



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**HIPOURICEMIA COMO FACTOR DE MAL PRONOSTICO PARA
PACIENTES EN ESTADO CRITICO EN EL HOSPITAL REGIONAL
“LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS” EN LA CIUDAD DE MEXICO
(FEBRERO 2015 - JULIO 2015)**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA
NORMA MARCELA ESQUEDA ORNELAS**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA**

ASESOR DE TESIS:

DR. JORGE VILLALPANDO HERNANDEZ

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 131.2016

MÉXICO, DF. AÑO: 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA
COORD. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. GUILBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. CARLOS LENIN PLIEGO REYES
PROFESOR TITULAR

DR. JORGE VILLALPANDO HERNÁNDEZ
ASESOR DE TESIS

RESUMEN

Antecedentes: La sepsis es una de las causas más frecuentes de ingreso a la unidad de cuidados intensivos. El síndrome séptico resulta de una reacción del huésped ante la infección, que incluye una respuesta inflamatoria sistémica robusta, coagulación reforzada y alteraciones en la fibrinólisis. Varios biomarcadores se han propuesto como valores diagnósticos y pronósticos pero ninguno ha demostrado sensibilidad y especificidad aceptable en uso de rutina clínica, dentro de los que destacan PCR, procalcitonina, ferritina, fibrinógeno, grelina, resistina, Leptina, niveles de IL-1, IL-6, FTN-alfa. El ácido úrico es un potente barredor de radicales libres que incrementa la respuesta al estrés oxidativo, puede funcionar como un prooxidante el exceso puede dar paso al estrés oxidativo y el déficit favorece el inicio y la evolución de la sepsis, la insuficiencia orgánica y el colapso cardiovascular.

Objetivo: Determinar si los niveles de ácido úrico disminuidos se asocian a mal pronóstico en pacientes en estado crítico (Intubados) en servicio de Hospitalización de Medicina Interna, Hospital regional Lic. Adolfo López Mateos, en el periodo comprendido de febrero 2015 a julio del 2015.

Material y Métodos: estudio analítico, abierto, prospectivo y transversal efectuado en pacientes mayores de 18 años que cumplieron los criterios de ser pacientes en estado crítico (intubados). Se excluyeron los pacientes con antecedente de gota, nutrición parenteral rica en aminoácidos o dieta hiperproteica. Para el análisis estadístico se utilizaron pruebas de estadística analítica y el coeficiente de Pearson.

Resultados: se incluyeron 46 pacientes entre 19 y 93 años (n= 46), 39% (n= 18) hombres y 61% (n= 28) mujeres. Los principales diagnósticos de ingreso fueron: neumonía y estado de choque. El ácido úrico disminuyó durante la intubación, sin embargo no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de ácido úrico al inicio (p=0.39) y al final (p=0.46)

El delta de ácido úrico fue de 0.8 mg/dL con relación significativa con la mortalidad (p= 0.131).

Conclusión: El ácido úrico es un marcador accesible, y económico para evaluar la gravedad y mortalidad por sepsis

Palabras Clave: acido úrico, sepsis, choque séptico, SOFA, APACHE, hipotensión

AGRADECIMIENTOS

A Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencia y felicidad.

A mi madre, por ser mi compañera de vida, mi confidente, mi mejor amiga, por el gran amor y devoción que siempre has tenido, por el apoyo incondicional que me has dado, por tener la fortaleza de salir adelante ante la vida

A mi padre, por el valor y el coraje que siempre has tenido para levantarte de cualquier adversidad, porque con el ejemplo me enseñaste lo que es trabajar y por darme ánimos siempre.

A mi familia, que ha entendido mi ausencia durante estos años y ha sido fuente de apoyo constante e incondicional en los duros años de carrera profesional.

Al Dr. Romo por ser parte fundamental en mi desarrollo profesional y personal, por brindarme las herramientas para seguir preparándome, por ofrecerme su amistad, su sabiduría, su experiencia, su apoyo incondicional y sobre todo por creer en mi...

A los médicos del Hospital Adolfo López Mateos que han contribuido a mi formación y a mis asesores que guiaron el presente trabajo. Sin olvidar a todas aquellas personas que han formado parte de mi vida profesional a las que me encantaría agradecerles su amistad, consejos, apoyo, ánimo y compañía en los momentos más difíciles de mi vida.

ÍNDICE

RESÚMEN.....	4
AGRADECIMIENTOS.....	5
INTRODUCCIÓN.....	7
ANTECEDENTES.....	8
OBJETIVOS.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES.....	29
REFERENCIAS.....	30

INTRODUCCIÓN

Dentro de los múltiples retos con los que se enfrenta hoy en día el intensivista, uno de los más complejos es el caso de la mortalidad del paciente séptico, ya que se han intentado diversos abordajes multidisciplinarios desde diferentes corrientes sin obtener en muchas ocasiones resultados favorables en el pronóstico de cada uno de ellos. ⁽¹⁾

La respuesta inflamatoria que se desencadena ante un proceso infeccioso, produce citocinas, algunas de ellas proinflamatorias y otras antiinflamatorias, de manera que se echan a andar 2 procesos simultáneamente; tanto la respuesta inflamatoria sistémica como el síndrome de respuesta antiinflamatoria y es este balance junto con polimorfismos genéticos lo que determina la sobrevida de los pacientes. ⁽²⁾

Existe una diversidad de biomarcadores como son procalcitonina, proteína C reactiva, resistina, HBGM1, ferritina, leucocitos, moléculas de adhesión intercelular, niveles de interleucina-6, que nos hablan del pronóstico del paciente séptico crítico. ⁽³⁾

El ácido úrico representa de manera indirecta la capacidad antioxidante total plasmática que posee el huésped para poder entablar una respuesta inmunológica contra un determinado antígeno ya sea lipopolisacárido o peptidoglicano en base a la etiología. ⁽⁴⁾

Un enfoque del tratamiento del paciente crítico es evitar un mayor deterioro de la función de cada uno de los órganos que conforman la economía humana que es un reflejo de una adecuada perfusión tisular, evitando un imbalance entre el aporte de oxígeno y el consumo de oxígeno a nivel local. ⁽⁵⁾

El ácido úrico se encarga de estimular la respuesta inmunológica al activar las células T y las células dendríticas que son células presentadoras de antígenos, orquestando una respuesta inmunológica adecuada contra un agente nocivo. ⁽⁵⁾

Asimismo como marcador de la capacidad antioxidante corporal permite distinguir otra herramienta más del complejo rompecabezas llamado paciente crítico cuyo campo va avanzando día a día con nuevos manejos para disminuir la morbimortalidad tan importante que generan las unidades de cuidados intensivos.

ANTECEDENTES

La sepsis es una de las causas más frecuentes de ingreso a la unidad de cuidados intensivos. El síndrome séptico resulta de una reacción del huésped ante la infección, que incluye una respuesta inflamatoria sistémica robusta, coagulación reforzada y alteraciones en la fibrinólisis. (6)

Las relaciones entre infección, inflamación y sepsis están bien definidas en consensos de sociedad de medicina crítica a nivel mundial. (7)

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica puede resultar de numerosas condiciones; se define “sepsis” cuando la infección es la etiología, cuando la sepsis causa al menos una disfunción orgánica e hipotensión inducida por sepsis que sea refractaria a los retos con líquidos se denomina “choque séptico”. (8)

Grandes estudios epidemiológicos reportan una incidencia de 1 a 3 casos por 1000 pacientes por año, resultando en 750,000 casos anualmente en los Estados Unidos. (29)

El costo promedio anual de un paciente séptico en la terapia intensiva en EUA es de 17 billones de dólares. (9)

La sobrevivencia en promedio de un paciente séptico requiere 7 a 14 días de soporte en una unidad de cuidados intensivos con la mayor parte del tiempo conectado a un ventilador.

