

Índices inflamatorios, citocinas y dimorfismo sexual en inflamación sistémica grave

Inflammatory indexes, cytokines, and sexual dimorphism in severe systemic inflammation

Edna Basilio-Gálvez,¹ Ma. Teresa García-de la Rosa,² Libier Cabrera-Rivera,¹ Ruth L. Madera-Sandoval³ y Lourdes A. Arriaga-Pizano^{4*}

¹Departamento de Infectología e Inmunología, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Secretaría de Salud, Ciudad de México; ²Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México; ³Coordinación Clínica Auxiliar en el Diagnóstico y Tratamiento, Hospital General de Zona No. 86, Instituto Mexicano del Seguro Social, Morelia, Michoacán; ⁴Unidad de Investigación Médica en Inmunología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México. México

La sepsis es una patología potencialmente mortal que involucra falla orgánica debida a una respuesta exacerbada del organismo ante las infecciones.¹ Como otros tipos de inflamación sistémica aguda y grave, se caracteriza por la liberación masiva a la circulación de mediadores inflamatorios, procoagulantes y prooxidantes. La mortalidad asociada oscila entre el 30% (sepsis) y el 65% (choque séptico), y su manejo todavía es un reto para la medicina crítica. Por ello, se han explorado como posibles biomarcadores pronósticos múltiples candidatos, como citocinas e índices inflamatorios basados en la cuenta diferencial de leucocitos: LMR (linfocitos/monocitos), PLR (plaquetas/linfocitos) y NLR (neutrófilos/linfocitos). Tanto la interleucina (IL) 6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) como el NLR y el pNLR (índice porcentual neutrófilos/linfocitos) se han asociado con mal pronóstico en la sepsis bacteriana y la COVID-19.² Otros factores de mal pronóstico son la edad, la presencia de comorbilidad y el sexo. En los hombres son más frecuentes la COVID-19 grave y el choque séptico,³ y presentan tasas de mortalidad más elevadas que las mujeres.⁴ Si bien se propone que los efectos de las hormonas sexuales (andrógenos proinflamatorios y estrógenos antiinflamatorios) podrían contribuir al peor desenlace en los hombres,⁵ lo cierto es que no existen suficientes evidencias que asocien el estado inflamatorio con el sexo de las personas que cursan con procesos de inflamación sistémica aguda y grave.

Con el fin de establecer si el dimorfismo sexual se asocia con los niveles de citocinas y los índices inflamatorios leucocitarios, realizamos un análisis transversal y comparativo entre mujeres y hombres hospitalizados en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico confirmado de COVID-19 grave (R-2020-3601-043), sepsis bacteriana o choque séptico (R-2023-3601-057), de acuerdo con los criterios vigentes de la Organización Mundial de la Salud y el consenso Sepsis-3.¹

A partir de los reportes de la biometría hemática de cada paciente se calcularon los índices inflamatorios: índice inflamatorio paninmunitario (PIV, *pan-immune-inflammation value*) o ($\#$ neutrófilos* $\#$ plaquetas* $\#$ monocitos/ $\#$ linfocitos), NLR ($\#$ neutrófilo/ $\#$ linfocitos), pNLR ($\%$ neutrófilos/ $\%$ linfocitos) y LMR ($\#$ linfocitos/ $\#$ monocitos). Las concentraciones plasmáticas de IL-6, IL-10, interferon gamma-induced protein 10 (IP-10), TNF- α e IL-1 β corresponden a las previamente determinadas mediante inmunoensayo por nuestro grupo.² Los datos se analizaron con estadística descriptiva presentando media o mediana, y desviación estándar o rango intercuartílico, según el comportamiento de las variables. Se aplicaron pruebas de normalidad mediante Shapiro-Wilk y pruebas de hipótesis mediante ANOVA de dos vías a dos colas. Las correlaciones de Spearman consideraron el tipo de enfermedad y el sexo, y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

*Correspondencia:

Lourdes A. Arriaga-Pizano
E-mail: landapi@hotmail.com

Fecha de recepción: 01-09-2025

Fecha de aceptación: 12-12-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000366

Gac Med Mex. 2026;162:156-160

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tabla 1. Datos demográficos y marcadores inflamatorios de pacientes con inflamación sistémica aguda

