

Citocinas inflamatorias, sus acciones y efectos en la sepsis y el choque séptico

Inflammatory cytokines and their actions and effects in the sepsis and septic shock

Dr. Ricardo González Álvarez; Dra. Zullyt Zamora Rodríguez; Dra. Yaima Alonso

RESUMEN

Se expusieron las acciones y los efectos biológicos que ejercen las citocinas pro-inflamatorias, así como el papel que desempeñan en el desarrollo de la sepsis y de su complicación más severa, el choque séptico, tanto en el humano como en los modelos experimentales en animales, desarrollados con el objetivo de esclarecer los complejos mecanismos patogénicos que intervienen; esto hace factible el desarrollo de nuevos fármacos y otros procedimientos terapéuticos efectivos y seguros para el tratamiento de una enfermedad grave, causante de una morbilidad y mortalidad elevada al nivel mundial. También se destacan las interacciones complejas que se desarrollan entre las diversas citocinas proinflamatorias y las de estas con otros mediadores de la denominada respuesta inflamatoria sistémica. Se señaló el comportamiento dual de las acciones de algunas citocinas en ocasiones portadoras de efectos opuestos, así como la dependencia de sus acciones del período de tiempo en que se administran. Otra característica no menos importante es que con frecuencia difieren entre sí y no hay correspondencia entre los resultados de los efectos de las citocinas en los humanos con los obtenidos en los modelos experimentales en animales con choque séptico y endotóxico.

Palabras clave: Choque séptico, citocinas, mediadores, inflamación.

SUMMARY

The actions and biological effects that the pro-inflammatory cytokines exert, as well as the role they play in the evolution of sepsis and of its most severe complication, the septic shock, both in humans and in experimental animal models, developed in

order to clarify the complex pathogenic mechanisms taking place, were exposed. This makes possible the development of new drugs and other effective and safe therapeutical procedures for the treatment of a severe disease causing a high morbidity and mortality at the world level. The complex interactions occurring among the diverse pro-inflammatory cytokines were stressed, as well as their interactions with other mediators of the so-called systemic inflammatory response. The dual behaviour of the actions of some cytokines occasionally carriers of opposed effects, as well as their actions depending on the period of time in which they were administered, were emphasized. Another significant characteristic was that they frequently varied, and that there was no correspondence between the results of the effects of the cytokines in humans and those obtained in the experimental animal models with septic and endotoxic shock.

Key words: Septic shock, cytokines, mediators, inflammation.

INTRODUCCIÓN

La sepsis y el choque séptico además de ser causantes de una morbilidad elevada, constituyen también la causa más frecuente de muerte en las unidades de cuidados intensivos de los EE. UU.¹ y muchos otros países.² Históricamente, la mortalidad asociada con la sepsis se mantuvo entre 50 y 75 %, aproximadamente, en los pacientes portadores, pero a partir del advenimiento de la terapia con antibióticos se redujo hasta un rango de 30 a 50 %.³ A pesar de ese avance, los estimados recientes señalan la existencia de 750 000 casos de sepsis severa por año en los EE. UU., pero el número se está incrementando progresivamente en 9,5 % anual de los casos registrados y la tasa de mortalidad se mantiene elevada. Dada su gran importancia, en el presente artículo se abordará el papel de las citocinas proinflamatorias en la patogenia del choque séptico, porque la modulación de estos mediadores constituye la estrategia más importante y prometedora que se investiga, como opción terapéutica para reducir la morbilidad y la mortalidad elevadas que caracterizan el choque séptico en la actualidad.³

Es conocido que el síndrome de sepsis se produce cuando las bacterias y otros microorganismos causantes de un foco infeccioso (neumonías, abscesos, etc.) liberan exotoxinas o constituyentes bacterianos en el medio ambiente local o sistémico del hospedero. Estos constituyentes bacterianos incluyen a componentes de la pared celular como la endotoxina en las bacterias gramnegativas, el ácido teicoico y otros antígenos en las bacterias grampositivas, así como el ADN bacteriano. Estos productos estimulan la generación de citocinas proinflamatorias tanto al nivel local como sistémicamente, las cuales ejercen efectos múltiples, como son la estimulación de la producción y liberación de otros mediadores proinflamatorios. De todos ellos, son el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) y la interleucina 1beta (IL-1beta) las más importantes citocinas conocidas con efectos proinflamatorios y ambas ejercen efectos sinérgicos al estimular la cascada de mediadores inflamatorios, desencadenando el denominado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica como consecuencia de la infección.⁴ La siguiente fase en la respuesta de las citocinas a la infección es una respuesta contraria a su actividad