Después del egreso de la terapia intensiva la media de estancia intrahospitalaria es de 10 a 14 días. La estancia intrahospitalaria promedio de los sobrevivientes a un episodio de sepsis es de 3 a 5 semanas. (10)

Los pacientes sépticos típicamente se presentan en la sexta o séptima década de la vida, siendo afectados más comúnmente varones que mujeres. Es más frecuente en pacientes con enfermedades crónicas, particularmente en huéspedes inmunocomprometidos. Las tasas de ocurrencia son más altas en pacientes con diabetes, cáncer, terapia crónica supresora inmune o virus de la inmunodeficiencia humana. Pacientes con alteraciones en la piel, especialmente víctimas de trauma o pacientes quirúrgicos también están más propensos a desarrollar sepsis. Los procesos infecciosos no tienen límites en cuanto a género, edad, raza o geografía. (10)

La sepsis es diagnosticada por historia clínica y hallazgos físicos, corroborados por exámenes de laboratorio tales como cuenta de leucocitos, citológicos de líquidos corporales y cultivos. Detectar el síndrome en pacientes hospitalizados es particularmente importante, ya que la sepsis nosocomial se asocia a mayores estancias intrahospitalarias y mayores tasas de mortalidad comparada con procesos infecciosos adquiridos en la comunidad. (11)

Dentro de las definiciones utilizadas para explicar un proceso séptico de acuerdo al Colegio Americano de Médicos Chest/Sociedad de Medicina Crítica son: ⁽¹²⁾

Infección: es un fenómeno microbiano caracterizado por una respuesta inflamatoria en presencia de microorganismos o la invasión del tejido del huésped normalmente estéril por estos organismos.

Bacteremia: se refiere a la presencia de bacterias viables en la sangre.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es una respuesta inflamatoria generalizada que produce una variedad de daño clínico severo. Este síndrome es reconocido clínicamente por la presencia de 2 o más de los siguientes elementos:

Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$

Frecuencia cardíaca >90 latidos por minuto

Frecuencia respiratoria >20 respiraciones/minuto o $\text{PaCO}_2 <32$ mm Hg

Leucocitos $>12,000$ células/mm³, <4000 células/mm³ Bandas 10%

Sepsis: es la respuesta sistémica a la infección. Por lo tanto, en sepsis, los signos clínicos descritos en SRIS están presentes junto con evidencia definitiva de infección.

Sepsis severa: Sepsis es considerada severa cuando está asociada con disfunción orgánica, hipoperfusión, o hipotensión. Las manifestaciones de hipoperfusión se pueden incluir pero no están limitadas a acidosis láctica, oliguria, o alteración aguda en el estado mental.

Shock séptico: Se produce cuando se presenta sepsis con hipotensión a pesar del adecuado aporte de líquidos. Esto incluye trastornos de la perfusión como la acidosis láctica, oliguria, o alteración aguda en el estado mental. Los pacientes que se encuentran recibiendo agentes inotrópicos o vasopresores pueden no tener hipotensión en el momento que las anomalías de perfusión son mensuradas.

Hipotensión: Hipotensión es definido como una tensión arterial sistólica de <90 mmHg o una reducción de >40 mmHg del basal, en ausencia de otras causas de caída de la presión arterial.

Síndrome de disfunción multiorgánica: El síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) se refiere a la presencia de función orgánica alterada en el paciente agudamente enfermo en el que la

homeostasis no puede ser mantenida sin intervención. El síndrome de disfunción multiorgánica es clasificado como primario o secundario.

SDMO primaria es el resultado de una injuria bien definida en el cuál la disfunción orgánica ocurre en forma precoz y puede ser atribuible directamente al daño por si misma (por ejm., fallo renal debido a rabdomiólisis).

SDMO secundaria es un fallo orgánico que no se debe a una respuesta directa al daño en sí, pero es una consecuencia de la respuesta del huésped. En el contexto de las definiciones de sepsis y SRIS, SDMO representa el más severo final del espectro de severidad de la enfermedad caracterizada por SRIS/sepsis. A pesar de que ocasionalmente existe algún grado de inseguridad en el diagnóstico, el reconocimiento no es tan difícil.

La mayoría de los pacientes cumplen al menos 3 criterios de SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) al ingreso a la terapia intensiva. (10)

Los Cultivos corporales son considerados elementos clave para el diagnóstico de sepsis, pero la evidencia actual sugiere que los cultivos pueden no ser pivotes como una vez se creía. Mientras los cultivos facilitan el diagnóstico de infección, no todos los pacientes infectados desarrollan sepsis, y solamente unos cuantos sepsis severa. Cultivos positivos son reportados en el 8.1% de los casos pero existe un 50% de los cultivos que son falsos positivos, debido a contaminación durante su toma. (13)

La mortalidad hospitalaria varía de un 30 a 40% a pesar de un tratamiento apropiado en una unidad de cuidados intensivos. Predictores de mal pronóstico incluyen edad avanzada, cáncer e hipotermia. (14)

En la cama del paciente el mejor predictor del pronóstico es el número de sistemas u órganos con disfunción. Cada falla orgánica nueva le añade una mortalidad de 15 a 20% a la basal. (7)

En promedio cada paciente crítico presenta 2 o 3 fallas orgánicas al momento del diagnóstico, de ahí la necesidad de tener biomarcadores que puedan detectar más tempranamente el compromiso a diferentes niveles con alta sensibilidad y especificidad, para poder normar las conductas que van a mejorar el pronóstico de los pacientes. (15)

Además el número de órganos que fallan y la severidad de la disfunción que presentan, también se correlacionan con el pronóstico. Por ejemplo la necesidad de mayores dosis de vasoactivos se asocia con un peor pronóstico a comparación de aquellos que requieren menores dosis de los mismos. 17

La ventilación minuto está incrementada y la taquipnea está presente en hasta un 80% de los pacientes críticos. Temperatura mayor a 38.5 C ocurre en aproximadamente 60% de los pacientes al ingreso pero puede estar suprimida en aquellos con edad avanzada, falla renal o pacientes que toman antiinflamatorios. 23 La Hipotermia a pesar de que es poco frecuente es un hallazgo ominoso asociado con mortalidad de hasta un 60%. (5)

La letalidad de la hipotermia no se produce como consecuencia de la temperatura en si, sino como la relación de la hipotermia con la enfermedad crónica subyacente, choque y respuesta inflamatoria sistémica exagerada. (18)

Más del 90% de los pacientes críticos van a desarrollar hipoxemia suficiente para requerir oxígeno suplementario, generando una correlación con la razón PaO₂/FiO₂ menor a 300. La Taquicardia es un signo cardinal de sepsis a menos que los pacientes tengan una patología cardíaca de base o utilicen medicamentos bloqueadores del ritmo nodal. Anormalidades en la cuenta de leucocitos (más de 12,000 células/mm³ o menores de 4000 cels/mm³) son frecuentes para ser considerados diagnósticos. (12)

Varios biomarcadores se han propuesto como valores diagnósticos y pronósticos pero ninguno ha demostrado sensibilidad y especificidad aceptable en uso de rutina clínica, dentro de los que destacan PCR, procalcitonina, ferritina, fibrinógeno, grelina, resistina, Leptina, niveles de IL-1, IL-6, FTN-alfa, dentro de los muchos que existen mencionados en la literatura. (15)

El lactato sérico es sugerido como un marcador global de hipoperfusión e hipoxia tisular en sepsis. De acuerdo con la teoría, incluso antes de que los pacientes desarrollen franca hipotensión la perfusión tisular está alterada por depresión miocárdica e hipovolemia relativa debido a fuga endotelial, incremento en las demandas metabólicas y mecanismos vasoregulatorios alterados. (18)

El ácido úrico es un potente barredor de radicales libres que incrementa la respuesta al estrés oxidativo, puede funcionar como un prooxidante, ya sea mediante la estimulación de ácido úrico NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) o mediante la generación de radicales libres de oxígeno durante su producción; el exceso puede dar paso al estrés oxidativo y el déficit favorece el inicio y la evolución de la sepsis, la insuficiencia orgánica y el colapso cardiovascular. (19, 20)

Consecuentemente la demanda de oxígeno excede la disponibilidad y se refuerza la producción anaeróbica de lactato. Aunque esto se produce teóricamente, no todos coinciden en que el lactato es un marcador de hipoxia global en sepsis. (21)

Otras revisiones mencionan que el lactato es más un indicador de hipoxia regional que global, existiendo evidencias en modelos animales en el que se evidencia que el hígado e intestino son más sensibles a la alteraciones por cambios en el aporte de oxígeno. (8)

Pacientes admitidos en cuidados intensivos por cualquiera que sea la patología de base, los niveles de lactato sérico mayores de 4 mmol/litro predicen mayor mortalidad, sin embargo, aquellos pacientes que bajo un tratamiento adecuado después de 6 horas de manejo logran disminuir cifras séricas de ingreso, se ha observado mejora en la sobrevida. (16)

Es importante definir en todo paciente crítico cuando la respuesta inflamatoria sistémica se está perpetuando por un proceso infeccioso agregado o cuando es parte de la respuesta inflamatoria inicial que desencadenó la lesión. (9)

Evitar cultivos falso-positivos es importante ya que un cultivo positivo implica pruebas diagnósticas extra, modificación de la terapia antimicrobiana y añade costos significativos incluso cuando el crecimiento es eventualmente determinado como contaminación. Los cultivos verdaderamente positivos a menudo no reflejan el factor etiológico precipitante de la sepsis, ya que muchos cultivos se obtienen después de establecido el proceso séptico. (22)

