

Indicadores de gravedad en la sepsis



F. Santolaria

Servicio Medicina Interna. Hosp. Univ. de Canarias. La Laguna. Tenerife. España.

Desde la conferencia de consenso de 1991, la sepsis se define como la respuesta inflamatoria sistémica ante la infección¹. Esta definición tiene interés conceptual, ya que expresa la idea de que no son sólo los microorganismos y sus productos los que producen el daño, sino la respuesta inflamatoria del organismo. Además, tiene la ventaja de que es de manejo muy fácil para el clínico y no precisa inicialmente de datos microbiológicos.

El síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) se define por la presencia de dos de los criterios de Bone: a) temperatura inferior a 36 °C o mayor de 38; b) leucocitos, menos de 4.000/μl o más de 12.000/μl o más de un 10% de formas inmaduras; c) taquipnea superior a 20 respiraciones/min o PaCO₂ inferior a 32 mmHg, y c) taquicardia superior a 90 lat/min. La sepsis se define como un SIRS de causa infecciosa. La sepsis es un proceso continuo que evoluciona hacia formas más graves, como son la sepsis grave, caracterizada por disfunción de órganos (hipotensión que mejora tras expansión de la volemia), oliguria o trombocitopenia, y el shock séptico (hipotensión que no se recupera con la reposición de volumen y precisa de aminas vasopresoras¹). La mortalidad, que en la sepsis está en torno al 15%, aumenta en la sepsis grave al 20% y en el shock séptico al 45%². La sepsis grave y el shock séptico son debidos a una respuesta inflamatoria excesiva. Los mecanismos que nos defienden ante una infección son los mismos que, cuando actúan de forma generalizada y excesiva, dañan los tejidos y son causa de enfermedad.

La cascada de la inflamación se inicia cuando el lipopolisacárido de la endotoxina, el ácido teicoico u otros componentes de la bacteria, estimulan los receptores CD14 y *toll-like* del macrófago y se activa la producción de citocinas y otros mediadores de la inflamación: derivados del ácido araquidónico, factor activador de las plaquetas, bradicinina, moléculas de adhesión, factor tisular de la coagulación y óxido nítrico (NO). La consecuencia es que se activa el endotelio (órgano diana de la inflamación) transformándose de antiadherente y anticoagulante en proadherente y procoagulante, con formación de agregados celulares, depósito de fibrina y microtrombos; al mismo tiempo se produce relajación del músculo liso por acción del NO producido por las células endoteliales. Las alteraciones de la microcirculación conducirán a hipoxia celular que puede acentuarse por la acción del NO que altera la utilización de O₂ en la mitocondria. Por otro lado, como respuesta del hipotálamo se produce fiebre, taquicardia y taquipnea, que van a ser la expresión clínica de la respuesta sistémica y formar parte de la definición del SIRS y de la sepsis.

La acción del factor de necrosis tumoral (TNF) y otras citocinas proinflamatorias, como las interleucinas (IL) IL-1β, IL-6 e IL-8, depende de su concentración. A concentraciones bajas tienen una acción limitada y sólo activan la inflamación local, mientras que concentraciones moderadas ponen en marcha la reacción de fase aguda y las muy altas alteran el endotelio, aumentan el NO y pueden producir shock séptico y fallo multiorgánico. En los últimos 10 años se han realizado numerosos estudios que han tratado de relacionar la liberación de mediadores de la inflamación con la gravedad del proceso. La citocina más estudiada y que mejor se ha relacionado con la respuesta inflamatoria y la gravedad del proceso ha sido la IL-6³⁻⁶, quizá porque su elevación es más prolongada que la del TNF o la de la IL-1.