proinflamatoria, la cual es ejercida por inhibidores de estas como el antagonista del receptor de la (IL 1-ar) y el inhibidor del receptor del FNT, así como algunas citocinas antiinflamatorias como IL-4, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11 e IL-13, las que producen el síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria.³ Por lo tanto, el sistema de las citocinas en la sepsis involucra citocinas inflamatorias, citocinas antiinflamatorias e inhibidores de las citocinas ([tabla](#)). Es precisamente el balance entre esas citocinas en períodos diferentes de tiempo, lo que determina las manifestaciones clínicas y el desenlace exitoso o fatal en la sepsis y el choque séptico.

Este artículo analizará las citocinas más importantes vinculadas con la sepsis, haciendo énfasis en aquellas de mayor relevancia desde el punto de vista patogénico y terapéutico.

Citocinas proinflamatorias

El FNT-alfa fue la primera citosina identificada en la patogénesis del choque séptico.⁵ Desde el punto de vista estructural es una proteína de 17 kDa producida principalmente por los macrófagos y tiene la capacidad de activar monocitos, macrófagos y neutrófilos y de inducir la producción de proteínas de fase aguda por intermedio de la IL-6.³

Dos receptores diferentes en la superficie celular han sido descritos para el FNT-alfa. El tipo I con un peso molecular de 55 kDa y el tipo II con un peso molecular de 75 kDa. La estimulación de esos receptores produce citotoxicidad, activación del factor NF-kB así como la expresión de las moléculas de adhesión en las células endoteliales. Ambos receptores también se presentan en forma soluble y conservan su afinidad por el FNT-alfa. Los receptores solubles compiten con los receptores de la superficie celular por la unión al FNT-alfa libre, porque este es inactivado cuando se enlaza o une al receptor soluble, la generación de estos receptores representa realmente un mecanismo de respuesta antiinflamatoria.⁶

Numerosos estudios han demostrado la presencia de niveles elevados de FNT-alfa en la sepsis clínica y el choque séptico.^{7,8}

La administración de endotoxina a seres humanos se manifiesta en un incremento marcado de la concentración sérica de FNT-alfa, lo que se acompaña de trastornos cardiovasculares y metabólicos, muy similares a los que ocurren en la sepsis y el choque séptico humano.⁹ En los modelos con animales, la administración de FNT-alfa recombinante causa fiebre, acidosis láctica, coagulación intravascular diseminada, edema pulmonar y muerte.

El comportamiento del sistema cardiovascular en esos animales es similar al del choque séptico en humanos, caracterizándose por hipotensión y una disminución de la resistencia vascular sistémica.¹⁰ La administración de FNT-alfa a humanos induce fiebre, escalofríos, acidosis metabólica, leucopenia, trombocitopenia, taquicardia e hipotensión con decremento de la resistencia vascular periférica.

La interleucina-1beta (IL-1beta) es un polipéptido de 17 kDa producido por los fagocitos mononucleares y los neutrófilos. Actualmente se les reconoce a la IL-1beta y al FNT-alfa un papel protagónico en la cascada de citocinas que se liberan en la sepsis. La mayoría de los efectos biológicos que induce el FNT-alfa son también reproducibles con la IL-1beta, la cual cuando se inyecta en los animales y seres humanos produce fiebre con escalofríos, trastornos cardiacos y vasculares

con leucopenia, trombocitopenia, hemorragia y edema pulmonar.³ La liberación de IL-1beta se incrementa en los modelos experimentales de sepsis y choque séptico tanto en animales como en humanos,⁷ y estos niveles elevados de ambas citocinas se correlacionan también con una mortalidad elevada. Al igual que sucede con la endotoxina, la administración de FNT-alfa a humanos y animales se acompaña de niveles circulantes incrementados de IL-1beta.¹¹ Los niveles más altos detectados de IL-1beta se han observado en pacientes con sepsis meningocócica y esto se ha correlacionado con la severidad de la meningococemia, el choque y la muerte.¹²

La administración de IL-1beta a los conejos produce hipotensión e infiltración leucocitaria en los pulmones.