Variable	Patología	Mujeres	Hombres	p
Sexo	COVID-19	10	28	
	Sepsis	6	5	
	Choque séptico	8	10	
	Inflamación sistémica	24	43	
Edad, años	COVID-19	54.8 ± 19.8	51.43 ± 12.6	0.56
	Sepsis	67.8 ± 14.7	61.6 ± 14.7	0.31
	Choque séptico	59.2 ± 12.6	66.2 ± 12.3	0.39
	Inflamación sistémica	59.5 ± 18.6	56 ± 14	0.39
Índice de masa corporal	COVID-19	31.7 ± 6.5	30.1 ± 5.5	0.39
	Sepsis	31 ± 5.5	26.3 ± 2.8	0.17
	Choque séptico	26.6 ± 3.4	24.4 ± 3.9	0.09
	Inflamación sistémica	29.8 ± 5.6	28.3 ± 5.4	0.24
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	COVID-19	5	12	0.69
	Sepsis	1	4	0.03
	Choque séptico	3	3	0.74
	Inflamación sistémica	9	19	0.59
Hipertensión arterial	COVID-19	5	10	0.43
	Sepsis	4	2	> 0.99
	Choque séptico	3	6	0.34
	Inflamación sistémica	12	18	0.52
Obesidad	COVID-19	2	3	0.45
	Sepsis	3	1	0.30
	Choque séptico	2	2	0.80
	Inflamación sistémica	7	6	0.13
Desenlace D: S	COVID-19	06:04	11:17	0.26
	Sepsis	00:06	02:03	0.09
	Choque séptico	03:05	03:07	0.74
	Inflamación sistémica	09:15	16:27	0.98
IL-6	COVID-19	122.6 ± 194	152.2 ± 304.4	0.78
	Sepsis	42.9 ± 46.5	79.3 ± 177.3	0.09
	Choque séptico	136.8 ± 299.5	190.6 ± 243.6	0.12
	Inflamación sistémica	103 ± 199.2	152.7 ± 273.9	0.47
IL-10	COVID-19	19.9 ± 12.6	32.5 ± 47.4	0.76
	Sepsis	13.8 ± 9.3	10.4 ± 11.9	0.57
	Choque séptico	19.9 ± 8.8	21.7 ± 32.2	0.51
	Inflamación sistémica	18.1 ± 10.5	26.6 ± 40.6	0.36

(Continúa)

Tabla 1. Datos demográficos y marcadores inflamatorios de pacientes con inflamación sistémica aguda (*continuación*)

Variable	Patología	Mujeres	Hombres	p
IP-10	COVID-19	1677 ± 1523	1792 ± 2479	0.34
	Sepsis	298.7 ± 126.6	222.9 ± 257.4	0.53
	Choque séptico	156.1 ± 85.91	325.9 ± 388.5	0.71
	Inflamación sistémica	848.5 ± 1215	1243 ± 2102	> 0.99
TNF- α	COVID-19	9.77 ± 0	9.95 ± 0.53	0.5655
	Sepsis	941.63 ± 2263.47	757 ± 1686	0.6104
	Choque séptico	3492.31 ± 0.5	1504.47 ± 3533	0.2057
	Inflamación sistémica	1334 ± 3374	465.6 ± 1873	0.2701
IL-1b	COVID-19	39.06 ± 0	39.06 ± 0	> 0.9999
	Sepsis	132.81 ± 165.3	117.45 ± 141.22	0.9264
	Choque séptico	169.59 ± 139.19	84.93 ± 109.41	0.1723
	Inflamación sistémica	106.3 ± 125.2	59.81 ± 74.44	0.2178
PIV	COVID-19	1173 ± 1343	1061 ± 1106	0.96
	Sepsis	956.3 ± 843.4	2233 ± 4124	0.54
	Choque séptico	2207 ± 3540	2540 ± 1784	0.27
	Inflamación sistémica	1464 ± 2229	1541 ± 1881	0.88
NLR	COVID-19	8.4 ± 6.5	9 ± 5.4	0.57
	Sepsis	7.6 ± 4	6.9 ± 5.1	0.66
	Choque séptico	18.3 ± 19	25.7 ± 38.7	0.83
	Inflamación sistémica	11.52 ± 12.4	12.7 ± 19.9	0.80
pNLR	COVID-19	8.4 ± 6.5	8.8 ± 5.7	0.71
	Sepsis	7.7 ± 4	7 ± 4.8	0.66
	Choque séptico	18.3 ± 19	22.4 ± 7.9	0.76
	Inflamación sistémica	11.5 ± 12.4	11.7 ± 19.1	0.96
LMR	COVID-19	4.3 ± 2.1	2.7 ± 1.2	0.01
	Sepsis	2.4 ± 1.1	2.8 ± 1.4	0.66
	Choque séptico	1.8 ± 0.7	1.6 ± 1.3	0.67
	Inflamación sistémica	3 ± 1.9	2.5 ± 1.3	0.49

