

## Valor de las citocinas proinflamatorias como factor de predicción de sepsis y mortalidad en el anciano con fiebre

L. Martí<sup>a</sup>, A. Moreno<sup>a</sup>, X. Filella<sup>b</sup>, J.L. Marín<sup>b</sup>, M. Almela<sup>c</sup>, N. Benito<sup>a</sup>, M. Sánchez<sup>d</sup> y J.M. Gatell<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Infecciones. Hospital Clínic. Barcelona.

<sup>b</sup>Servicio de Bioquímica. Hospital Clínic. Barcelona.

<sup>c</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Clínic. Barcelona.

<sup>d</sup>Servicio de Urgencias. Hospital Clínic. Barcelona. España.

**FUNDAMENTO Y OBJETIVO:** Las citocinas proinflamatorias (interleucina 1 $\beta$  [IL-1 $\beta$ ] IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ]) son predictoras de daño tisular, inflamación e infección. No se dispone de datos en ancianos con sepsis aguda. El objetivo de este trabajo ha sido definir qué citocinas se correlacionan con bacteriemia y cuáles son predictores de mala evolución en el anciano.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Estudio prospectivo realizado durante 1999. Se incluyó a los pacientes con edad de 60 años o superior y temperatura de 38 °C o más que acudieron a urgencias. Se solicitó al ingreso la determinación de IL-1 $\beta$ , IL-6, y TNF- $\alpha$ , proteína C reactiva (PCR) y se realizaron cultivos según el foco infeccioso sospechado. Al cuarto día se determinaron nuevamente las citocinas y la PCR, y se siguió la evolución hasta la curación o fallecimiento.

**RESULTADOS:** Se incluyó a 50 pacientes (29 varones), con una edad media (DE) de 75,6 (8,98) años. La etiología fue infecciosa en 44 (88%) y los focos fueron: respiratorio en 29 (66%), urinario en 8 (18%) y otros en 7. Trece pacientes (32%) presentaron bacteriemia, en 5 casos por *Streptococcus pneumoniae*, en 4 por *Escherichia coli* y en 4 por otros. Fallecieron 10 pacientes (20%). La mediana de las determinaciones efectuadas al ingreso fueron: PCR, 6,67 mg/dl (valor normal [VN] < 0,8); TNF- $\alpha$ , 29 pg/ml (VN, 0-20); IL-1 $\beta$ , 7 pg/ml (VN, 0-15), e IL-6, 121 pg/ml (VN, 0-5). Los valores al cuarto día fueron: 4,23 mg/dl, 22 pg/ml, 1 pg/ml y 41 pg/ml, respectivamente. La IL-1 $\beta$  al cuarto día fue significativamente menor en las mujeres ( $p = 0,019$ ). Los valores iniciales de TNF- $\alpha$  ( $p = 0,033$ ), IL-1 $\beta$  ( $p = 0,013$ ) e IL-6 ( $p = 0,031$ ) fueron superiores en los pacientes con bacteriemia. Los valores de IL-6 al cuarto día fueron superiores en los pacientes que fallecieron ( $p = 0,006$ ). La segunda determinación de IL-6 respecto a los valores iniciales en los pacientes que fallecieron fue superior ( $p = 0,09$ ).

**CONCLUSIONES:** Los valores iniciales de todas las citocinas fueron superiores en los pacientes con bacteriemia. La existencia de concentraciones elevadas de IL-6 al cuarto día se correlacionó con mal pronóstico.

**Palabras clave:** Citocinas. Ancianos. Sepsis.

Cytokines value as a sepsis and mortality predictor in elderly patients with fever

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Proinflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) are excellent predictive factors of tissue damage, inflammation and infection. However, there is not sufficient data about their usefulness in elderly patients with acute septic pathology. Our objective was to identify the cytokines related to bacteremia and those that predicted a bad prognosis in elderly patients.

**PATIENTS AND METHOD:** Prospective study carried out during 1999. Patients aged ≥ 60 years with temperature ≥ 38 °C admitted to the emergency ward. We determined IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and C-reactive protein (CRP); cultures were done according to the infectious source. On the 4<sup>th</sup> day, cytokines and CRP were recorded again. The follow-up was completed until cure or death.

**RESULTS:** 50 patients were included (29 males). Median age was 75,6 (SD: 8,98). The etiology was infectious in 44 (88%): respiratory in 29 (66%), urinary in 8 (18%) and other sources in 7. Thirteen patients had bacteremia (32%): *Escherichia coli* (4), *Streptococcus pneumoniae* (5) and others (4). Ten patients died (20%). Median values on admission were CRP: 6,67 mg/dl (NV ≤ 0,8), TNF- $\alpha$ : 29 pg/ml (NV ≤ 0-20), IL-1 $\beta$ : 7 pg/ml (NV ≤ 15) and IL-6: 121 pg/ml (NV ≤ 5). 4<sup>th</sup> day values were: 4,23 mg/dl, 22 pg/ml, 1 pg/ml and 41 pg/ml, respectively. The levels of IL-1 $\beta$  in the 2<sup>nd</sup> determination were significantly lower in females ( $p = 0,019$ ). Initial TNF- $\alpha$  ( $p = 0,033$ ), IL-1 $\beta$  ( $p = 0,013$ ) and IL-6 ( $p = 0,031$ ) values were significantly higher in bacteremia patients. IL-6 values on the 4<sup>th</sup> day were higher in patients who died ( $p = 0,06$ ). In patients who died, IL-6 levels were higher in the 2<sup>nd</sup> determination ( $p = 0,09$ ).