Una vez que el agente infeccioso o patógeno entra en el sistema, desencadena una producción de citocinas o mediadores al estimular los receptores Toll-like entre otros múltiples mecanismos que se han descrito para incrementar la producción de inmunoglobulinas y linfocitos T con la consiguiente producción de citocinas antiinflamatorias y proinflamatorias, esta tormenta de citocinas provoca una respuesta exagerada en el organismo lo que conlleva a la disfunción orgánica y en últimos términos la falla orgánica múltiple de donde se derivan diferentes escalas pronósticas en base a diferentes parámetros bioquímicos. Las diferentes escalas que existen en terapia intensiva, tienen el común denominador de valorar el sistema nervioso central, funcionamiento hepático, estado ácido-base, función renal, el funcionamiento pulmonar mediante los índices de oxigenación y el funcionamiento hematológico a través de las plaquetas, basándose en las escalas de Bruselas y SOFA que han demostrado mayor correlación pronóstica con el estado del paciente. (22)

De estas escalas se puede obtener información en cuanto a la severidad de la disfunción orgánica que presentan estos pacientes al ser ingresados a la terapia intensiva, sin embargo el paciente crítico

es un paciente dinámico que con un manejo adecuado puede cambiar exponencialmente los pronósticos en cuestión de horas. (22)

Se han estudiado múltiples intervenciones para manejo del paciente en estado crítico, entre los que están El uso de esteroides, antioxidantes, anticuerpos monoclonales, inotrópicos, y/o aminas vasopresoras, sin que existen estudios realmente contundentes en determinar un cambio significativo para la mortalidad del paciente. (13)

La mayoría de la literatura orienta hacia un manejo desde diferentes abordajes utilizando aminas vasopresoras, antibióticos de amplio espectro en base a la sospecha clínica y basado en los antecedentes de la historia clínica, garantizando una hemodinamia adecuada así como una adecuada perfusión tisular que estará determinada por la disponibilidad de oxígeno y el consumo a nivel local. (5)

La sepsis severa es un síndrome común pero con presentación variable en pacientes de todas las edades, con un amplio rango de enfermedades subyacentes siendo por ello en algunas ocasiones difícil de identificar. Este problema está compuesto por la ausencia de pruebas diagnósticas confiables. A pesar que es existe debate científico en cuanto a los tratamientos, un abordaje organizado se ha mostrado que reduce la mortalidad significativamente. (9)

El tratamiento del paciente séptico ha evolucionado substancialmente a algunos principios básicos: control apropiado de la infección, cultivo de accesos, inicio antimicrobiano apropiado temprano, soporte agresivo y soporte ventilatorio no lesivo. (23)

OBJETIVO GENERAL

Determinar si los niveles de ácido úrico disminuidos se asocian a mal pronóstico en pacientes en estado crítico (Intubados) en servicio de Hospitalización de Medicina Interna, Hospital regional Lic. Adolfo López Mateos, en el periodo comprendido de febrero 2015 a julio del 2015.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar la mortalidad de pacientes en estado crítico (Intubados) en servicio de Hospitalización de Medicina Interna, Hospital regional Lic. Adolfo López Mateos, en el periodo comprendido de febrero 2015 a julio del 2015.

Determinar la principal causa de ingreso de pacientes en estado crítico (Intubados) en servicio de Hospitalización de Medicina Interna, Hospital regional Lic. Adolfo López Mateos, en el periodo comprendido de febrero 2015 a julio del 2015.

Determinar la estancia intrahospitalaria promedio de los pacientes en estado crítico (Intubados) en servicio de Hospitalización de Medicina Interna, Hospital regional Lic. Adolfo López Mateos, en el periodo comprendido de febrero 2015 a julio del 2015.

Determinar los niveles de ácido úrico al ingreso así como a su egreso de pacientes en estado crítico (Intubados) en servicio de Hospitalización de Medicina Interna, Hospital regional Lic. Adolfo López Mateos, en el periodo comprendido de febrero 2015 a julio del 2015

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño. Estudio prospectivo, observacional, transversal.

Sitio. Servicio de Hospitalización de Medicina Interna, Hospital regional Lic. Adolfo López Mateos.

Periodo. 6/ meses (Febrero 2015 a julio del 2015).

Población: Se tomarán como muestra a todos los pacientes que ingresen en estado crítico (Intubados) al Servicio de Hospitalización de Medicina Interna, desde febrero 2015 a julio del 2015.

Criterios de inclusión. Pacientes mayores de 18 años Servicio de Hospitalización de Medicina Interna, desde febrero 2015 a julio del 2015.

Criterios de exclusión: Pacientes con uso de Halopurinol, diagnóstico de gota, nutrición parenteral rica en aminoácidos o dieta hiperproteica. No se excluirán otros pacientes ya que se buscara el delta de ácido úrico, esto es, la diferencia la cantidad de ácido úrico al ingreso y egreso

Criterio de eliminación. Información incompleta

Previo a las actividades enlistadas a continuación, el Formato de Consentimiento Informado fue leído y firmado por cada paciente que estuvo de acuerdo con el estudio.

1. Se recolectaran las siguientes variables demográficas y descriptivas iniciales:

Variables demográficas

1. Edad. En años, variable cuantitativa.
2. Género. Se describirá como masculino y femenino, variable cualitativa nominal.
3. Talla. En centímetros, variable cuantitativa.
4. Índice de masa corporal. En kilogramos/metros cuadrados, variable cuantitativa.
5. Comorbilidades. Se clasificará en: Cáncer, neumopatía crónica, cardiopatía crónica, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica, cirrosis, otros.

Variables basales

1. Escala de SOFA (Sequential organ failure assessment, por sus siglas en inglés). Variable cuantitativa.
2. Escala de APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, por sus siglas en inglés). Variable cuantitativa.
3. Saturación arterial de oxígeno. Variable cuantitativa.
4. Ácido úrico. Variable cuantitativa.
5. pH arterial. Variable cuantitativa.
6. Presión arterial de oxígeno. Variable cuantitativa.
7. Presión arterial de dióxido de carbono. Variable cuantitativa.
8. HCO₃ arterial. Variable cuantitativa.
9. Fracción inspirada de oxígeno. Variable cuantitativa.

Estas variables se tomaran dentro de las primeras cuatro horas de ingreso al Servicio hospitalización de Medicina Interna. En caso de que falte esta medición se tomará la medición registrada más cercana al intervalo antes mencionado. Si las variables no se midieron durante el periodo de tiempo especificado previamente, se recabaran de la medición más cercana al intervalo antes mencionado²⁴.

Se describirán las siguientes variables para el análisis.

1. Días de estancia hospitalaria en el Servicio hospitalización de Medicina Interna. Variable cuantitativa.
2. Mortalidad en el Servicio hospitalización de Medicina Interna. Variable cuantitativa.
3. Mortalidad a 28 días. Variable cuantitativa.
4. Mortalidad a 6 meses. Variable cuantitativa.
5. Delta de ácido úrico del ingreso a egreso del paciente. Variable cualitativa nominal.

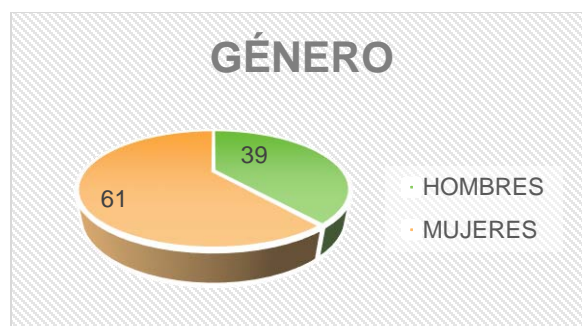
- c. Estadística descriptiva. Medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de los valores de cada variable. Proporciones. Razón de mortalidad estandarizada. De acuerdo al análisis del comportamiento de la determinación de ácido úrico al ingreso y egreso del paciente se determinará a través de las pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) de no ser así se realizará la transformación logarítmica de las variables ácido úrico al ingreso y egreso, de acuerdo a los resultados, la estadística inferencial, se realizará con la prueba t de student para muestras independientes, χ^2 , así como un coeficiente de correlación de Pearson en base a la significancia $p < 0.05$, regresión logit para variables dicotómicas (mortalidad) versus ácido úrico al ingreso y al egreso. Paquete estadístico. SPSS v.20 (SPSS, Chicago, Ill).