Se presentan la media y la desviación estándar para las variables continuas, y la proporción para las variables categóricas, por sexo y enfermedad. Los totales por sexo fueron comparados mediante prueba t de Student o U de Mann-Whitney, o con prueba de χ^2 . Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

D: S: deceso: sobrevivida; IL: interleucina; IP_10: interferon gamma-induced protein 10; LMR: índice linfocitos/monocitos; NLR: índice neutrófilos/linfocitos; PIV: índice inflamatorio paninmunitario; pNLR: índice porcentual neutrófilos/linfocitos; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

En la tabla 1 se muestran las características demográficas y clínicas de las 24 mujeres y los 43 hombres con inflamación sistémica que incluimos, y que se agruparon según su patología aguda en COVID-19 grave ($n = 38$, 10 mujeres y 28 hombres), sepsis bacteriana ($n = 11$, 6 mujeres y 5 hombres) o choque séptico ($n = 18$, 8 mujeres y 10 hombres).

Las mujeres y los hombres fueron similares en edad, índice de masa corporal, presencia de hipertensión arterial sistémica, obesidad y desenlace; únicamente en la sepsis fue mayor la presencia de diabetes *mellitus* tipo 2 en los hombres ($p = 0.03$).

Solo en los pacientes con COVID-19 grave encontramos que el LMR fue significativamente mayor en

Tabla 2. Correlaciones entre los índices inflamatorios y las concentraciones sistémicas de interleucinas 6 y 10

Patología	Sexo	Variables correlacionadas	rho	p
Sepsis	Mujer	PIV-IL-6	0.03	> 0.99
	Hombre	PIV-IL-6	-0.35	0.8
Inflamación sistémica	Mujer	NLR-IL-6	-0.27	0.25
		pNLR-IL-6	-0.27	0.24
		PIV-IL-10	-0.41	0.07
	Hombre	NLR-IL-6	0.27	0.08
		pNLR-IL-6	0.34	0.03
		PIV-IL-10	-0.07	0.65

Se realizaron correlaciones de Spearman a dos colas entre los índices inflamatorios y las concentraciones plasmáticas de IL-6 e IL-10, para pacientes con sepsis (6 mujeres y 5 hombres), y para pacientes con inflamación sistémica en mujeres (n = 20) y hombres (n = 41). Se probó la significancia estadística mediante una prueba de Fisher y se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.
 IL: interleucina; NLR: índice neutrófilos/linfocitos; pNLR: índice porcentual neutrófilos/linfocitos; PIV: índice inflamatorio paninmunitario.

las mujeres que en los hombres ($p = 0.01$) (Tabla 1). En ninguna de las citocinas y quimiocinas evaluadas encontramos diferencias significativas por sexo.

En las mujeres no encontramos correlaciones significativas entre los índices inflamatorios y las citocinas, y en los hombres, con cualquiera de las causas de inflamación sistémica que consideramos (COVID-19, sepsis, choque séptico), el pNLR se correlacionó positivamente con la IL-6 ($\rho = 0.34$; $p = 0.03$) (Tabla 2).

A diferencia de lo que nosotros observamos, se han reportado valores mayores de NLR, MLR y PLR en los hombres respecto a las mujeres en la COVID-19 grave;⁶ sin embargo, el promedio de edad de la mitad de los pacientes incluidos era menor de 40 años. Si bien en personas sanas los índices inflamatorios systemic inflammation response index (SIRI) y PLR son más bajos en las mujeres que en los hombres,⁷ esta diferencia es mucho menor entre grupos en las edades de 51 a 60 años.