**CONCLUSIONS:** Median values of all cytokines were higher in the bacteremia population. Patients who died showed higher levels of IL-6 on the 4<sup>th</sup> day.

**Key words:** Cytokines. Elderly. Septicemia.

La fiebre es un mecanismo de adaptación casi universal que poseen los vertebrados frente a un proceso inflamatorio sistémico y con frecuencia es el signo cardinal de la infección. La orquestación de la fiebre es compleja y participan en ella múltiples mediadores. Las citocinas pirogénicas o proinflamatorias son polipéptidos endógenos y pequeñas glucoproteínas que intervienen en el proceso febril. Entre ellas destacan la interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina 6 (IL-6). Los primeros estudios aplicados en el modelo animal demuestran que la administración de un lipopolisacárido obtenido de una bacteria produce fiebre en el ratón. El TNF- $\alpha$  y la IL-1 $\beta$  se activan en primer lugar con un pico máximo a los 90 min y, a continuación, el TNF- $\alpha$  activa directamente la IL-6. La IL-1 $\beta$  lo hace a través de sus receptores IL-1RI e IL1RacP. Este segundo paso se realiza entre las 3 y 6 h posteriores. Se postula que la liberación más lenta de la IL-6 es debida a su mayor peso molecular. La IL-6 activa la prostaglandina E2 (PGE2), el AMPc y diversos neurotransmisores completando el proceso febril. Estos experimentos en el modelo animal demuestran la inhibición de la fiebre por distintos mecanismos y mediadores: por un lado, la IL-1 $\beta$  es bloqueada por su antagonista natural, denominado IL-1RA, que frena el proceso febril; por otro, los inhibidores de la isoforma 2 de la ciclooxygenasa (COX-2) bloquean la fiebre durante la fase final, inhibiendo la PGE2<sup>1,2</sup>. La IL-6 y su complejo IL-6-like, junto a otros moduladores (complejos IL-1-like, TNF- $\alpha$ , IL-8, entre otros), inician un fenómeno denominado reacción de proteínas de fase aguda (PFA), que ocurre en el hígado. Los complejos IL-1-like e IL-6-like activan las PFA de tipo I, como la proteína C reactiva y la alfa-1-glucoproteína. El fibrinógeno y la haptoglobina representan las PFA de tipo II, que son activadas por el complejo IL-6-like e inhibidas por el complejo IL-1-like. Asimismo, las PFA se dividen en positivas y negativas. Las primeras se elevan cuando existe inflamación e infección: las fracciones del com-

Correspondencia: Dr. A. Moreno

Institut Clínic d'Infeccions i Immunologia.  
Hospital Clínic, Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: amoreno@medicina.ub.es

Recibido el 18-2-2002; aceptado para su publicación el 8-4-2003.

plemento (C3 y C4) y la ceruloplasmina se elevan discretamente, mientras que la haptoglobina, el fibrinógeno y la alfa-1-glucoproteína se incrementan más. Por último, el suero amiloide plasmático y la PCR pueden tener concentraciones elevadísimas con respecto a su valor basal. La concentración plasmática de las PFA negativas, como la albúmina, transferrina y otras, disminuye cuando hay infección en el plasma<sup>3,5</sup>.

La PCR es una pentraxina que tiene la actividad de opsonizar los productos bacterianos en el proceso de fagocitosis, activa la vía clásica del complemento, aumenta la capacidad tumoricida del macrófago y protege de los efectos del shock séptico. Desde hace unos años se utiliza en la práctica clínica como un reactante de gran precisión para medir la lesión inflamatoria y la infección aguda, así como su evolución<sup>6,7</sup>.

La infección está englobada en una serie de mecanismos modulados por citocinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8, entre otras) y antiinflamatorias (IL-10, IL-1RA, IL-6, IL-1RII, sTNFRp75, sTNFRp55 y otras).

El organismo actúa ante la acción de una bacteria, un virus o un trauma de forma ambivalente. Localmente se produce una respuesta inflamatoria y antiinflamatoria que activa unos mediadores que provocan una reacción sistémica. Dichas respuestas se denominan síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica y síndrome de reacción compensatoria antiinflamatoria. Posteriormente se produce un balance refractario de moduladores denominado síndrome de reacción de antagonismo mixto, que puede desencadenar una disfunción multiorgánica sistémica y posterior fallo multiorgánico (FMO). Actualmente se utiliza el acrónimo PIRO: a) predisposición a la sepsis por alteraciones fisiológicas; b) infección como causa de sepsis; c) respuesta a la infección; y d) órgano con fallo sistémico<sup>8,9</sup>.