RESULTADOS

Se incluyeron 46 pacientes en estado crítico (intubados), de los que 18 (39%) eran hombres y 28 (61%) mujeres; la media de edad fue de 69.5 ± 13.3 años. El principal diagnóstico de ingreso fue neumonía severa, seguido de choque séptico. Las comorbilidades que presentan en mayor frecuencia son hipertensión arterial y diabetes mellitus (65%, 59% respectivamente). Promedio de días de intubación fue de $5.06 (\pm 5.9)$. Mortalidad asociada se presentó en un 35% de los pacientes. Con un incremento de la mortalidad en los primeros 4 días postintubación.

Tabla 1. Descripción demográfica de la población

VARIABLE	N	%
FEMENINO	28	61
MASCULINO	18	39



Se observa una mayor prevalencia de mujeres en estado crítico que ameritaron ventilación mecánica invasiva (n 28, 61%)

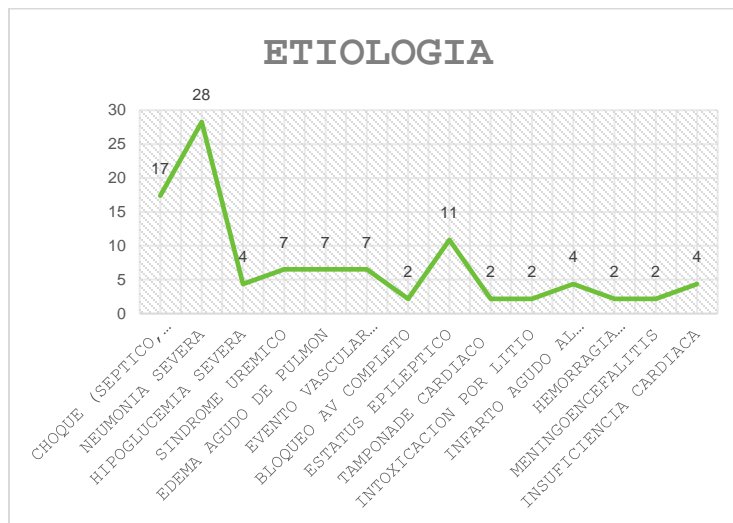
Comorbilidades

Variable	N	%
Diabetes mellitus tipo 2	27	59
Hipertensión arterial sistémica	30	65
Nefropatía	12	26
Neoplasia	4	9
Cardiopatía	5	11
Hepatopatía	3	7

ETIOLOGIA

Variable	N	%
Insuficiencia cardiaca congestiva	2	4
Neumonía severa	13	28
Edema agudo pulmonar	3	7
Hipoglucemia severa	2	4
Evento vascular cerebral	3	7
Choque (séptico, hipovolémico, distributivo)	8	17
Síndrome urémico	3	7
Bloqueo AV completo	1	2
Estatus epiléptico	5	11
Tamponade cardiaco	1	2
Intoxicación por litio	1	2
Infarto agudo de miocardio	2	4
Hemorragia subaracnoidea	1	2
Meningoencefalitis	1	2

Tabla 2.- Descripción etiológica en pacientes en estado crítico.



El principal diagnóstico de ingreso fue neumonía severa, seguido de choque séptico (28%, 17%, respectivamente)

	<i>N</i>	<i>Media±DE,</i>
<i>Edad (años)</i>	46	69.5±13.3
<i>Talla (cm)</i>	46	1.62±0.1
<i>Creatinina</i>	46	3.09±3.3
<i>PH arterial pre-intubación</i>	46	7.29±.22
<i>PH arterial post-intubación</i>	46	7.36±.09
<i>PCO2 pre-intubación</i>	46	32.39±13.3
<i>PCO2 post-intubación</i>	46	31.17±8.3
<i>PO2 pre-intubación</i>	46	80.91±35.65
<i>PO2 post-intubación</i>	46	82.08±26.80
<i>SAtO2 pre-intubación</i>	46	68.84±39.44
<i>SAtO2 post-intubación</i>	46	75.75±35.25
<i>SOFA</i>	46	15.47±7.68
<i>Días de intubación</i>	46	5.06±5.9

La media de edad fue de 69.5 ±13.3 años. La creatinina sérica se mantuvo en una media de 3.09±3.3, el SOFA durante la hospitalización se mantuvo dentro de parámetros altos, con una media de 15.±7.68. El promedio de días de intubación fue de 5.06±5.9

		<i>Mediana (RIC)</i>
<i>Peso (kg)</i>	46	70 (60-80)
<i>Tension arterial sistolica</i>	46	105 (90-120)
<i>Tension arterial diastolica</i>	46	67.5 (50-70)
<i>HCO3 pre-intubación</i>	46	15.6 (12.2-19.3)
<i>HCO3 post-intubación</i>	46	17.15 (14.4-20.6)
<i>Delta de Ac. urico</i>	46	0.8 (0.3-2.61)
<i>APACHE</i>	46	26.5 (20-30)

La escala de APACHE se mantuvo en una media de 26.5 (20-30), delta del ácido úrico (ácido úrico pre intubación –ácido úrico postintubacion) fue de 0.8 (0.3-2.61)

Tabla 3. Ácido úrico antes de la hospitalización en pacientes en estado crítico del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, mayo 2016.

	<i>Sobrevivientes</i>	<i>Finados</i>
Ácido úrico pre hospitalización	5.672667	6.471875
$p=0.3907$		

Tabla 4. Ácido úrico durante la hospitalización en pacientes en estado crítico del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, mayo 2016.

	<i>Sobrevivientes</i>	<i>Finados</i>
Ácido úrico durante la hospitalización	5.346667	6.055
$p=0.4684$		

Tabla 5. Delta de Ácido úrico durante la hospitalización en pacientes con apoyo mecánico ventilatorio y estado crítico del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, mayo 2016, mediante prueba de U de Mann-Whitney.

	<i>Sobrevivientes</i>	<i>Finados</i>
Delta de ácido úrico	597.5	483.5
$p=0.0131$		

Correlación significativa entre el delta de ácido úrico y mortalidad en pacientes en estado crítico ($p=0.0131$)

Tabla 6. Escala de SOFA (The Sequential Organ Failure Assessment) durante la hospitalización en pacientes con apoyo mecánico ventilatorio y estado crítico del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, mayo 2016

	<i>Sobrevivientes</i>	<i>Finados</i>
SOFA	14.8	16
$p=0.4184$		

Tabla 7. Escala de APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) durante la hospitalización en pacientes con apoyo mecánico ventilatorio y estado crítico del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, mayo 2016, mediante prueba de U de Mann-Whitney.

	<i>Sobrevivientes</i>	<i>Finados</i>
APACHE	661.5	419.5
$p=0.3149$		

Tabla 8. Modelo de regresión lineal múltiple, delta de ácido úrico como determinante en paciente en estado crítico del Hospital Licenciado Adolfo López Mateos, mayo 2016

Number of obs = 46
 F(22, 23) = 1.48
 Prob > F = 0.1803
 R-squared = 0.5853
 Adj R-squared = 0.1887
 MSE = 1.5853

DELTADEACUR~O	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
EDAD	.0501149	.0339478	1.48	0.153	-.0201114	.1203413
GENERO	-.1221059	.8603683	-0.14	0.888	-1.901913	1.657702
TALLA	4.356462	5.327745	0.82	0.422	-6.664818	15.37774
PESO	-.0071015	.031247	-0.23	0.822	-.0717409	.0575379
tad	-.0495902	.0415622	-1.19	0.245	-.1355681	.0363877
tas	.0559906	.0288426	1.94	0.065	-.0036748	.1156561
APACHEII	-.0619208	.0582177	-1.06	0.299	-.1823532	.0585116
SOFA	-.0156529	.0554609	-0.28	0.780	-.1303826	.0990768
HCO3PRE	-.0466837	.1082678	-0.43	0.670	-.2706528	.1772853
PO2PRE	-.0072127	.0101057	-0.71	0.483	-.028118	.0136925
SATO2PRE	.0012693	.0109279	0.12	0.909	-.0213369	.0238754
PCO2PRE	-.0104417	.0321058	-0.33	0.748	-.0768576	.0559742
PHARTERIALPRE	1.241583	2.640164	0.47	0.643	-4.220012	6.703178
CREATININA	.2132609	.1694122	1.26	0.221	-.1371948	.5637167
NEUMOPATIA	1.011878	.7788033	1.30	0.207	-.599199	2.622956
HEPATOPATIA	.2832685	1.181294	0.24	0.813	-2.160425	2.726962
CARDIOPATIA	.4110453	1.125777	0.37	0.718	-1.917801	2.739891
NEOPLASIA	-.0462066	1.091733	-0.04	0.967	-2.304629	2.212216
NEFROPATIA	1.545433	1.213583	1.27	0.216	-.9650552	4.055921
HAS	.0232146	.9058847	0.03	0.980	-1.850751	1.89718
DM2	-.7380103	.6208739	-1.19	0.247	-2.022386	.5463652
def	1.209408	.7006573	1.73	0.098	-.2400125	2.658828
_cons	-18.219	20.34362	-0.90	0.380	-60.30298	23.86499

