linfocitos T presentan una expansión clonal y aumentan su actividad citotóxica, mediando así la magnitud de la respuesta inmune de los linfocitos T. La IL-2 también actúa como un factor de crecimiento de las células B. Cuando actúa sobre los monocitos, éstos se diferencian en macrófagos o fagocitos y aumentan su capacidad de ingerir sustancias extrañas. Ante la IL2, las células NK también aumentan su proliferación y actividad citotóxica. La respuesta inducida por la IL-2 es iniciada al producirse la unión de la citocina con su receptor (IL-2R). Este receptor puede desprenderse de la superficie celular y encontrarse de forma soluble en el plasma (IL-2Rs)

**E.-Quimocinas.** Son potentes quimiotácticos y activadores de las células inflamatorias y de los fibroblastos (1), son producidos por linfocitos, macrófagos, células endoteliales y por células no inflamatorias como los hepatocitos. La producción de estas citocinas es inducida por la IL-1, TNF y el INF- $\gamma$ . Tienen funciones especializadas en la inflamación y reparación tisular. Se dividen en dos grupos bien diferenciados: " y \$ (23). De los miembros de la familia " destaca la IL-8, pero también pertenecen a este grupo el factor plaquetario 4 (PF4), la \$-tromboglobulina (\$-TG) y la proteína de activación de los neutrófilos epiteliales. La familia \$ ha sido descubierta recientemente e incluye el factor activador de la quimiotaxis de los macrófagos, el receptor activado

de las células T normales, expresado y secretado (RANTES) y sustancias que atraen a los monocitos y células T activadas.

**Interleucina 8.** Es un pequeño péptido producido junto con TNF, IL-1 e IL-6, por los monocitos y varias células tisulares (fibroblastos, células endoteliales) en respuesta al LPS y a otras citocinas tales como IL-1, TNF e INF- $\gamma$ . Para su función de quimiotaxis es imprescindible la presencia de moléculas de adhesión celular, que se manifiestan sobre la superficie celular (23). Esta citocina también induce cambios de forma y exocitosis de los gránulos de los neutrófilos, modula la adhesión de los mismos y aumenta la proliferación de los queratinocitos. En pacientes infectados, las concentraciones de IL-8 están elevadas y en neonatos con sepsis se ha observado aumento de los niveles (24). La invasión bacteriana del líquido amniótico se asocia con un aumento de esta citocina en dicho líquido, siendo sus niveles un marcador sensible de esta entidad clínica.

#### **UTILIDAD DE LOS PRODUCTOS INFLAMATORIOS EN LA SEPSIS NEONATAL**

La sepsis continúa contribuyendo en gran medida a la morbilidad y mortalidad en el período neonatal. El diagnóstico precoz y el tratamiento apropiado reducen la morbi-mortalidad del proceso. Sin embargo, la expresión clínica neonatal es inespecífica y la confirmación de la existencia de infección mediante el aislamiento del germen en fluidos corporales requiere un período de tiempo. De aquí, que detectar rápida y certeramente este proceso, sigue siendo un reto en la perinatología actual. Recientemente nosotros examinamos la utilidad diagnóstica de distintas citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  y IL-2Rs) y PCR en sangre de cordón (25) y periférica en la sepsis neonatal, tanto precoz como tardía.