La población anciana en los países desarrollados ha aumentado enormemente en los últimos años, hecho que se traduce en una mayor afluencia a los servicios de urgencias hospitalarios (SUH). Los estudios realizados en la última década en EE.UU. recogen cerca de 13 millones de visitas a los SUH de personas mayores de 64 años, lo que equivale a un 13% del total de visitas. El grupo de pacientes mayores de 84 años triplica la demanda de asistencia a los SUH, y la población con una media de edad de 74 años representa la mayoría de los ingresos en los SUH, alrededor del 58% del total de visitas. Con respecto a la enfermedad infecciosa, los pacientes de edad igual o superior a 85 años presentan más procesos sépticos de origen respiratorio agudo e infecciones del tracto urinario que los de menor edad<sup>10</sup>.

Con el envejecimiento el organismo sufre alteraciones en la termorregulación, con anomalías cualitativas y cuantitativas de los receptores hipotalámicos, disminución y alteración de pirógenos endógenos y menor respuesta de la actividad de PGE2. Por otro lado, el organismo senil tiene débiles respuestas vasomotoras, una producción deficiente de calor y alteraciones en los depósitos de grasa parda. El sistema inmunológico está sometido a un deterioro y disminución de la inmunidad innata y adquirida, entre los que destacan alteraciones en las células dendríticas, macrófagos, células natural killer y del sistema de complemento. Además existe una involución del timo que provoca una producción baja de linfocitos tipo B y T, amén de alteraciones en las mucosas que limitan la resistencia a las infecciones<sup>11,12</sup>. Las nuevas teorías sobre la senectud apoyan la idea de una inflamación persistente y unos mecanismos de adaptación que evitan el deterioro de los órganos y tejidos. Los factores de transcripción nucleares (NF- $\kappa$ B), las citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ), la COX-2 y la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) tienen un papel fundamental en este proceso. La restricción calórica contribuye a la inhibición de los NF- $\kappa$ B y, por ende, de las citocinas proinflamatorias, lo que provoca un efecto antiinflamatorio. Paradójicamente, en edades muy avanzadas la IL-6 tiene elevaciones persistentes que se interpretan como una adaptación sucesiva a múltiples procesos inflamatorios<sup>13,14</sup>.

A mediados de la década de los noventa, se iniciaron los primeros estudios que aplicaron la determinación de citocinas proinflamatorias en los SUH como predictoras de daño inflamatorio agudo y morbilidad. Las citocinas más utilizadas fueron la IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ , entre otras. Sin embargo, tanto la población como las enfermedades objeto de estudio eran heterogéneas<sup>15-18</sup> y hasta la fecha no existen estudios en los SUH en los que se haya realizado la determinación de citocinas en pacientes seniles con enfermedad aguda séptica.

## Pacientes y método

Se realizó un estudio prospectivo en el año 1999, durante los meses de enero a junio. Se incluyó a los pacientes de edad igual o superior a 60 años y temperatura axilar de 38 °C o superior que acudieron al SUH del Hospital Clínico de Barcelona.

En el momento del ingreso en el SUH, a todos los pacientes se les solicitaron, junto a la analítica básica,

los siguientes parámetros: citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ), PCR, hemocultivos, otros cultivos y serologías según la focalidad clínica y otras exploraciones determinadas por el médico de urgencias.

Al cuarto día de estancia hospitalaria se determinaron nuevamente las citocinas y la PCR. Se recogieron los resultados microbiológicos y se siguió la evolución hasta el alta del paciente o el fallecimiento.

La etiología infecciosa se consideró cuando se aisló un microorganismo potencialmente patógeno o bien hubiera un foco clínico con hemograma séptico.

Se utilizó la Acute-Physiologic-Age-Chronic Health-Evaluation II (APACHE II) como sistema de puntuación de mortalidad en el momento del ingreso de todos los pacientes en urgencias. Este sistema valora 12 parámetros fisiológicos habituales, y la edad del paciente, así como su estado previo general.

Las determinaciones de IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  se realizaron en suero, empleándose para su dosificación técnicas de enzimoinmunoanálisis de fase sólida en placas de microtiter y basadas en el empleo del correspondiente anticuerpo monoclonal dirigido contra las citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  como anticuerpo de captura (Biosource Europe, Medgenix, Nivelles, Bélgica). Se trata de técnicas de tipo sándwich en las que los poccillos de la placa vienen recubiertos con el primer anticuerpo dirigido también frente a la correspondiente citocina. Tras la adición de un segundo anticuerpo monoclonal marcado enzimáticamente con peroxidasa de rábano, y después de proceder a los necesarios lavados de los poccillos, se reveló la actividad enzimática mediante la adición de un sustrato. La reacción se interrumpió mediante la adición de ácido sulfúrico. Una vez realizado el análisis, se efectuó la lectura de la absorbancia mediante un lector EASIA Reader, realizando una lectura políchromática a 450 y 490 nm e interpolando los resultados en la curva estándar.

La cuantificación de la PCR se realizó mediante una técnica de inmunocinética enzimática heterogénea en sándwich. Un derivado de fosforilcolina se fija covalentemente a esferas de polímero de poliestireno y, en presencia de calcio, actúa como agente de captura. El anticuerpo monoclonal anti-PCR, marcado con peroxidasa de rábano picante, actúa como generador de señal. Despues de 7 min de incubación a 37 °C, se efectúa la lectura a 670 nm (Vitros 250, Johnson & Johnson Clinical Diagnostics, Rochester, NY, EE.UU.).