Interleucina-6 (IL-6)

La IL-6 es una proteína de 21 kDa producida por los monocitos activados, macrófagos, células endoteliales, fibroblastos y los linfocitos beta y T activados.³ Cuando esta citosina se administra a los animales produce síntomas clínicos ligeros (fiebre y escalofríos), pero estos no se acompañan de las alteraciones hemodinámicas ni la toxicidad observada con el FNT-alfa y la IL-1 beta.

La mayoría de las actividades de la IL-6 están asociadas con el control de la inflamación como resultado de su capacidad potente de inducir la producción de proteínas de fase aguda por el hígado,¹³ las cuales son esencialmente protectoras y limitan el proceso inflamatorio a través de su actividad antiproteasa y su capacidad secuestrante. Esto lo avala el hecho de que la inyección de IL-6 antes del LPS protege de la muerte en el choque endotóxico experimental.

La IL-6 también libera el antagonista del receptor de la IL-1beta y en ese contexto, es interesante destacar que este ha sido identificado recién como un producto de los hepatocitos y regulado por las citocinas proinflamatorias, al igual que las proteínas de fase aguda (PFA), como la proteína Creactiva, la alfa1antitripsina y la glicoproteína ácida alfa1, entre otras, por lo cual al antagonista del receptor de la IL-1beta de hecho se le considera hoy día también como una PFA,¹⁴ ellas protegen contra la endotoxina meningocócica¹⁵ e inclusive pueden reducir la letalidad del FNT-alfa. Estos resultados pueden explicar por qué la IL-6 se ha demostrado que tiene actividad protectora en las infecciones y en los modelos de choque séptico.¹⁵ Sin embargo, en contraste con esos efectos beneficiosos, la IL-6 puede producir resorción ósea, atrofia muscular, anemia y puede estimular a los neutrófilos para la producción del factor activador de las plaquetas (FAP) y del anión superóxido.

La IL-6 no activa a las células endoteliales pero en la presencia de su receptor soluble, que se encuentra en el plasma, induce quimioquinas como la proteína quimioatrayente del monocito (PCM-1) y la IL-8 que estimulan el reclutamiento de los neutrófilos.¹⁵ También efectos nocivos de la IL-6 *in vivo* se han detectado en modelos experimentales de isquemia-reperfusión inducido en ratones.¹⁵ Estos efectos adversos que produce la IL-6 pueden ser la explicación de por qué muchos investigadores han señalado que los niveles circulantes elevados de esta citosina se correlacionan con la severidad de la sepsis y el pronóstico de muerte en los pacientes; muchos consideran a la IL-6 también como una citosina proinflamatoria.^{3,15}

Interleucina-8 (IL-8)

Esta fue detectada en el plasma de monos mandriles a los que se les inyectó LPS, *E. coli* viva o IL-1.¹⁶ También una gran cantidad de IL-8 se detecta en la sangre durante la sepsis humana,¹⁷ en el lavado bronquioalveolar y en el edema de

pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo asociado con la sepsis.¹⁸ En este estudio, los pacientes portadores del síndrome tuvieron niveles elevados de IL-8 en el lavado bronquioalveolar, lo que se correspondió con una tasa de mortalidad elevada. De forma similar, niveles plasmáticos altos se correlacionan con la ocurrencia de choque y con la presencia de un daño multiorgánico como consecuencia de la infección severa,¹⁹ con un desenlace letal. No se encontraron diferencias significativas en los niveles plasmáticos de IL-8 entre los pacientes con infecciones por microorganismos grampositivos o por microorganismos gramnegativos. Sin embargo, en el caso de las neumonías bacterianas, el tipo de bacteria influyó en los niveles medibles de IL-8. Estos niveles también se correlacionan con diversos marcadores como la IL-6, C3a, alfa₁- antitripsina, lactato, IL-10, IL-1beta y los receptores solubles del FNT. También los niveles de IL-8 se correlacionan con el número de neutrófilos reclutados,²⁰ porque sus concentraciones plasmáticas están asociadas con la activación de los neutrófilos y caracterizado esto por una liberación masiva de elastasa, que demuestra la existencia de correlación entre esta y la IL-8 en la sepsis humana.²⁰