Correlación significativa entre el delta de ácido úrico y mortalidad en pacientes en estado crítico (p=0.0131)

TABLA 9. Modelo de regresión lineal múltiple, delta de ácido úrico como determinante en paciente en estado crítico del Hospital Licenciado Adolfo López Mateos, mayo 2016

Number of obs = 46
 F(22, 23) = 1.36
 Prob > F = 0.2338
 R-squared = 0.5657
 Adj R-squared = 0.1502
 Root MSE = .4439

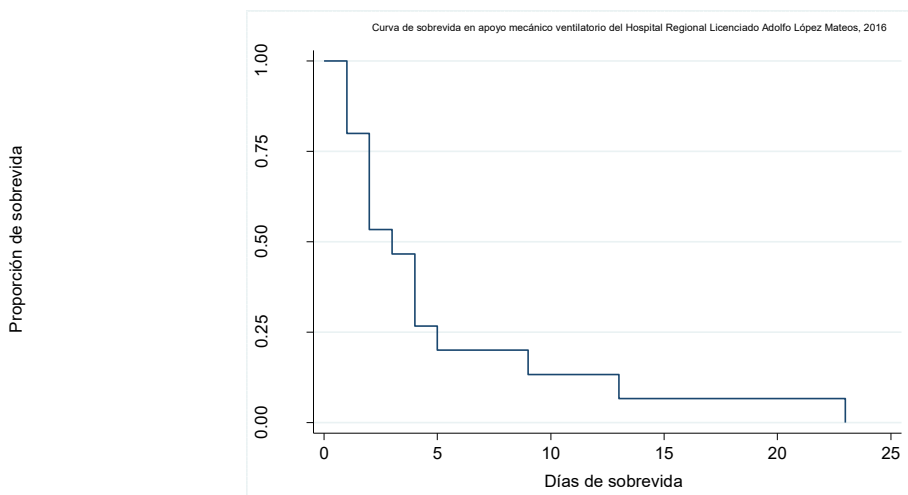
def	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
DELTADEACURICO	.0948269	.054937	1.73	0.098	-.0188188	.2084727
EDAD	.0050961	.0098891	0.52	0.611	-.015361	.0255532
GENERO	-.1258625	.2395874	-0.53	0.604	-.6214868	.3697618
TALLA	1.016105	1.498467	0.68	0.504	-2.083709	4.11592
PESO	.0015452	.0087535	0.18	0.861	-.0165628	.0196531
tad	.00248	.0119816	0.21	0.838	-.0223058	.0272658
tas	-.006985	.0085903	-0.81	0.424	-.0247553	.0107853
APACHEII	.0198004	.0161794	1.22	0.233	-.0136692	.05327
SOFA	.0200692	.0149833	1.34	0.194	-.0109261	.0510645
HCO3PRE	.0046085	.0304236	0.15	0.881	-.0583275	.0675445
PO2PRE	.0033395	.0027749	1.20	0.241	-.0024007	.0090798
SATO2PRE	-.0048429	.0028895	-1.68	0.107	-.0108203	.0011345
PCO2PRE	.0125874	.00862	1.46	0.158	-.0052444	.0304192
PHARTERIALPRE	.2760398	.7405947	0.37	0.713	-1.255997	1.808077
CREATININA	.0434964	.0481988	0.90	0.376	-.0562104	.1432032
NEUMOPATIA	-.0384165	.2257949	-0.17	0.866	-.5055088	.4286758
HEPATOPATIA	-.0563077	.3309838	-0.17	0.866	-.7409997	.6283844
CARDIOPATIA	.0596005	.3159009	0.19	0.852	-.5938903	.7130913
NEOPLASIA	-.1750283	.3035261	-0.58	0.570	-.8029199	.4528632
NEFROPATIA	-.4276295	.3401013	-1.26	0.221	-1.131183	.2759237
HAS	-.3832	.2407507	-1.59	0.125	-.8812308	.1148308
DM2	.0895438	.1781379	0.50	0.620	-.2789625	.4580501
_cons	-4.332267	5.724124	-0.76	0.457	-16.17352	7.508986

Tabla 10- Sobrevida en pacientes en estado crítico del Hospital Licenciado Adolfo López Mateos, mayo 2016

		Beg.			Std.			
Interval		Total	Deaths	Lost	Survival	Error	[95% Conf. Int.]	
1	2	15	3	0	0.8000	0.1033	0.4998	0.9307
2	3	12	4	0	0.5333	0.1288	0.2632	0.7438
3	4	8	1	0	0.4667	0.1288	0.2123	0.6875
4	5	7	3	0	0.2667	0.1142	0.0826	0.4963
5	6	4	1	0	0.2000	0.1033	0.0489	0.4239
9	10	3	1	0	0.1333	0.0878	0.0219	0.3457
13	14	2	1	0	0.0667	0.0644	0.0043	0.2603
Total de pacientes Vivos (%) intubados						Muertos (%)		
46		30 (65.22%)					16 (34.78%)	

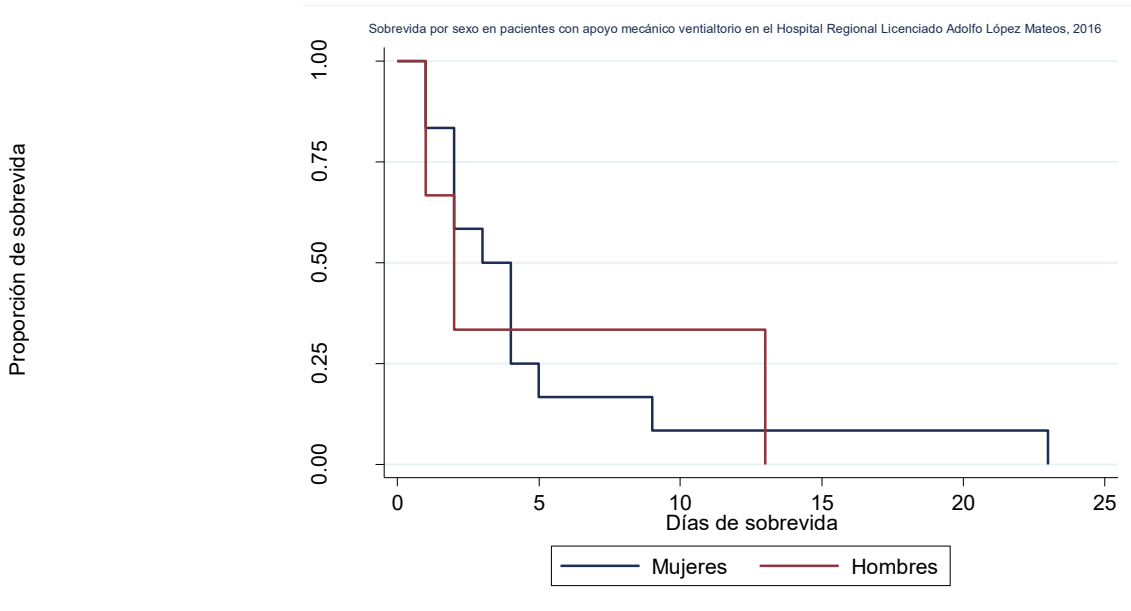
La sobrevida de pacientes en estado crítico disminuye un 80% el 1er día de intubación independientemente de las comorbilidades y las etología de base, asociándose una mortalidad de 20% (n3). El segundo día se presenta un incremento de la mortalidad con sobrevida total de 53% de la población en estudio. Sin embargo es hasta el día 4 cuando se presenta el mayor índice de defunción, con una mortalidad del más del 50% de los pacientes. La mortalidad total de los pacientes en estado crítico fue de 34.78%

Tabla 11.- curva de sobrevida en paciente en estado crítico del Hospital Licenciado Adolfo López Mateos, mayo 2016