## Análisis estadístico

Se utilizó para el análisis el paquete estadístico STATA 7.0. De los parámetros de interés, se calcularon la mediana y el intervalo intercuartil en toda la muestra y en los grupos definidos por muerte y bacteriemia. Los valores de las citocinas y de la PCR se transformaron en logaritmos neperianos para el análisis entre grupos. Para la evaluación de diferencias entre los grupos se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. De cada parámetro se calculó el factor de incremento, definido como la relación entre el valor medido a los 4 días y el valor basal. Para evaluar el riesgo de muerte y de bacteriemia para cada uno de los factores de incremento, se estimaron modelos de regresión logística. El nivel de significación se fijó en 0,05. Se utilizaron gráficos de tipo Box-plot para describir los valores de media y percentiles 25, 50 y 75 de los distintos parámetros evaluados.

## Resultados

Se incluyó a 50 pacientes, de los cuales 21 eran mujeres y 29, varones con una edad media (desviación estándar) de 75,6 (8,98) años. Cuarenta y seis pacientes (92%) tenían alguna enfermedad de base. Entre ellas destacaban las enfermedades cardiovasculares (26%), respiratorias (24%), diabetes mellitus (22%) e inmunodepresión (12%). Catorce pacientes (28%) fueron tratados con antibióticos antes del ingreso. Los antibióticos más frecuentemente empleados fueron betalactámicos (61%), fluoroquinolonas (23%) y otros (16%). La etiología infecciosa se consideró en 44 enfermos (88%). El foco infeccioso más frecuente fue el respiratorio en 38 (76%). Se detectó una puntuación APACHE II media de 17,3 (4,54). La estancia media hospitalaria fue de 9,7 (9,6) días. Diez pacientes (20%) fallecieron, 4 de ellos a consecuencia de shock séptico (tabla 1).

TABLA 1

**Características básicas y evolución**

Pacientes (M/V)	50 (21/29)
Edad media (DE), años	75,6 (8,98)
Enfermedad de base	46 (92%)
Cardiovascular	26%
Respiratoria	24%
Diabetes mellitus	22%
Inmunodepresión	12%
Tratamiento antibiótico previo	14 (28%)
Betalactámicos	61%
Fluoroquinolonas	23%
Otros antibióticos	16%
Etiología infecciosa	44 (88%)
Foco infeccioso respiratorio	38 (76%)
Otros focos infecciosos	6 (12%)
Puntuación media (DE) en APACHE II	17,3 (4,54)
Estancia media (DE) hospitalaria, días	9,7 (9,6)
Shock séptico	4 (40%)
Otras causas	6 (60%)

M: mujeres; V: varones; DE: desviación estándar.

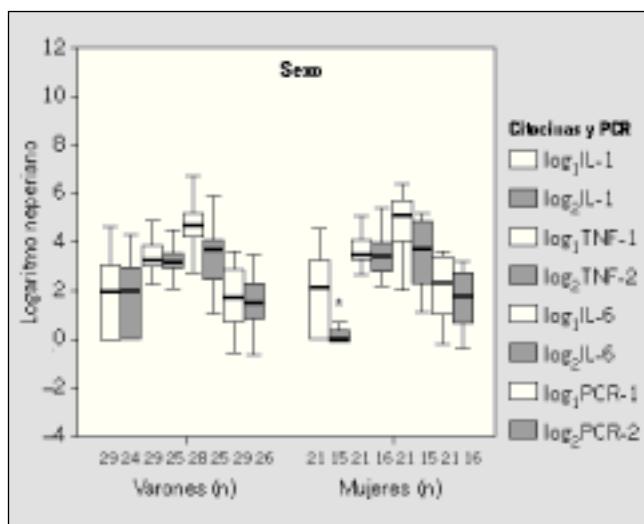


Fig. 1. La segunda determinación de interleucina 1 $\beta$  ( $\log_2$  IL-1) tuvo valores significativamente menores en el grupo de mujeres ( $*p = 0,019$ ). IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral; PCR: proteína C reactiva.

TABLA 2

**Microorganismos aislados**

Microorganismos	Pacientes	Aislamientos	Bacteriemia
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7	8	5
<i>Escherichia coli</i>	5	8	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	3	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	2	1
<i>Prevotella</i> spp.	1	1	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1	
<i>Clostridium difficile</i>	1	1	

Dos pacientes presentaron infección polimicrobiana y 3 pacientes tuvieron aislamiento en más de un foco.

TABLA 3

**Valores globales de las citocinas y de la proteína C reactiva (PCR) en el momento del ingreso (1) y al cuarto día (2) de estancia hospitalaria**

	Media (DE)	Mediana e IQR (percentil 25-75)	Valores de normalidad
(1)PCR	12,27 (11,66)	6,66 (2,45-23,10)	$\leq 0,8 \text{ mg/dl}$
(2)PCR	7,80 (7,82)	4,22 (2,20-9,84)	$\leq 0,8 \text{ mg/dl}$
(1)IL-1 $\beta$	17,08 (24,04)	7,50 (1,00-24,00)	$\leq 15 \text{ pg/ml}$
(2)IL-1 $\beta$	9,38 (15,11)	1,00 (1,00-16,00)	$\leq 15 \text{ pg/ml}$
(1)IL-6	1.412,92 (5.660,03)	121,0 (56,60-259,50)	$\leq 5 \text{ pg/ml}$
(2)IL-6	84,55 (187,65)	40,50 (10,00-62,75)	$\leq 5 \text{ pg/ml}$
(1)TNF- $\alpha$	49,52 (60,88)	29,00 (20,75-58,50)	$\leq 20 \text{ pg/ml}$
(2)TNF- $\alpha$	50,02 (93,14)	22,00 (16,50-40,00)	$\leq 20 \text{ pg/ml}$

DE: desviación estándar; IQR: rango intercuartil; IL: interleucina; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.