Gimbrone y otros²¹ demostraron que la IL-8 inhibe la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales activadas por la citocina protegiendo a estas células del daño mediado por los neutrófilos. También se ha demostrado que la inyección de la IL-8 en conejos y ratas redujo *in vivo*, significativamente, la migración del neutrófilo hacia el foco inflamatorio.²²

Interferón gamma (IFN-gamma)

El interferón gamma (IFN-gamma) es producido por las células asesinas activadas (las T auxiliares y las células T citotóxicas).³ La producción de IFN-gamma se incrementa por la acción de varias citocinas (FNT-alfa, 1L-1, 1L-8, 1L-12 e 1L-18) y este también puede incrementar los efectos hemodinámicos adversos de esas citocinas en el choque séptico. El IFN-gamma produce activación de los macrófagos y estimula la producción de anticuerpos contra los polisacáridos de la pared bacteriana. Aunque el IFN-gamma posee por sí solo una actividad citotóxica mínima, ejerce sinergismo con la endotoxina, lo cual se ha detectado en los ensayos de citotoxicidad *in vitro*. Sin embargo, el IFN-gamma no fue detectado en el choque séptico por meningococos¹³ ni en la sangre de los voluntarios humanos a los que se les administró endotoxina sistémica.²³

En contraste con lo anterior, la inyección de LPS en los ratones condujo a niveles detectables de IFN-gamma circulante, excepto en aquellos ratones que se hicieron tolerantes a la endotoxina y no pudo medirse ninguna cantidad de IFN-gamma en el plasma, a pesar de que los niveles de IL-12 e IL-18 se mantuvieron elevados.²⁴

Recientemente, *Lainee* y otros²⁵ investigaron un anticuerpo monoclonal con actividad anti-interferón gamma humano y lo evaluaron en un modelo de bacteriemia letal inducida por *Escherichia coli* en primates; ellos reportaron que la administración de este anticuerpo incrementó la supervivencia de los primates, lo que se acompañó de una reducción del daño multiorgánico en los animales tratados. Estos resultados constituyen evidencias de que el bloqueo del IFN-gamma, pudiera representar una terapéutica efectiva en el choque séptico ya instaurado.

Interleucina-12 (IL -12) e interleucina-18 (IL -18)

La acción más importante de estas 2 citocinas es la de ser inductoras potentes del IFN-gamma. La IL-12 ha sido detectada en el suero del ratón entre 2 y 4 h posteriores a la inyección de LPS.²⁶ En monos mandriles los niveles mayores de IL-

12 se detectaron en el plasma de aquellos inyectados con dosis subletales de *E. coli*.²⁷ Sin embargo, en voluntarios humanos inyectados con LPS de *E. coli* por vía intravenosa, no se produjeron cambios en los niveles de IL-12 y de IL-18.²⁸ La IL-12 tampoco pudo ser detectada en la mayoría de los pacientes con sepsis. Este comportamiento de la IL-12 contrasta con el de la IL-18, en la cual sí se detectaron incrementos de esta en los lavados bronquioalveolares de los pacientes sépticos.²⁹

Factor inhibitorio de la migración del macrófago (FIM)

Esta es una citosina de origen hipofisario que potencia la endotoxemia letal,³⁰ así como un producto del macrófago³¹ inducido por la acción de los glucocorticoides.³² El FIM es expresado constitutivamente en numerosos tejidos como el pulmón, el hígado, el riñón, el bazo, las glándulas suprarrenales y la piel. Existe como una citocina preformada que es liberada rápidamente por la inyección de LPS,³³ potenciando su letalidad, mientras que la administración de anticuerpos anti-FIM ejercieron una protección total contra la letalidad inducida por el LPS.