Los principales resultados de nuestro estudio se muestran en las Tablas II y III. Realizamos curvas ROC para todas las variables estudiadas. De los parámetros en sangre de cordón, sólo la IL-8 mostró valor diagnóstico (área bajo la curva= 0,716). La IL-6 se mostró elevada tanto en neonatos infectado como en los enfermos sin infección sin mostrar diferencias significativas entre ellos. En sangre periférica, tanto las citocinas como la PCR manifestaron valor diagnóstico. Las áreas bajo la curva se muestran en la Tabla IV así como los puntos de corte idóneos y la sensibilidad y especificidad para cada uno de los parámetros estudiados. La mejor combinación diagnóstica fue PCR + IL-8 + IL-2Rs, que mostró una sensibilidad de 85% y una especificidad de 97,1%.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Oppenheim J J, Saklatvala J. Cytokines and Their Receptors. En: Oppenheim JJ, Rossio JL, Gearing AJ, editores. Clinical Applications of Cytokines. Role in pathogenesis, diagnosis and therapy. Oxford University Press. 1993: 1-15.
2. Arai K, Lee F, Miyahima A, Arai N, Yokota T. Cytokines: coordinators of immune and inflammatory response. Annu Rev Biochem 1990; 59: 1045-1049.
3. Arai K, Lee F, Miyajima A, Arai N, Yokota T. Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses. Annu Rev Biochem 1990: 783-836.
4. Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute phase response. N Engl J Med 1984; 29: 1413-18.
5. Tocci JM, Schimdt JA. Interleukin-1: Structure and function. En Remick DG and Friedland JS, editores. **Cytokines in the Health and the Disease. New York 1997: 1-28.**
6. O'Garra A. Interleukines and the immune system. Lancet, 1989; 29:943-47.
7. Van Deuren M, Dofferhoff A S, Van Der Meer J WM. Cytokines and the response to infection. J Pathol 1992; 168: 349-356.
8. Dinarello C A. Role of Interleukin-1 in infections diseases. Immunology Reviews 1992; 119-146.
9. Dinarello C A. Inflammatory Consequences of Cytokines in Infections Diseases. En: Oppenheim JJ, Rossio JL, Gearing AJ, editores. Clinical Applications of Cytokines. Role in pathogenesis, diagnosis and therapy. Oxford University Press 1993: 35-41.
10. De Bont ES, Martens A, Van Raan T, Samson G, Fetter W, Okken A et al. Tumor necrosis factor-alfa, Interleukin-beta and Interleukin-6 plasma levels in neonatal sepsis. Pediatr Res 1993; 33: 380-83.
11. Ozaki Y, Ohashi T, Minami A, Nakamura S. Enhanced resistance to bacterial infection induced by recombinant human interleukin-1. Infect Immun 1987; 55: 1436-40.
12. Van't Wout JW, Van der Meer JWM, Barza M, Dinarello CA. Protection of neutropenic mice from lethal *Candida albicans* infection by recombinant interleukin-1. Eur J Immunol 1988; 18:1143-46.
13. Tracey KJ. Tumor necrosis Factor. En: Remick DG and Friedland JS, editores. Cytokines in Health and Disease. London: Marcel Dekker 1997: 223-39.
14. Michie HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhang A, O'Dwyer S, Dinarello C. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. N Engl J Med 1988; 315: 1481-86.
15. Adams JL, Semrad SD, Czuprinsky CJ. Administration of bacterial lipopolysaccharide elicits circulating tumor necrosis factor-alpha in neonates calves. J Clin Microbiol 1990; 28: 998-1001.
16. Cannon J B, Tompkins R E, Gelfland G A, Michie H, Stanford G, Van der Meer J et al. Circulating Interleukin-1 and TNF in septic shock and

- experimental endotoxin fever. *J Infect Dis J* 1990; 161: 79-84.
17. Girardin EP, Berner ME, Grau GE, Suter S, Lacourt G, Paunier L. Serum tumornecrosis factor in newborns at risk for infections. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 645-47.
  18. De Bont Es, Martens A, van Raan J, Samson G, Fetter WP, Okken A et al. Diagnostic value of plasma levels of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Interleukin-6 in newborn with sepsis. *Acta Paediatr* 1994; 84: 696-99.
  19. Cox G, Gauldie J. Interleukin-6. En Remick DG and Friedland JS, editores. *Cytokines in Health and Disease*. London: Marcel Dekker 1997: 81-99.
  20. Schindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R, Clark S C, Dinarello C A. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1 and tumor necrosis factor (TNF) in human mononuclear cells: IL-6 supresses IL-1 and TNF. *Blood* 1990; 76:40-44.
  21. Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F. Interleukin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1994; 93: 54-58.
  22. Smith KA. Interleukin -2: inception, impact and implications. *Science* 1988, 240: 1169-1176.
  23. Kunkel SL, Lukacs NW, Chensue SW, Strieter RM. Chemocines and the inflamatory response. En: Marcel Dekker editor. *Cytokines in the Health and the Disease*. New York 1997: 121-32.
  24. Franz AR, Steinbach G, Pohlandt F. Interleukin-8 is a sensitive and specific marker for early onset bacterial infection and nosocomial bacterial infection in preterm infant. *Pediatr Res* 1997; 42:400.
  25. Santana C, Guindeo MC, Dominguez C, Domenech E, Garcia-Alix A. Blood cord levels of IL-6, IL-8, TNF and IL-2RS as indicator of early sepsis. *Pediatr Res* 1997; 42:400.