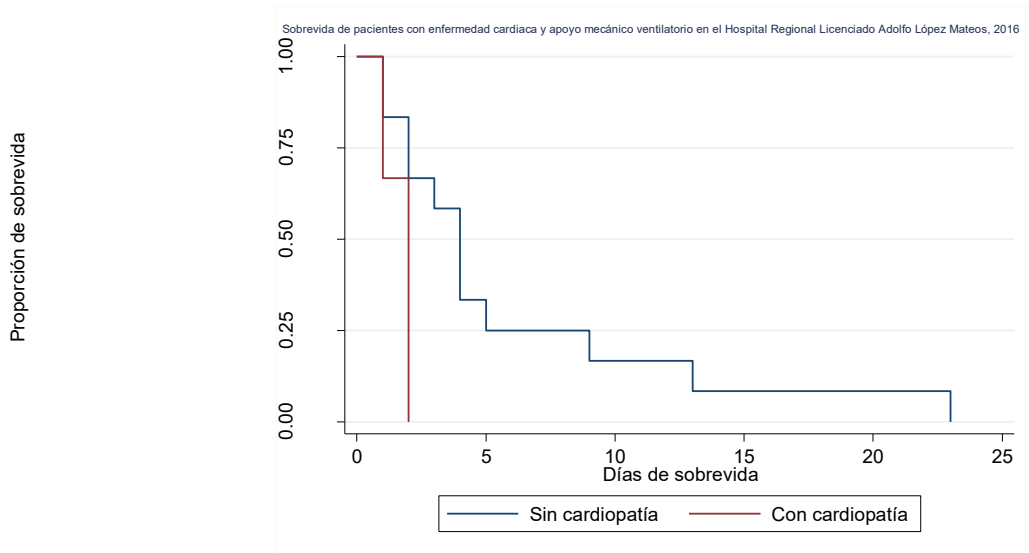
En el día 4to de intubación se presenta la mayor tasa de mortalidad con una sobrevida del menos de 50%

Tabla 12.- curva de sobrevida por género en paciente en estado crítico del Hospital Licenciado Adolfo López Mateos, mayo 2016



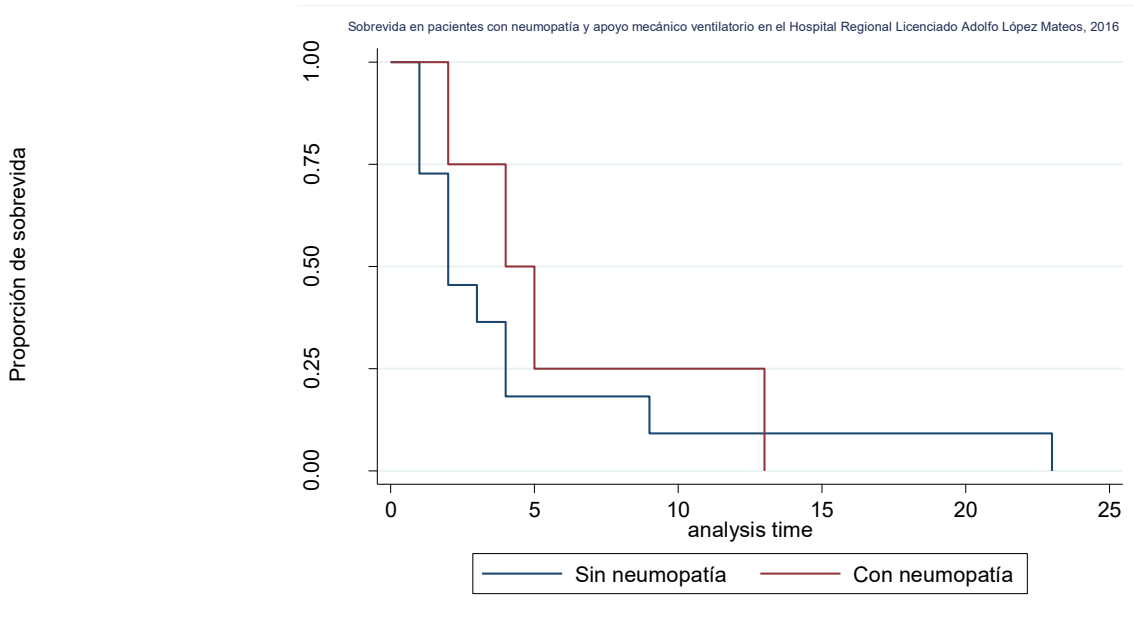
La mortalidad en pacientes masculinos ocurre a partir del 3er día, en cambio la mortalidad asociada al género femenino se presenta a partir del 5 día de intubación.

Tabla 13.- curva de sobrevida de paciente con enfermedad cardíaca y estado crítico del Hospital Licenciado Adolfo López Mateos, mayo 2016



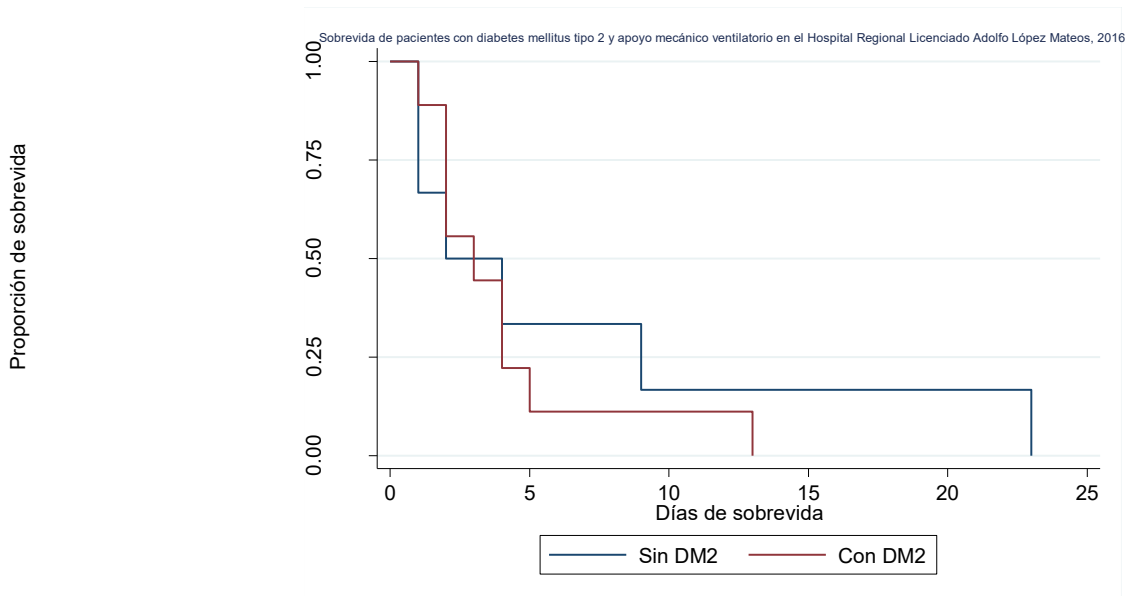
La sobrevida en pacientes cardiopatas es realmente corta, con una mortalidad del 100% a los 2 días de manejo avanzado de la vía aérea

Tabla 14.- curva de sobrevivida paciente con neumopatía y estado crítico del Hospital Licenciado Adolfo López Mateos, mayo 2016



Los pacientes neumópatas son los que muestran una mejor sobrevivida durante el periodo de intubación, sin embargo su mortalidad se incrementa a partir del 3 día, al igual que el resto de las comorbilidades presentes.

Tabla 15.- curva de sobrevivida paciente con diabetes mellitus y estado crítico del Hospital Licenciado Adolfo López Mateos, mayo 2016



En los pacientes diabéticos la sobrevivida disminuye a partir del 4 día de intubación orotraqueal.