De forma paralela al aumento de las citocinas proinflamatorias, se produce una elevación de las antiinflamatorias (IL-1RA, receptor soluble del TNF [sTNFR], IL-10 e IL-4), cuya misión es modular e inhibir una respuesta inflamatoria excesiva, lo que se ha denominado síndrome de la respuesta antiinflamatoria compensatoria⁷. La IL-10, principal citocina antiinflamatoria, se produce en los linfocitos y en los monocitos, inhibe el TNF, la IL-1 y también la producción de interferón gamma por los linfocitos. Como consecuencia se produce una situación antiinflamatoria e inmunodepresora que, si es excesiva, confiere un mal pronóstico a la sepsis. El aumento de las citocinas antiinflamatorias, especialmente la IL-10, se ha relacionado con una mayor gravedad, como han referido Friedman et al⁸ en pacientes con shock séptico⁹. Un desajuste en la producción de citocinas, con aumento excesivo de las antiinflamatorias respecto a las proinflamatorias, también se asocia con un peor pronóstico. Así, Van Dissel et al⁹, en pacientes con fiebre, y Gogos et al¹⁰, en sepsis grave (2000), han encontrado que el aumento del cociente IL-10/TNF se relaciona con una mayor mortalidad.

El estudio de Martí et al¹¹ publicado en este número de MEDICINA CLÍNICA se sitúa en este contexto de intentar predecir qué pacientes con infección presentarán bacteriemia y quiénes fallecerán. Los autores estudian en 50 pacientes con fiebre, mayores de 60 años, las concentraciones de TNF-α, IL-1β, IL-6 y proteína C reactiva (PCR). Al ingresar en urgencias, los valores de TNF-α, IL-1β e IL-6 fueron significativamente superiores en los enfermos con bacteriemia. En los que fallecían, la IL-6 al cuarto día respecto al ingreso, y también estaba elevada respecto a los pacientes que sobrevivían. En este estudio la IL-6 muestra una mejor relación que la PCR con el diagnóstico de bacteriemia y con la mortalidad. Moscovitz et al⁴ en un servicio de urgencias y Groeneveld et al⁶ en uno de medicina interna también han encontrado un aumento de la IL-6 en los pacientes con bacteriemia y en los que fallecían. Terregino et al⁵, también en pacientes de urgencias, han referido una elevación del TNF y de la IL-6 en los pacientes presuntamente infectados, que era más intensa en los que tenían bacteriemia y una evolución más grave.

Correspondencia: Dr. F. Santolaria.
Servicio Medicina Interna. Hospital Universitario de Canarias.
C/ Ofra, s/n. 38320 La Laguna. Tenerife. España.
Correo electrónico: fsantola@ull.es

Recibido el 30-6-2003; aceptado para su publicación el 10-7-2003.

El diagnóstico de sepsis y sus formas de evolución más graves se basa en el concepto de SIRS. Éste ha sido ampliamente aceptado por su sencillez y alta sensibilidad; sin embargo, también ha sido criticado, especialmente desde el sector de cuidados intensivos, por su escasa especificidad: muchos pacientes que cumplen los criterios de SIRS no están infectados ni aparentan gravedad¹². Algunos autores han propuesto añadir al SIRS algún marcador biológico que pudiera incrementar su especificidad para el diagnóstico de la sepsis grave. Aparte de las citocinas, los más estudiados han sido la PCR y la procalcitonina (PCT). La PCR es un reactante de fase aguda clásico, sintetizado en el hígado, con capacidad para activar el complemento y para opsonizar. En muy diversos estudios la PCR ha mostrado ser capaz de predecir la existencia de bacteriemia, la progresión hacia formas más graves de sepsis y la mortalidad a corto plazo, al menos tan bien como la IL-6. Pova et al¹³, en pacientes infectados en unidades de cuidados intensivos, encuentran que concentraciones de PCR por encima de 50 mg/dl predicen la existencia de sepsis con una sensibilidad del 98,5% y una especificidad del 75%. Lobo et al¹⁴, en enfermos críticos de todo tipo, refieren una estrecha relación entre las concentraciones de PCR, la gravedad, el desarrollo de fallo multiorgánico y la existencia de infección.