**Tabla I.** Comparación de las propiedades biológicas de la IL-1, IL-6 y TNF.

Propiedad biológica	IL-1	IL-6	TNF
Pirógeno endógeno	+	+	+
Inducción ondas lentas del sueño	+	+	-
Activación de células B	+	+	+
Activación de células T	+	+	+
Síntesis de Ig	-	-	+
Proliferación de fibroblastos	+	+	-
Activación de Stem Cell	+	-	+
Resistencia.no específica a la infección	+	+	+
Activación cél. Endoteliales	+	+	-
Activación cél. Sinoviales	+	+	-
Shock séptico	+	+	-
Inducción de IL-1, IL-8 y TNF	+	+	-
£ síntesis proteínas hepáticas	+	+	+

**Tabla II.** Niveles de citocinas (media±EEM) en sangre de cordón en el grupo I (neonatos con infección), grupo II (neonatos con patología no infecciosa y grupo III (controles sanos)

Citocina	Grupo I (n=10)	Grupo II (n=11)	Grupo III (n=10)
IL-1\$ (pg/ml)	11,9 ± 6,4	12,3 ± 1,3	15,3 ± 7,6
IL-6 (pg/ml)	360,4 ±157,8*	158,8 ±122,3*	8,6 ±3.12
IL-8 (pg/ml)	389,3±115,9°	30,2±5,1	33,9±8,6
TNF-'' (pg/ml)	2,67 ± 0,69	2,6 ± 0,95	2,06 ± 0,72
IL-2Rs (U/ml)	1179 ± 280	1443±510	837,7 ± 78,4

\*= $p < 0,01$  vs Grupo III°= $p < 0,05$  vs Grupo II y III

**Tabla III.** Niveles de citocinas (media±EEM) en sangre periférica en los grupos de estudios (I: neonatos con infección. II : neonatos con patología no infecciosa. III: grupo control). Mostramos los valores de p obtenidos al comparar los niveles de las distintas citocinas entre los tres grupos.

Citocina	Grupo I (n=20)	Grupo II (n=20)	Grupo III (n=20)
<b>IL-1\$ (pg/ml)</b>	<b>83 ± 37<sup>a,b</sup></b>	<b>10 ±5</b>	<b>11,07± 6</b>
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	<b>809±293<sup>a</sup></b>	<b>269±76<sup>a</sup></b>	<b>44,0 ± 32</b>
<b>IL-8 (pg/ml)</b>	<b>2878±1004<sup>c</sup></b>	<b>117±496<sup>d</sup></b>	<b>36±7,43</b>
<b>TNF-<sup>α</sup> (pg/ml)</b>	<b>89 ± 50<sup>a,c</sup></b>	<b>7,5±4,3</b>	<b>5,97 ± 2,2</b>
<b>IL-2Rs (U/ml)</b>	<b>4294±735<sup>e,f</sup></b>	<b>1909±242</b>	<b>1192 ± 111</b>

<sup>a</sup>= p<0,05 vs Grupo III; <sup>b</sup>= p<0,001 vs Grupo II

<sup>c</sup>= p<0,01 vs Grupo II; <sup>d</sup>= p<0,001 vs grupo III

<sup>e</sup>= p<0,05 vs Grupo II; <sup>f</sup>= p<0,001 vs Grupo III

**Tabla IV.** Niveles idóneos de decisión para la PCR y las citocinas estudiadas en sangre periférica y sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos para los distintos puntos de corte. Mostramos el área calculada bajo la curva ROC para PCR y citocinas.

	PCR	IL-1	IL-6	IL-8	TNF	IL-2Rs
<b>Nivel de decisión</b>	<b>1.52</b>	<b>24,5</b>	<b>30</b>	<b>63</b>	<b>3,5</b>	<b>2780</b>
	<b>mg/dl</b>	<b>Dg/ml</b>	<b>Dg/ml</b>	<b>Dg/ml</b>	<b>Dg/ml</b>	<b>U/ml</b>
<b>Sensibilidad</b>	<b>80</b>	<b>60</b>	<b>61</b>	<b>74</b>	<b>64</b>	<b>63</b>
<b>Especificidad</b>	<b>92</b>	<b>87</b>	<b>80</b>	<b>88</b>	<b>96</b>	<b>91</b>
<b>VPP (%)</b>	<b>93</b>	<b>62</b>	<b>52</b>	<b>64</b>	<b>58</b>	<b>58</b>
<b>VPN (%)</b>	<b>85</b>	<b>75</b>	<b>89</b>	<b>94</b>	<b>88</b>	<b>88</b>
<b>Área bajo curva ROC</b>	<b>0,745</b>	<b>0,704</b>	<b>0,696</b>	<b>0,729</b>	<b>0,732</b>	<b>0,737</b>