En concordancia con nuestros hallazgos, se ha reportado que no existen diferencias en la producción de IL-6 y TNF- α al comparar los leucocitos de hombres y mujeres estimulados con lipopolisacáridos.⁸ Esta homología entre hombres y mujeres para los marcadores inflamatorios explorados podría estar relacionada con que las mujeres incluidas en nuestros grupos tenían una media de edad de 59 años, correspondiente a estado peri- y posmenopáusico. Así se perdería el efecto antiinflamatorio o

inmunomodulador de las hormonas sexuales femeninas, que en la sepsis se ha asociado con mayores tasas de supervivencia.⁹ En las mujeres perimenopáusicas también se han reportado alteraciones celulares, con disminución de los linfocitos T CD4 y de los linfocitos B,¹⁰ por lo que es factible que otras poblaciones leucocitarias se modifiquen y por ello no veamos diferencias en los índices inflamatorios.

En conclusión, en este estudio exploratorio, el dimorfismo sexual no parece contribuir a unos valores diferenciales en los índices inflamatorios ni en las citocinas circulantes entre las mujeres y los hombres con inflamación sistémica aguda y grave. No obstante, es importante considerar la posible influencia de la edad de los individuos reclutados, y con esto establecer si en la inflamación sistémica aguda y grave se produce o no el comportamiento diferencial de acuerdo con el sexo que se ha reportado más consistentemente para la inflamación crónica.

Agradecimientos

Al Dr. L. Sánchez y al Dr. J.C. Anda por las facilidades para la obtención de muestras y datos de los expedientes clínicos. A la Dra. A. Teófilo por el reclutamiento de pacientes con sepsis y choque séptico.

Financiamiento

Proyecto R-2023-3601-057, Convocatoria IMSS 2023-2024 para el financiamiento de investigación científica y desarrollo tecnológico en salud.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
2. Madera-Sandoval RL, Cébulo-Vázquez A, Arriaga-Pizano LA, Cabrera-Rivera GL, Basilio-Gálvez E, Miranda-Cruz PE, et al. Potential biomarkers for fatal outcome prognosis in a cohort of hospitalized COVID-19 patients with pre-existing comorbidities. *Clin Transl Sci*. 2023;16(12):2687-99.
3. Pace S, Sautebin L, Werz O. Sex-biased eicosanoid biology: impact for sex differences in inflammation and consequences for pharmacotherapy. *Biochem Pharmacol*. 2017;145:1-11.
4. Baue AE. MOF, MODS, and SIRS: what is in a name or an acronym? *Shock (Augusta, Ga)*. 2006;26(5):438-49.
5. Groti Antonic K, Antonic B, Caliber M, Dhindsa S. Men, testosterone and Covid-19. *Clin Endocrinol*. 2024;100(1):56-65.
6. Fors M, Ballaz S, Ramírez H, Mora FX, Pulgar-Sánchez M, Chamorro K, et al. Sex-dependent performance of the neutrophil-to-lymphocyte, monocyte-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and mean platelet volume-to-platelet ratios in discriminating COVID-19 severity. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:822556.
7. Fei Y, Wang X, Zhang H, Huang M, Chen X, Zhang C. Reference intervals of systemic immune-inflammation index, neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume to platelet ratio, mean platelet volume and red blood cell distribution width-standard deviation in healthy Han adults in Wuhan region in central China. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020;80(6):500-7.
8. Asai K, Hiki N, Mimura Y, Ogawa T, Unou K, Kaminishi M. Gender differences in cytokine secretion by human peripheral blood mononuclear cells: role of estrogen in modulating LPS-induced cytokine secretion in an ex vivo septic model. *Shock (Augusta, Ga)*. 2001;16(5):340-3.
9. Kim OY, Chae JS, Paik JK, Seo HS, Jang Y, Cavaillon JM, et al. Effects of aging and menopause on serum interleukin-6 levels and peripheral blood mononuclear cell cytokine production in healthy nonobese women. *Age (Dordrecht, Netherlands)*. 2012;34(2):415-25.
10. Gameiro C, Romao F. Changes in the immune system during menopause and aging. *Front Biosci (Elite ed)*. 2010;2(4):1299-303.