La PCT, un precursor de la calcitonina cuya relación con la respuesta inflamatoria no está clara, es uno de los marcadores que más interés han despertado en los últimos años. Su relación con el SIRS, la sepsis y su gravedad parece mejor que la de la IL-6 y la de la PCR, con una buena capacidad predictiva. Müller et al¹⁵ y Balci et al¹⁶ refieren en pacientes de cuidados intensivos con SIRS que la PCT es mejor que la IL-6 y la PCR para predecir sepsis, con una sensibilidad del 89% y especificidad del 94% en el primer estudio y del 85 y el 91%, respectivamente, en el segundo; además el aumento de la PCT se asocia con mal pronóstico. Chirouze et al¹⁷, en infecciones adquiridas en la comunidad, encuentran que la PCT es mejor que la PCR para descartar bacteriemia (sensibilidad del 95%). En cambio, Ugarte et al¹⁸ refieren que la PCT tiene menor sensibilidad (el 68 frente al 72%) y especificidad (el 61 frente al 67%) que la PCR como indicador de infección en pacientes de cuidados intensivos; sin embargo, su combinación aumenta la especificidad al 82%. Si bien la PCT pudiera ser el mejor marcador para añadir a los criterios del SIRS, no deja de tener limitaciones como marcador único de la inflamación, por lo que, como propone Vincent¹⁹, lo ideal sería poder utilizar varios de ellos: IL-6, PCR y PCT.

Otros han relacionado el SIRS o los marcadores de la inflamación con otros datos clínicos. Así, Van Lagenevelde et al²⁰ comparan el valor pronóstico de algunos datos clínicos (edad, escalofríos, comorbilidad y evolución reciente) con la de ciertos datos biológicos (endotoxina, citocinas y PCT) y encuentran que los datos clínicos son incluso mejores. Bos-sink et al²¹ refieren, en pacientes con fiebre, que el aumento de la frecuencia respiratoria, el descenso de la albúmina y el de la escala de coma de Glasgow en los dos primeros días predicen mejor la mortalidad que los criterios de SIRS²¹.

El problema de la sepsis es complejo, lo que hace que su clasificación sea incompleta. Las definiciones de SIRS, sepsis, sepsis grave y shock séptico, aunque adecuadas para la clínica por su sencillez, quizá supongan una excesiva simplificación y no sean suficientes para caracterizar de forma precisa la gravedad de los enfermos. Por ello, una nueva conferencia de consenso, además de confirmar la utilidad de los conceptos de 1991, ha propuesto el desarrollo de un sistema de estratificación de la sepsis (o una estadificación siguiendo el criterio oncológico) que debería considerar 4

aspectos: predisposición, infección, respuesta y disfunción de órganos (PIRO)²².

En primer lugar estaría la predisposición a la sepsis, donde no sólo se considerarían enfermedades como diabetes, desnutrición, cáncer u otras formas de inmunodepresión, sino también aspectos genéticos. La sepsis como respuesta inflamatoria individual es variable, variabilidad que tiene en parte una base genética. Así, el polimorfismo del TNF 308 G-A (TNF-2) confiere una mayor susceptibilidad a la sepsis, mayor elevación del TNF y mayor mortalidad²². Con el polimorfismo IL-1RN2 del gen del IL-1RA, los homocigotos tienen menores concentraciones de IL-1RA, mayor respuesta inflamatoria y mayor mortalidad²³. Quizá en un futuro no muy lejano, mediante el estudio de los genes que regulan la respuesta inflamatoria, podremos conocer la predisposición a determinados tipos de respuesta y, en consecuencia, prestar una atención clínica más precisa a los enfermos.

En segundo lugar estaría la infección. El origen, el tipo y la extensión de la infección tienen relación con el pronóstico. Una peritonitis generalizada es más grave que una apendicitis aguda, y un segundo episodio de bacteriemia nosocomial tiene peor pronóstico que la bacteriemia de una infección extrahospitalaria. Los pacientes con bacteriemia tienen peor pronóstico, especialmente cuando no se conoce el foco.