Tabla 16.- curva de sobrevivencia paciente con hipertensión y estado crítico del Hospital Licenciado Adolfo López Mateos, mayo 2016

Proporción de sobrevivencia

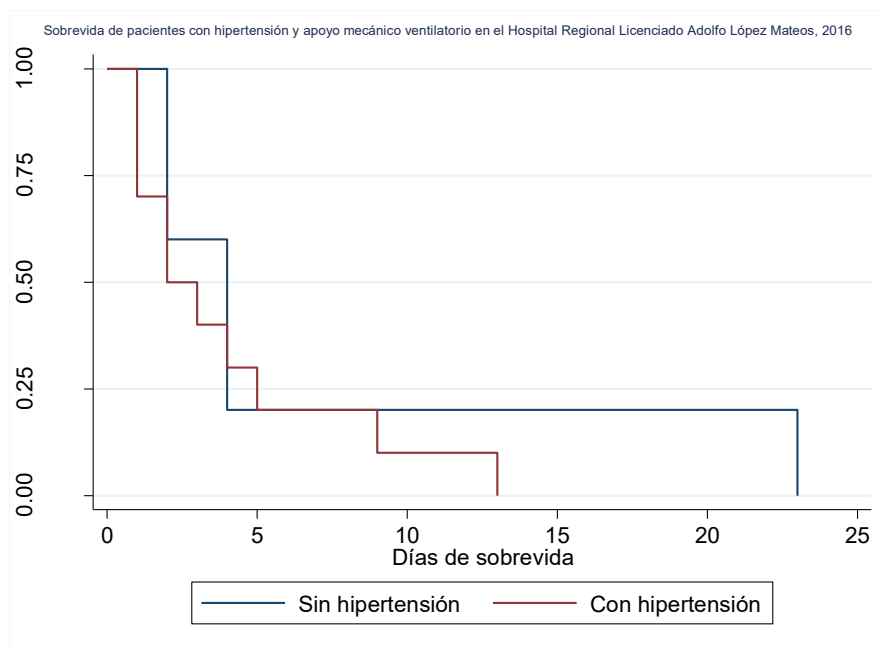
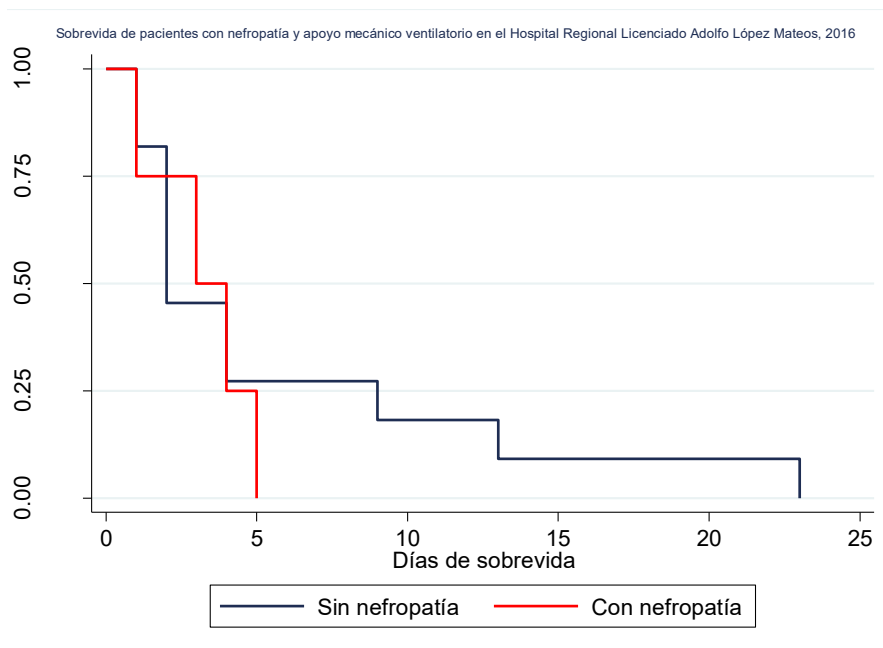
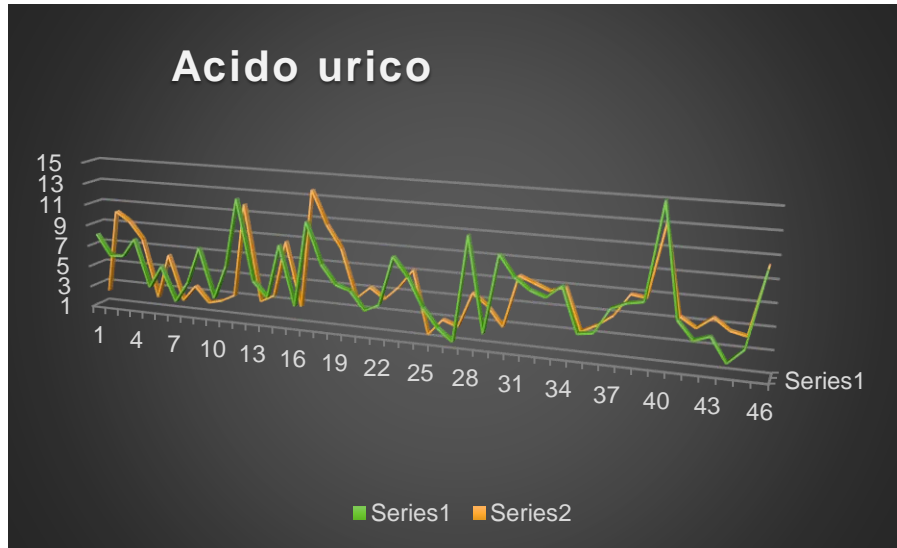


Tabla x.- curva de sobrevivencia paciente con nefropatía y estado crítico del Hospital Licenciado Adolfo López Mateos, mayo 2016

Proporción de sobrevivencia



Durante la evolución en servicio de medicina interna, en los pacientes en estudio se observó disminución de las concentraciones de ácido úrico con respecto a las basales. Sin embargo no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de ácido úrico al inicio y al final.



Cuadro 2. Serie 1: ácido úrico pre. Serie 2: ácido úrico post

La delta de ácido úrico fue de 0.8 mg/dL (0.3-2.), asociado a mortalidad general ($p=0.0131$). El ácido úrico inicial y final no fueron significativos en ninguno de los análisis con mortalidad, APACHE II o SOFA.

Por lo que se refiere al motivo de egreso, la delta de ácido úrico fue de 2 en altas por mejoría vs 3.3 en los pacientes fallecidos ($p=0.034$).

DISCUSIÓN

En este estudio se describe la correlación entre la hipouricemia y el delta de ácido úrico con factor pronóstico en pacientes en estado crítico (intubados). Las concentraciones totales de ácido úrico no se correlacionaron con la gravedad de los pacientes intubados; sin embargo, la delta de ácido úrico fue significativamente significativo en los análisis con mortalidad ($p=0.0131$); se demostró la disminución global del ácido úrico en pacientes graves, sin importar las concentraciones de éste. Sin embargo independientemente de la patología de base, en algunos pacientes se observó concentraciones de ácido úrico elevadas; esto coincide con el estudio de Chuang y colaboradores¹⁵ realizado en 73 pacientes con sepsis grave y choque séptico, en el que se identificó el incremento de ácido úrico sérico y se correlacionó con la escala de APACHE II ($r = 0.306$, $P = 0.009$). Otros estudios que apoyan este hallazgo de disminución al inicio de la sepsis y posterior elevación son los de: Mackinnon y colaboradores¹⁶ quienes en 50 pacientes con sepsis severa encontraron 3.69 mg/dL de ácido úrico y 6.38 mg/dL en no supervivientes. Jabs y su grupo,¹⁷ en su ensayo con 73 pacientes críticos, encontraron que el ácido úrico se elevó en el grupo de no supervivientes. En pacientes con sepsis o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se reporta incremento en la actividad xantina-oxidasa. Galley y sus coautores¹⁸ identificaron la activación de esta enzima en pacientes sépticos, en comparación con personas sanas y pacientes no infectados. Sin embargo, no encontraron relación con las escalas de APACHE-II o de disfunción orgánica.¹⁹ Giovanni y colaboradores,²⁰ en un ensayo con 151 pacientes, describieron una correlación directa con las concentraciones de ácido úrico y creatinina plasmática, incluso en ausencia de insuficiencia renal; en este mismo estudio se describió una caída de las concentraciones de ácido úrico en el postoperatorio asociada con sepsis. Recientemente, Wu VC y su grupo,²¹ en una cohorte de 60 pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, describieron que los pacientes con hipouricemia tenían mayor índice de intubación orotraqueal y apoyo mecánico ventilatorio, comparado con pacientes normouricémicos. La discrepancia de estos resultados puede tener diversas explicaciones: 1) variaciones de medición; en los métodos espectrofotométricos, ácido úrico y albúmina contribuyen al 43 y 33% de la capacidad antioxidante total, respectivamente; por lo que el descenso marcado en albúmina sérica en pacientes con sepsis severa puede contribuir a la baja capacidad antioxidante total detectada mediante estos métodos. Los métodos de total radical peroxid trapping (TRAP) miden la reacción del total de antioxidantes y radicales peróxido. La contribución de la albúmina por estos métodos es muy baja (que correlaciona la delta de ácido úrico con la gravedad de la sepsis y sirve de base para desarrollar nuevos trabajos con una población mayor en la que se evalúe la sensibilidad y especificidad de este marcador en la evaluación de la sepsis).