Se recogió un total de 21 aislamientos (42%), de los cuales un 60% fue de microorganismos gramnegativos y un 40%, grampositivos. Trece pacientes tuvieron bacteriemia (26%). Los microorganismos más frecuentes fueron *Streptococcus pneumoniae* en 7 pacientes (en 5 de los cuales cursó con bacteriemia) y *Escherichia coli* en 5 (4 con bacteriemia) (tabla 2). La mediana global de las concentraciones de PCR y de las citocinas estudiadas en el momento del ingreso y al cuarto día se exponen en la tabla 3. Destaca el hecho de que todos los valores se sitúan por encima de la normalidad, a excepción de la IL-1 $\beta$ . En la tabla 4 se exponen los valores medios, en logaritmos neperianos, de la PCR y las citocinas estudiadas en el ingreso y al cuarto día, con los pacientes agrupados por sexo, foco infeccioso, presencia o no de bacteriemia, microorganismos grampositivos, gramnegativos y mortalidad. El sexo femenino se correlacionó con valores inferiores de IL-1 $\beta$  al cuarto día, con respecto al sexo masculino ( $p = 0,019$ ) (fig. 1). Todos los pacientes que en el momento del ingreso cursaron con bacteriemia tuvieron valo-

TABLA 4

**Valores medios globales de las citocinas y de la proteína C reactiva (PCR) en el momento del ingreso (1) y al cuarto día (2) de estancia hospitalaria**

	(1)PCR	(2)PCR	(1)IL-1 $\beta$	(2)IL-1 $\beta$	(1)IL-6	(2)IL-6	(1)TNF- $\alpha$	(2)TNF- $\alpha$
Media global de citocinas y PCR	1,98	1,50	1,76	1,19	4,92	3,45	3,50	3,34
Mujeres	2,17	1,67	1,86	0,43*	5,01	3,45	3,69	3,60
Varones	1,73	1,43	1,69	1,67*	4,84	3,45	3,37	3,18
Bacteriemia	2,27	2,11	2,47*	1,55	6,34†	3,88	4,09‡	3,94
Sin bacteriemia	1,88	1,38	1,22*	1,00	4,41†	3,37	3,36‡	3,24
Foco respiratorio	1,94	1,33	1,66	1,22	4,74	3,25	3,40	3,13
Foco urinario	2,32	2,28	1,16	0,78	5,27	3,83	3,72	3,86
Microorganismos grampositivos	2,40	2,20	2,20	1,08	5,44	3,90	3,53	3,33
Microorganismos gramnegativos	2,22	1,87	2,23	1,61	6,59	3,40	4,23	4,24
Supervivientes	1,99	1,53	1,75	1,18	4,90	3,24*	3,43	3,35
Fallecidos	1,61	1,32	1,79	1,29	4,97	4,91*	3,78	3,26

Todos los valores están representados en forma de logaritmo neperiano. \* $p \leq 0,05$ . IL: interleucina; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.

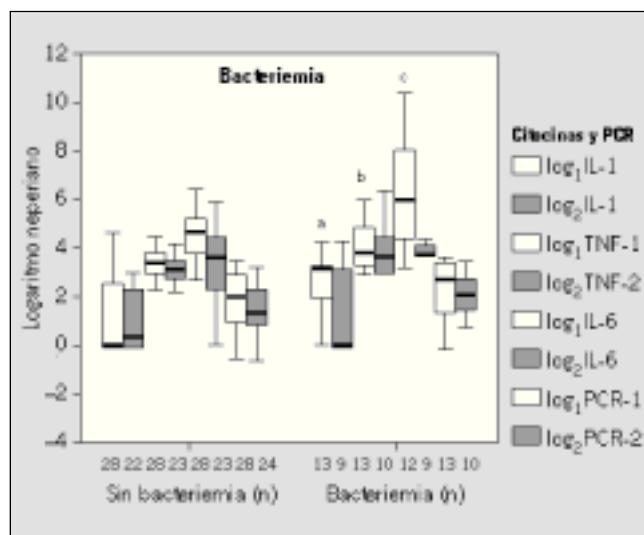


Fig. 2. Los pacientes con bacteriemia tuvieron valores significativamente más elevados de todas las citocinas en el momento del ingreso: interleucina 1β (IL-1β) ( $p = 0,013$ ; factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) ( $p = 0,033$ ) e interleucina 6 (IL-6) ( $p = 0,006$ ). PCR: proteína C reactiva.

res de citocinas superiores a los que cursaron sin bacteriemia: IL-1β ( $p = 0,013$ ), TNF-α ( $p = 0,033$ ) e IL-6 ( $p = 0,031$ ) (fig. 2). Los pacientes con bacteriemia de foco urinario tuvieron concentraciones significativamente superiores a las de los pacientes con bacteriemia de foco respiratorio ( $p = 0,024$ ). Los valores de PCR no se correlacionaron significativamente con la detección de bacteriemia.