El tercer aspecto en este sistema de estratificación de la sepsis es la respuesta inflamatoria. Se han estudiado unos 80 marcadores de la inflamación relacionándolos con la gravedad, por lo que parece poco probable que uno solo de ellos resulte definitivo para todas las situaciones²⁴. También pudiera ser que el marcador idóneo fuera uno distinto en cada fase del proceso de sepsis.

El cuarto y último sería la disfunción de órganos. Hay que considerar no sólo la existencia de alteraciones funcionales, sino también su intensidad (no es lo mismo una concentración de creatinina de 2 mg/dl que otra de 7 mg/dl con anuria), mediante sistemas de gravedad como el APACHE II. Esto puede tener importancia desde el punto de vista de la aplicación terapéutica. Los pacientes que en el estudio PROWESS se benefician del tratamiento con drotrecogina son aquellos con afectación funcional grave y un APACHE II de más de 24 puntos²⁵.

Junto a una mejor estratificación de la sepsis siguiendo el proyecto PIRO, los marcadores de la inflamación pueden ser útiles en los servicios de urgencias, como en el estudio comentado, para valorar la gravedad y mejorar la especificidad de los criterios del SIRS. Los más acreditados parecen ser PCR, PCT e IL-6; la PCR se encuentra ya disponible en la mayor parte de los hospitales, mientras que la IL-6 y la PCT dependen del desarrollo de métodos rápidos y fiables de detección a un precio asequible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bone RC. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome) JAMA 1992;268:3452-5.
2. Wenzel RP. Treating sepsis. N Engl J Med 2002;347:966-7.
3. Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, De Groote D, Franchimont P, et al. Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. Ann Surg 1992;215:356-62.
4. Moscovitz H, Shofer F, 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.
5. 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.
6. Groeneveld AB, Tacx AN, Bossink AW, Van Mierlo GJ, Hack CE. Circulating inflammatory mediators predict shock and mortality in febrile patients with microbial infection. Clin Immunol 2003;106:106-15.

7. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997;112:235-43.
8. Friedman G, Jankowski S, Marchant A, Goldman M, Kahn RJ, Vincent JL. Blood interleukin 10 levels parallel the severity of septic shock. *J Crit Care* 1997;12:183-7.
9. Van Dissel JT, Van Langevelde P, Westendorp RG, Kwappenberg K, Frolich M. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet* 1998;351:950-3.
10. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 2000;181:176-80.
11. Martí L, Moreno A, Filella X, Marín JL, Almela M, Benito N, et al. Valor de las citocinas proinflamatorias como factor de predicción de sepsis y mortalidad en el anciano con fiebre. *Med, Clin (Barc)* 2003;121: 361-6.
12. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997;25:372-4.
13. Povoia P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragao A, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24:1052-6.
14. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Melot C, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003;123:2043-9.
15. Müller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:977-83.
16. Balci C, Sungurtekin H, Gurses E, Sungurtekin U, Kaptanoglu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care* 2003;7:85-90.
17. Chirouze C, Schuhmacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer JM, et al. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis* 2002; 35:156-61.
18. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:498-504.
19. Vincent JL. Procalcitonin: THE marker of sepsis? *Crit Care Med* 2000; 28:1226-8.
20. Van Langevelde P, Joop K, Van Loon J, Frolich M, Groeneveld PH, Westendorp RG, 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.
21. Bossink AW, Groeneveld J, Hack CE, Thijs LG. Prediction of mortality in febrile medical patients: How useful are systemic inflammatory response syndrome and sepsis criteria? *Chest* 1998;113:1533-41.
22. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.
23. Mira JP, Cariou A, Grall F, Delclaux C, Losser MR, Heshmati F, et al. Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. *JAMA* 1999;282: 561-8.
24. Arnalich F, López-Maderuelo D, Codoceo R, López J, Solís-Garrido LM, Capiscol C, et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and mortality in patients with severe sepsis. *Clin Exp Immunol* 2002; 127:331-6.
25. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, et al. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A Report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med* 2003;31: 1560-7.
26. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, López-Rodriguez A, et al. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699-709.