CONCLUSIÓN

La delta de ácido úrico es un marcador accesible que se correlaciona con la gravedad de los pacientes en estado crítico y su mortalidad asociada. Las concentraciones séricas de ácido úrico al ingreso-egreso no son útiles para predecir la evolución de paciente con apoyo ventilatorio mecánico invasivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Hooman, Mehrazma, Nakhaii et al. The Value of Serum Uric Acid as a Mortality Prediction in Critically Ill Children. *Iran J Pediatr.* 2010;20(3):323 – 329.
- 2) Anker, Doehner, Cicoira, et al. Uric Acid and Survival in Chronic Heart Failure. *Circulation.* 2003;3(4):1991 – 1997.
- 3) Normiella, Rey Galán, Villanueva. Acido úrico como marcador pronóstico en pacientes críticamente enfermos. *An Esp Pediatr.* 2001; 6(2):305 – 309.
- 4) Web, Jeffries, Sawalha. Uric Acid Directly Promotes Human T-Cell Activation. *The American Journal of the Medical Sciences.* 2009; 337(1):23 – 27.
- 5) Chuang et al. Serum total antioxidant capacity reflects severity of illness in patients with severe sepsis. 2010; 10(1):1 -7.
- 6) Schimpl, Pesendorfer, Steinwender. Allopurinol and glutamine attenuate bacterial translocation in chronic portal hypertensive and common bile duct ligated growing rats. *Gut.* 1996; 39(1):48-53.
- 7) Allan et al, The protective action of Allopurinol in an experimental model of haemorrhagic shock and reperfusion, *Br. J. Pharmac.* (1986), 89, 149-155 *Critical Care.* 2010;14(2):230-239.
- 9) Gough et al. The Ratio of Arginine to Dimethylarginines is Reduced and Predicts Outcomes in Patients with Severe Sepsis. *Crit Care Med.* 2011;39(6):1351–1358.
- 10) Haden, Suliman, Carraway, et al. Mitochondrial Biogenesis and Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(3):768–777.
- 11) Ghiselli, et al. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: Critical View and Experimental data. *Free Radical Biology & Medicine.* 2000;29(11): 1106–1114.
- 12) Ward et al. The Compensatory Anti – inflammatory Response Syndrome(CARS) in Critically Ill Patients. *Clin Chest Med.* 2008;29(9):617–625.
- 13) Lorente et al. Association between serum soluble CD40 ligand levels and mortality in patients with severe sepsis. *Critical Care.* 2011; 15(4): 80 – 92.
- 14) Donnino et al. Coenzyme Q10 levels are low and are associated with the inflammatory cascade in septic shock. *Critical Care.* 2011;15(4):89-96.
- 15) Ming Han Li et al. Dextromethorphan Efficiently Increases Bactericidal Activity Attenuates Inflammatory Responses, and Prevents Group A streptococcal sepsis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy,* 2011; 55(3): 967–973.
- 16) Ruggieri et al. Mitochondrial Dysfunction and Resuscitation in Sepsis. *Crit Care Clin.* 2010; 26(2):567–575.
- 17) Alonso de Vega et al. Plasma redox status relates to severity in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2000;28(6):1812 – 1814.
- 18) Abiles et al. Oxidative stress is increased in critically ill patients according to antioxidant vitamins intake independent of severity: a cohort study. *Critical Care* 2010;10(5):1-12.
- 19) Muhl et al. Comparison of oxidative stress & leukocyte activation in patients with severe sepsis & burn injury. *Indian J Med Res* 134. 2011;10(3):69-78.
- 20) Soga et al, Oxidative Stress-Induced Diseases via the ASK 1 Signaling Pathway, *International Journal of Cell Biology,* Volumen 2012.
- 21) Kolls, *The Journal of Clinical Investigation,* volume 116 Number 4 April 2006, pp 860 – 862.
- 22) Chatterjee et al. Oxidative stress induces protein and DNA radical formation in follicular dendritic cells (FDCs) of the germinal center and modulates its cell death patterns in late sepsis. *Free Radic Biol Med.* 2011; 50(8):988–999.
- 23) Dröge. Oxidative stress and ageing: is ageing a cysteine deficiency syndrome?. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 2005;360(7): 2355–2372
- 24) Tae-Hoon Kim et al. Genipin Attenuates Sepsis by Inhibiting Toll-Like Receptor Signaling. *Molecular Medicine.* 2012;18(4):455-465.
- 25) Ghezzi. Role of glutathione in immunity and inflammation in the lung. *International Journal of General Medicine.* 2011;4(2):05 – 113.

- 26) Tang et al. High-Mobilyty Group Box 1, Oxidative Stress, and Disease. *Antioxidants and Redox signaling*. 2011;14(7):1-8.
- 27) Jones et al. Sepsis Induced Tissue Hypoperfusion. *Crit Care Clin*. 2009;25(4):769– 779.
- 28) Terada et al, Hipoxia injures endothelial cells by increasing endogenous xanthine oxidase activity, *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1992;89(1):3362 – 3366.
- 29) Tang et al. Nuclear Heat Shock Protein 72 as a Negative Regulator of Oxidative Stress (Hydrogen Peroxide)-Induced HMGB1 Cytoplasmic Translocation and Release. *J Immunol*. 2007; 178(11):7376–7384.
- 30) Han Yao-Chiu. Heat-shock response protects peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from hydrogen peroxide-induced mitochondrial disturbance *Cell Stress and Chaperones*. 2009; 14(3):207– 217.
- 31) Srivastava et al. Aldose Reductase Inhibition Suppresses Oxidative Stress- Induced Inflammatory Disorders. *Chem Biol Interact*. 2011;191(30):330–338.
- 32) Hülya Baylr et al. Bench-to-bedside review: Mitochondrial injury, oxidative stress and apoptosis – there is nothing more practical than a good theory. *Critical Care*. 2010;12(1):1 – 11.
- 33) Howell et al, Management of Sepsis, *Surg Clin N Am*, 2006;86(12):1523–1539.
- 34) Biswal et al. Sepsis: Redox Mechanisms and Therapeutic Opportunities, *Antioxid Redox Signal*. 2007; 9(11): 1959–1961.
- 35) Kimball et al, Melatonin Represses Oxidative Stress-Induced Activation of the MAP Kinase and mTOR Signaling Pathways in H4IIE Hepatoma Cells Through Inhibition of Ras. *J Pineal Res*. 2008,44(4):379–386.
- 36) Pinsky, Antioxidant therapy for severe sepsis: Promise and perspective. *Crit Care Med*. 2003;31(11), 2697.
- 37) Rozenfeld et al, The role of xanthine oxidase in platelet activating factor induced intestinal injury in the rat. *Gut*. 1999;44(2):203–211.
- 38) Dun Xian-Tan et al. MELATONIN DIRECTLY SCAVENGES HYDROGEN PEROXIDE: A POTENTIALLY NEW METABOLIC PATHWAY OF MELATONIN BIOTRANSFORMATION. *Free Radical Biology & Medicine*. 2000;29(11):1177– 1185.
- 39) Wheeler et al. Novel Pharmacologic Approaches to the Management of Sepsis: Targeting the Host Inflammatory Response. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2009; 3(2): 96–112.
- 40) Cepinskas et al. Inflammatory Response in Microvascular Entothelium in Sepsis: Role of Oxidants. *J. Clin. Biochem. Nutr*. 2008; 42(2):175–184.
- 41) Nduka, Parrillo. The Pathophysiology of Septic Shock. *Crit Care Clin*, 2009;25(2):677–702.
- 42) Brenner et al. Redox Responses in Patients with Sepsis: High Correlation of Thioredoxin-1 and Macropahge Migration Inhibitory Factor Plasma Levels. *Mediators of Inflammation*. 2010; 32(4): pp 1 – 8.
- 43) Wang, Sui. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. *American Journal of Emergency Medicine*. 2008;26(1):711–715.
- 44) Hill et al. Regulation of pentraxin-3 by antioxidants. *British Journal of Anaesthesia*. 2009;103(6):833 – 839.
- 45) Yen-Chin Liu et al. Differential protection against oxidative stress and nitric oxide overproduction in cardiovascular and pulmonary systems by propofol during endotoxemia. *Journal of Biomedical Science*. 2009; 16(8):1 – 8.
- 46) Callahan et al. Free radical-induced contractile protein dysfunction in endotoxin induced sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24(5):210-217.
- 47) Lin et al. Effects of naltrexone on lipopolysaccharide-induced sepsis in rats. *J Biomed Sci* 2005; 12(13):431-440.
- 48) Vincent JL, De Backer D. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Crit Care*. 2005; 9(4):1-12.
- 49) Salvemini D, Cuzzocrea S. Oxidative stress in septic shock and disseminated intravascular coagulation. *Free Radic Biol Med* 2002;33(5):1173-1185.
- 50) Razavi et al. Pulmonary oxidant stress in murine sepsis is due to inflammatory cell nitric oxide. *Crit Care Med*. 2005;33(4):1333-1339