Los pacientes que fallecieron presentaron valores de IL-6 al cuarto día superiores a los supervivientes ( $p = 0,006$ ) (fig. 3). La puntuación APACHE II fue estadísticamente superior en los pacientes fallecidos ( $p = 0,047$ ) (tabla 5).

En la tabla 6 se exponen los incrementos unitarios de PCR y citocinas con respecto a las variables de bacteriemia y mortalidad. No hubo significación estadística, aunque la IL-6 mostró valores más elevados respecto a la variable mortalidad ( $p = 0,095$ ).

TABLA 5

#### Análisis univariado de las variables bacteriemia y mortalidad

Variable	OR (IC del 95%)	p	n
Bacteriemia			
Sexo			
Varones	1		
Mujeres	0,966 (0,250-3,728)	0,960	41
Edad (años)			
< 75	1		
> 75	0,743 (0,199-2,779)	0,659	41
Foco			
Respiratorio	1		
Urinario	14,857 (1,424-154,982)	0,024	38
Mortalidad			
Supervivientes	1		
Fallecidos	0,667 (0,115-3,861)	0,651	41
APACHE II (incremento unitario)	0,876 (0,738-1,040)	0,132	41
Mortalidad			
Sexo			
Varones	1		
Mujeres	1,500 (0,373-6,032)	0,568	50
Edad (años)			
< 75	1		
> 75	0,905 (0,226-3,619)	0,887	50
Bacteriemia			
No	1		
Sí	0,667 (0,115-3,861)	0,651	41
APACHE II (incremento unitario)	1,211 (1,002-1,464)	0,047	50

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

#### Discusión

A semejanza de otros estudios similares, aunque de población más heterogénea, los resultados de este estudio muestran una elevación significativa de las citocinas estudiadas (excepto de la IL-1β) y de la PCR en pacientes ancianos con fiebre<sup>18-20</sup>.

En nuestro estudio detectamos en la población femenina concentraciones inferiores de IL-1β al cuarto día de estancia hospitalaria. Estos resultados con respecto al sexo y a la edad son controvertidos tanto en el modelo animal como en el ser humano. Bruunsgaard et al<sup>21</sup> analizan a sujetos de edad avanzada sin enfermedad expuestos a un lipopolisacárido ex-

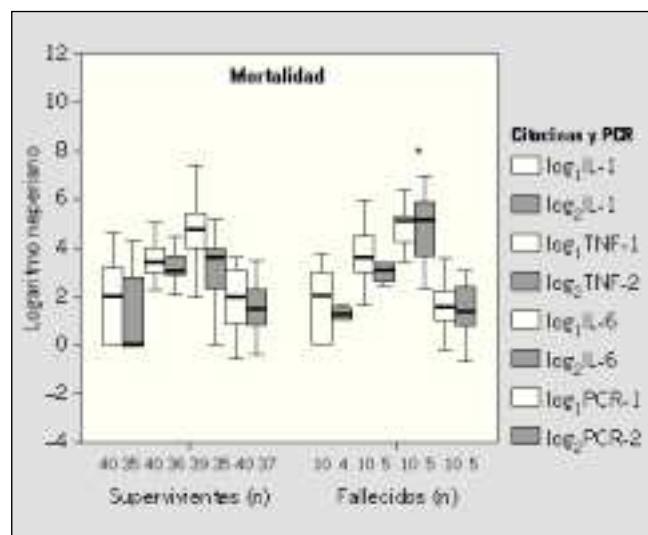


Fig. 3. La segunda determinación de interleucina 6 (log<sub>2</sub> IL-6) fue significativamente más elevada en los pacientes fallecidos (\*p = 0,006). IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral; PCR: proteína C reactiva.

TABLA 6

#### Regresión logística. Análisis univariado de proteína C reactiva (PCR) y citocinas al ingresar y al cuarto día de estancia hospitalaria, frente a las variables de bacteriemia y mortalidad

Bacteriemia	OR (IC del 95%)	p	
PCR	Incremento unitario		
IL-1β	Incremento unitario	0,86 (0,52-1,42)	0,554
IL-6	Incremento unitario	0,90 (0,69-1,16)	0,415
TNF-α	Incremento unitario	0,74 (0,30-1,79)	0,499
Mortalidad			
PCR	Incremento unitario	1,20 (0,81-1,80)	0,365
IL-1β	Incremento unitario	1,10 (0,70-1,74)	0,667
IL-6	Incremento unitario	0,87 (0,55-1,38)	0,565
TNF-α	Incremento unitario	1,36 (0,95-1,96)	0,095
		0,97 (0,68-1,40)	0,885

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral.

