

## **Expresión del receptor de insulina en mononucleares de pacientes con sepsis grave.**

**L Aleman<sup>1</sup>, V Barrientos<sup>1</sup>, C Espinoza<sup>2</sup>, V Rojas<sup>2</sup>, M Cariqueo<sup>2</sup>, C Luengo<sup>2</sup>, L Michea<sup>1,3,4</sup>, J Guerrero<sup>1,2,4</sup>**

**Universidad de Chile: <sup>1</sup>Programa de Fisiología ICBM- Facultad Medicina, <sup>2</sup>Servicio Paciente Crítico, <sup>3</sup>Servicio Nefrología y <sup>4</sup>Departamento Medicina Interna- Hospital Clínico.**

La disfunción del tono vascular en sepsis resulta de la interacción sistema inmune-endotelio-músculo liso vascular. Se sabe que insulina (In) modifica el tono vascular y que la infusión de In en pacientes críticos disminuye la morbilidad. Existen dos isoformas del InR: InRA media las acciones proliferativas e InRB las acciones metabólicas. Estudios previos se han enfocado en la modulación directa del tono arterial por In-InR vascular. Objetivo: caracterizar la expresión de InRs en mononucleares de sangre periférica (MNSP) y evaluar si se asocia con la severidad de la respuesta hemodinámica e inflamatoria a la sepsis. Pacientes y método: estudio observacional de cohorte prospectiva, adultos de la UPC del HCUCH, con sepsis grave (shock séptico y sepsis severa); aprobado por el comité de Ética local, con consentimiento escrito. Se obtuvo sangre de pacientes durante las primeras 24h de admisión y en la fase de recuperación (n=10). Además, se incluyeron 4 sujetos sanos. Se obtuvo MNSP para la purificación de RNA total. Cuantificamos la abundancia de los mRNA de InRA, InRB y citoquinas inflamatorias mediante qRT-PCR real time. Realizamos western blot, inmunofluorescencia y citometría de flujo para caracterizar la expresión de InRs. Se analizó score de severidad, requerimiento de drogas vasoactivas, biomarcadores de inflamación, indicadores de perfusión y parámetros de coagulación. Resultados: 3 pacientes de la cohorte presentaban diabetes mellitus (1 tipo 1 y 2 tipo 2), la mediana de HbA1c fue 5,87 (rango: 5,52-8,48; ns vs no diabéticos). 4 pacientes cursaron con shock séptico (SSh) y 6 con sepsis severa (SS). Severidad estimada por APACHEII=21,5±3,66 y SOFA=11,5±1,93 para SSh; y APACHEII=15±3,35 y SOFA=2±1,03 para SS (p<0,05). Lactato sérico SSh=3,5±0,63 y SS=0,9±0,1mmol /L (p<0,05). Los requerimientos totales de noradrenalina (NAD) SSh=13,06 ±10,05 y SS=1,37±1,26µg en las primeras 24h (p<0,05). Los estudios de caracterización de InRA e InRB en MNSP de la cohorte y de voluntarios sanos, mostraron la expresión exclusiva de InRA. En los pacientes con SSh la abundancia del mRNA InRA fue 1,09±1,01UA mientras que en SS fue 0,52 ±0,11UA; en ambos grupos InRA disminuyó en los días siguientes. Encontramos correlación positiva entre InRA y: dosis de NAD (R<sup>2</sup>=0,92), lactato sérico(R<sup>2</sup>=0,50), recuento de baciliformes (R<sup>2</sup>=0,75), procalcitonina (R<sup>2</sup>=0,61) y abundancia de mRNA IL-6 (R<sup>2</sup>=0,95) en el primer día de hospitalización. En contraste, encontramos correlación negativa entre la abundancia del mRNA InRA y recuento plaquetario (R<sup>2</sup>=0,71). Conclusiones:MNSP humanos expresan solo InR-A. La abundancia del mRNA InRA es mayor al inicio de la sepsis y se relaciona con marcadores de inflamación, perfusión tisular global, requerimiento de NAD y trombopenia. Este es el primer estudio sobre la expresión de las isoformas InR en MNSP de humanos sanos y sépticos, y sugiere la modulación de la actividad de Insulina en MNSP como un factor patogénico de la sepsis (OAIC 929/17).