En concordancia con lo anterior, ratones deficientes en FIM fueron más resistentes a la letalidad inducida por LPS.³³ Este comportamiento estuvo asociado con un nivel reducido del FNT circulante y un nivel incrementado de óxido nítrico, pero no se modificaron los niveles de IL-6, IL-10 e IL-12. Los anticuerpos antiFIM también protegieron a los ratones de la peritonitis experimental letal, aun cuando el tratamiento había comenzado 8 h después de la inducción de la peritonitis.³⁴ El FIM está presente en el plasma de los controles sanos y sus niveles se incrementan significativamente durante la sepsis.³⁵

Tiene la propiedad de contrarrestar las acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras de los glucocorticoides.³⁶

Proteína del grupo 1 de alta movilidad (PG1AM)

Esta citosina, al parecer, desempeña un papel clave en la patogénesis de las infecciones por microorganismos gramnegativos.³⁷ Las ratas mostraron niveles incrementados de ella en el suero 8 a 32 h después de la administración de la endotoxina. Los pacientes que fallecieron como consecuencia del choque séptico también tuvieron niveles incrementados de PG1AM en el suero. Su administración a ratones normales y a resistentes a la endotoxina produjeron una mortalidad elevada con signos evidentes de choque endotóxico.³⁷

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1546-54.
2. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 108-21.
3. Zanotti S, Kumar A, Kumar A. Cytokine modulation in sepsis and septic shock. *Expert Opin Investig Drugs.* 2002; 11: 1-15.

4. Rangel-Fausto MS, Pittet D, Costigan M. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*. 1995;273:117-23.
5. Beutler B, Cerami A. Cachatin: more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med*. 1987;316:379-85.
6. Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis family factor ligand and receptor families. *N Engl J Med*. 1996;334:1717-20.
7. Girardin E, Grau G, Dayer J, Roux-Lombard P, Lambert P. Tumor necrosis factor and IL-1 in the serum of children with severe infection purpura. *N Engl J Med*. 1988;319:397-400.
8. Baud L, Cadranel J, Obbenstadt, Luquel L, Guidet B, Amstutz P. Tumor necrosis factor and septic shock. *Crit Care Med*. 1990;18:349-50.
9. Michie HR, Spriggs DR, Manoque KR. Tumor necrosis factor and endotoxin produce similar metabolic response in human beings. *Surgery*. 1988;104:280-6.
10. Natanson C, Aichenhols PW, Danner RL. Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs simulate cardiovascular profile of human septic shock. *J Exp Med*. 1989;169:823-32.
11. Last-Barney K, Homan CA, Faanes RB. Synergistic and overlapping activities of tumor necrosis factor-alpha and IL-1. *J Immunol*. 1988;141:527-30.
12. Waage A, Brandtzaeg P, Halstense A. The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. Association between interleukin-6, Interleukin 1 and fatal outcome. *J Exp Med*. 1989;189:333-8.
13. Cavaillon JM. Pro-versus anti-inflammatory cytokines: Myth or reality. *Cell Mol Biol*. 2001;47:695-702.
14. Moore DF, Rosenfeld MR, Gribbon PM, Winlove CP, Tsai CM. Alpha -1 acid glycoprotein (orosomicoid): interaction with bacterial lipopolysaccharide and protection from sepsis. *Inflammation*. 1997;21:69-82.
15. Barton BE, Jackson JV. Protective role of interleukin-6 in the lipopolysaccharide-galactosamine septic shock model. *Infect Immunol*. 1993;61:1496-99.
16. Van Zee KJ, de Forge LE, Fisher LE, Remick DG. IL-8 in septic shock by endotoxemia and after IL-1 administration. *J Immunol*. 1991;146:3478-82.
17. Friedland J, Suputtamongkol Y, Remick DG. Prolonged elevation of IL-8 and IL-6 concentrations in plasma and of leukocyte IL-8 mRNA levels during septicemic infection. *Infect Immunol*. 1992;60:2402-8.
18. Miller EJ, Cohen AB, Nagoo S. Elevated levels of NAP-1/IL-8 are present in the airspaces from patients with the adult respiratory distress syndrome and are associated with increased mortality. *Am J Resp Dis*. 1992;148:427-32.
19. Marty C, Misset B, Cavaillon JM. Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin. *Crit Care Med*. 1994;22:673-9.