vivo durante 24 h y los comparan con adultos jóvenes, y demuestran valores inferiores de IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  en los primeros. Sin embargo, las mujeres jóvenes presentaban títulos inferiores de IL-1 $\beta$  respecto a los varones jóvenes. La hipótesis de los autores es que esta interleucina se activa por la testosterona y se suprime por los ovoestrógenos. Paradójicamente, no hubo diferencias significativas entre el grupo de ancianos de ambos sexos expuestos al lipopolisacárido. En nuestro estudio todas las citocinas estuvieron significativamente elevadas en los pacientes con bacteriemia; en cambio la PCR se mantuvo con valores medios por encima de la normalidad, pero sin significación estadística. El mecanismo de esta proteína está en continua revisión. Parece ser que los valores elevados protegen del daño inflamatorio y séptico. Estudios recientes en el modelo animal describen que esta opsonina y su complejo PCR-R bloquean las cinasas dependientes del calcio y protegen a la membrana del neutrófilo evitando su deformación, que a su vez impide la agregación al endotelio<sup>7</sup>. Otros estudios revelan el bloqueo de la PCR por la IL-1RA<sup>22</sup>. Este factor y la senilidad posiblemente incidan en la diferencia de resultados entre la PCR y las citocinas.

Las citocinas estudiadas y la PCR no discriminaron los diferentes focos (respiratorio y urinario) ni el tipo de microorganismo (grampositivo o gramnegativo). Un estudio reciente de Cohen y Abraham<sup>23</sup> en 450 pacientes reveló un aumento significativo del TNF- $\alpha$  en pacientes con bacteriemia y también en infecciones por microorganismos gramnegativos, especialmente en el grupo de enfermos que sufrieron shock séptico. Algunos autores han demostrado que el TNF- $\alpha$  es una citocina relevante en la sepsis, ya que mantiene títulos elevados en los primeros días, sobre todo en pacientes ancianos y con bacteriemia<sup>24</sup>. Por otro lado, los descensos progresivos del TNF- $\alpha$  durante el curso de la sepsis disminuyen la supervivencia<sup>25</sup>. Martin et al<sup>26</sup> analizan las diferencias entre el shock séptico y el shock traumático/hemorrágico determinando el TNF- $\alpha$  y la IL-6, y demuestran una elevación significativa de ambos únicamente en el shock séptico, con concentraciones más elevadas en los fallecidos, así como la mayor elevación de la IL-6 en el curso del shock traumático con infección asociada. En nuestro país, Rodríguez-Gaspar et al<sup>19</sup>, en un estudio con pacientes con criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica determinan que el cociente IL-10/TNF- $\alpha$  empeora el pronóstico en enfermos con sepsis grave y disminuye la supervivencia. En nuestro estudio, el TNF- $\alpha$  se ha correlacionado significativamente en los pacientes con bacterie-

mia, pero no con la supervivencia. Terregino et al<sup>24</sup> concluyen que el TNF- $\alpha$  se relaciona con la bacteriemia por gramnegativos y la gravedad del shock séptico, pero no con la mortalidad.

La determinación de las citocinas, especialmente el TNF- $\alpha$ , y su valoración respecto a los valores obtenidos al inicio de la sepsis es de capital importancia, ya que, dependiendo de la infección, el incremento puede ser rápido, para disminuir a las pocas horas. En nuestro estudio obtuvimos las muestras en los pacientes durante su estancia en los SUH. Carlstedt et al<sup>17</sup> obtienen una media de 10 h desde que ingresa el paciente en el SUH con síntomas susceptibles de sepsis hasta la extracción y procesamiento de la muestra de plasma.

En nuestro estudio la IL-6 se mantuvo significativamente elevada al cuarto día de estancia hospitalaria en todos los enfermos fallecidos. Terregino et al<sup>24</sup> demuestran que los valores elevados de IL-6 al ingresar en los SUH son predictivos de mortalidad, infección nosocomial e instauración de shock séptico. Por otro lado, la persistente elevación de la IL-6 en forma de *peak levels* se relaciona con la gravedad del shock, fallo orgánico y también con la supervivencia del paciente. Algunos autores han definido, en las primeras 24 h, un valor de corte de la IL-6 de entre 100 y 150 pg/ml como predictivo de evolución a sepsis grave y de 1.000 pg/ml para el shock séptico<sup>16,20,24,27</sup>. Panacek y Kaul<sup>28</sup> correlacionan los valores elevados de IL-6 con la gravedad de la enfermedad y la mortalidad agrupando numerosos estudios realizados en la última década. Además, postulan que las concentraciones elevadas de IL-6 son paralelas a una mayor actividad de TNF- $\alpha$  en los tejidos periféricos. Un estudio de Taniguchi et al<sup>29</sup> en pacientes con criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica demuestra que el cociente IL-6/IL-10 predice el shock séptico y fallo multiorgánico. Por último, Harris et al<sup>30</sup> demostraron elevaciones de IL-6 como riesgo potencial futuro de enfermedades en pacientes ancianos.

La biología molecular y la inmunología tienen en los próximos años un reto importante en el mecanismo de la sepsis y su control. Las conclusiones de este estudio son evidentes en cuanto al elevado poder predictivo de bacteriemia y mortalidad de las citocinas (sobre todo la IL-6) en la población senil. Al igual que nosotros, otros autores destacan la importancia de utilizar algunas citocinas como predictores de sepsis grave y mala evolución en los SUH<sup>19,24,29</sup>. Actualmente se dispone del SEPTEST® (test rápido cualitativo que mide la IL-6)<sup>27</sup>, que en un corto plazo podría utilizarse en los SUH.