20. Endo S, Inada K, Ceska M. Plasma interleukin 8 and polymorphonuclear leukocyte elastase concentrations in patients with septic shock. *J Inflamm.* 1995;45:136-42.
21. Gimbrone MA, Obin MS, Brock AF, Luis EA. Endothelial IL-8: a novel inhibitor of leukocyte-endothelial interactions. *Science.* 1989;246:1601-3.
22. Cunha FA, Cunha Tamashiro WMS. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-8 inhibit neutrophil migration in vitro and in vivo. *Med Inflamm.* 1992;1:397-401.
23. Zimmer S, Pollard V, Marshall GD, Garafalo RP, Traber D. Effects of endotoxin on the Th1/Th2 response in humans. *J Burn Care Rehabil.* 1996;17:491-6.
24. Ryhane N, Fitteng C, Cavaillon JM. Dissociation of IFN-gamma from IL-12 and IL-18 during endotoxin tolerance. *J Endotoxin Res.* 1999;5:319-24.
25. Laine P, Ebron P, Tschoeke SK. Delayed neutralization of interferon gamma prevents lethality in primates with gram negative bacteremic shock. *Crit Care Med.* 2005;33:797-805.
26. Heinzl FP, Rerko RM. IL-12 is produced in vivo during endotoxemia and stimulates synthesis of g- interferon. *Infect Immun.* 1994;62:4244-51.
27. Jansen PM, de Jong IW. Release of IL-12 in experimental *E. coli* septic shock in baboons: relation to plasma levels of IL-10 and IFN-gamma. *Blood.* 1996;87:5144-51.
28. Grobmyer SR, Lin E, Lowry SF. Elevation of IL-18 in human sepsis. *J Clin Immunol.* 2000;20:212-5.
29. Mathiak G, Neville LF, Grass G, Boehm SA, Luebke T. Chemokines and interleukin-18 are up-regulated in bronchoalveolar lavage fluid but not in serum of septic surgical ICU patients. *Shock.* 2001;15:176-80.
30. Bernhagen J, Calandra T, Mitchell RA. MIF is a pituitary. Derived cytokine that potentiates lethal endotoxemia. *Nature.* 1993;365:756-9.
31. Calandra T, Bernhagen J, Mitchell RA, Bucala R. The macrophage is an important and previously unrecognized source of MIF. *J Exp Med.* 1994;179:1895-902.
32. Calandra T, Bernhagen J, Metz CN, MIF as glucocorticoid- induced modulator of cytokine production. *Nature.* 1995;376:68-71.
33. Bacher M, Meinhardt A, Lan HY. Migration inhibitory factor expression in experimentally induced endotoxemia. *Am J Pathol.* 1997;150:235-46.
34. Bozza M, Satoskar AR, Lin G. Targeted disruption of migration inhibitory factor gene reveals its critical role in sepsis. *J Exp Med.* 1999;189:341-6.
35. Calandra T, Echtenacher B, Le Roy D. Protection from septic shock by neutralization of macrophage migration inhibitory factor. *Nat Med.* 2000;6:164-70.

36. Donnelly SC, Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor: regulator of glucocorticoid activity with a critical role in inflammatory disease. *Mol Med Today*. 1997;3:502-7.

37. Wang J, Bloom O, Ahang M. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science*. 1998;285:248-51.

Recibido: 18 de abril de 2007.

Aprobado: 30 de junio de 2007.

Dr. *Ricardo González Álvarez*. Centro de Investigaciones del Ozono, AP 6412, Habana, Cuba. Correo electrónico: zullyt.zamora@cnic.edu.cu

Tabla. Citocinas pro-inflamatorias

Citocinas proinflamatorias
Factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α)
Interleucina 1 Beta (IL-1 β)
Interleucina 6 (IL-6)
Interleucina 8 (IL-8)
Interferón gamma (IFN- γ)
Interleucina 12 (IL-12)
Interleucina 18 (IL-18)
Factor inhibitorio de la migración del macrófago (FIM)
Proteína del grupo 1 de alta movilidad (PG1AM)