## Agradecimientos

A Elisa de Lazzari por el análisis estadístico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Saper CB. Neurobiological basis of fever. Ann N Y Acad Sci 1998;856:90-4.
- Zetterström M, Sungren-Andersson AK, Östlund P, Bartfai T. Delineation of the proinflammatory cytokine cascade in fever induction. Ann N Y Acad Sci 1998;856:48-52.
- Wagner JG, Roth RA. Neutrophil migration during endotoxemia. J Leukoc Biol 1999;66:10-24.
- Dinarello CA. Cytokines as endogenous pyrogens. J Infect Dis 1999;179(Suppl 2):294-304.
- Ostberg JR, Taylor SL, Baumann H, Repasky EA. Regulatory effects of fever-range whole-body hyperthermia on the LPS-induced acute inflammatory response. J Leukoc Biol 2000;68:815-20.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med 1999;340:448-54.
- Mortensen RF, Zhong W. Regulation of phagocytic leukocyte activities by C-reactive protein. J Leukoc Biol 2000;67:495-500.
- Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest 1997;112:235-43.
- Levy M. Late breaking session. Sepsis, definitions revisited: results of international conference Program and abstracts of the 31<sup>st</sup> International Educational and Scientific Symposium of the Society of Critical Care Medicine; January 26-30, 2002; San Diego, California.
- Ciccone A, Allegra JR, Cohrane G, Cody R, Roche LM. Age-related differences in diagnoses within the elderly population. Am J Emerg Med 1998;16:43-8.
- Yoshikawa TT. Fever in the Elderly. Infect Med 1998;15:704-8.
- Pawelec G, Solana R, Remarque E, Marianai E. Impact of aging on innate immunity. J Leukoc Biol 1998;64:703-12.
- Chung HY, Kim HJ, Kim JW, Yu BP. The Inflammation hypothesis of aging. Ann N Y Acad Sci 2001;928:327-35.
- Franceschi C, Bonafé M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging: an evolutionary perspective on immunosenescence. Ann N Y Acad Sci 2000;908:244-54.
- Moscovitz M, Shofer S, Mignott H, Behrman A, Kilpatrick L. Plasma cytokine determinations in emergency department patients as a predictor of bacteremia and infectious disease severity. Crit Care Med 1994;22:1102-7.
- Terregino CA, Quinn JV, Slotman GJ. Pilot study of cytokines in emergency department patients with systemic inflammatory response syndrome. Acad Emerg Med 1997;4:684-8.
- Carlstedt F, Lind L, Lindahl B. Proinflammatory cytokines, measured in a mixed population on arrival in the emergency department, are related to mortality and severity of disease. J Intern Med 1997;242:361-5.
- Langevelde van P, Joop K, Loon van J, Frolich M, Groeneveld Paul HP, Rudi GJ, et al. Endotoxin, cytokines, and procalcitonin in febrile patients admitted to the hospital: identification of subjects at high risk of mortality. Clin Infect Dis 2000;31:1343-8.
- Rodríguez-Gaspar M, Santolaria F, Jarque-López A, González-Reimers E, Milena A, De la Vega MJ, et al. Prognostic value of cytokines in sirs general medical patients. Cytokine 2001;15:232-6.
- Spittler A, Razenberger M, Kupper H, Kaul M, Hackl W, Boltz-Nittulescu G, et al. Relationship between interleukin-6 plasma concentration in patients with sepsis, monocyte phenotype, monocyte phagocytic properties, and cytokine production. Clin Infect Dis 2000;31:1138-42.

21. Bruunsgaard H, Pedersen AN, Schorll M, Skinhoj P, Pedersen BK. Impaired production of proinflammatory cytokines in response to lipopolysaccharide (LPS) stimulation in elderly humans. *Clin Exp Immunol* 1999;118:235-41.
22. Mackowiak PA, Bartlett JG, Borden EC, Goldblum SE, Hasday JD, Munford RS, et al. Concepts of fever: recent advances and lingering dogma. *Clin Infect Dis* 1997;25:119-38.
23. Cohen J, Abraham E. Microbiologic findings and correlations with serum tumor necrosis factor- $\alpha$  in patients with severe sepsis and septic shock. *J Infect Dis* 1999;180:116-21.
24. Terregino CA, López BL, Karras DJ, Killian AJ, Arnold GK. Endogenous mediators in emergency department patients with presumed sepsis: are levels associated with progression to severe sepsis and death? *Ann Emerg Med* 2000; 35:26-34.
25. Vincent JL, Byl B. Defining a clinical syndrome of systemic inflammation. *Sepsis* 2000;4:15-9.
26. Martin C, Boisson C, Haccoun M, Thomachot L, Mege JL. Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma. *Crit Care Med* 1997;25:1813-9.
27. Reinhart K, Menges T, Gardlund B, Zwaveling JH, Smithies M, Vincent JL, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: The RAMSES Study. *Crit Care Med* 2001;29: 765-9.
28. Panacek EA, Kaul M. IL-6 as a marker of excessive TNF- $\alpha$  activity in sepsis. *Sepsis* 1999;3: 65-73.
29. Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J, Yamashita T, Suzuki S, Kurokawa A. Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1999;27: 1262-4.
30. Harris T, Ferrucci L, Russell T, Chiara CM, Wacholder S, Ettinger W, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999; 106: 506-12.