

# Respuesta inflamatoria en pacientes ancianos con bacteriemia

Luis Martí<sup>a</sup>, Carlos Cervera<sup>a</sup>, Xavier Filella<sup>b</sup>, José Luis Marín<sup>b</sup>, Manel Almela<sup>c</sup>, José M. Gatell<sup>a</sup> y Asunción Moreno<sup>a</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Infecciones, <sup>b</sup>Bioquímica y <sup>c</sup>Microbiología. Hospital Clínico-IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

**OBJETIVO.** Evaluar mediadores inflamatorios (proteína C reactiva [PCR], interleucina-1 beta [IL-1β], IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa [TNF-α]) como predictores de bacteriemia en el anciano con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).

**MÉTODO.** Se cursaron hemocultivos y mediadores al ingreso y al cuarto día.

**RESULTADOS.** Se incluyeron 82 pacientes, el 34% de ellos con hemocultivos positivos. Los valores de TNF-α y de IL-6 al ingreso fueron superiores en pacientes con hemocultivos positivos (84,5 frente a 28,5 pg/ml [ $p = 0,001$ ] y 192,5 frente a 113 [ $p = 0,017$ ], respectivamente). Los valores de TNF-α al cuarto día fueron superiores en los pacientes con hemocultivos positivos (50,5 frente a 30 [ $p = 0,017$ ]).

**CONCLUSIONES.** Los valores elevados de TNF-α e IL-6 al ingreso y TNF-α al cuarto día se correlacionaron con bacteriemia.

**Palabras clave:** Bacteriemia. Ancianos. Citocinas proinflamatorias.

Inflammatory response in elderly patients with bacteremia

**OBJECTIVE.** To evaluate inflammatory markers (C reactive protein [CRP], interleukin-1β [IL-1β], IL-6 and tumoral necrosis factor [TNF-α]) as predictors of bloodstream infection in elderly patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS).

**METHODS.** Blood cultures and markers were performed at admission and on day 4.

**RESULTS.** Eighty-two patients were included, 34% with positive blood cultures. TNF-α and IL-6 values at admission were higher in patients with positive blood cultures (84.5 vs. 28.5 pg/mL [ $P = .001$ ] and 192.5 vs. 113, [ $P = .017$ ], respectively). TNF-α values on day 4 were higher in patients with positive cultures (50.5 vs. 30;  $P = .017$ ).

**CONCLUSIONS.** High TNF-α and IL-6 values at admission, and TNF-α values on day 4 correlated with bloodstream infection.

**Key words:** Bacteremia. Elderly patients. Pro-inflammatory cytokines.

Correspondencia: Dra. A. Moreno.  
Instituto Clínico de Medicina y Dermatología. Hospital Clínico-IDIBAPS.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: amoreno@clinic.ub.es

Manuscrito recibido el 20-11-2006; aceptado el 8-7-2007.

## Introducción

En la actualidad, los pacientes de edad avanzada representan la mayoría de los ingresos en unidades de cuidados intensivos (UCI), con una edad media de ingreso de 65 años tanto en Europa como en Estados Unidos<sup>1</sup>. La sepsis es la etiología más frecuente de muerte en los ancianos hospitalizados, con un incremento anual del 1,5% en función del crecimiento de la población anciana en Estados Unidos<sup>2</sup>. La mayor incidencia de infecciones en pacientes con edad avanzada es debida, entre otras causas, a una menor respuesta inmunológica secundaria a anomalías en los receptores hipotalámicos, menor respuesta de los PGE<sub>2</sub>, cambios en las mucosas e involución del timo con la disminución consiguiente de las concentraciones de linfocitos B y T<sup>3</sup>.

La observación de una liberación masiva e incontrolada de mediadores inflamatorios en el contexto de la infección dio lugar al concepto de "tormenta de citocinas"<sup>4</sup>. Esta respuesta de hipersecreción de citocinas proinflamatorias es el hecho que ha conducido al término "síndrome de respuesta inflamatoria sistémica" (SRIS) y nos ha permitido afrontar el tratamiento de la sepsis desde un conocimiento más profundo de su fisiopatología<sup>5</sup>. Sin embargo, el SRIS no es específico de la infección, y aparece en otras situaciones de estrés agudo como la cirugía y el trauma<sup>6</sup>, y existe un equilibrio complejo entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias en esta situación, por lo que no puede simplificarse la fisiopatología de la sepsis como una respuesta inflamatoria incontrolada<sup>7</sup>.

Existen pocos estudios en pacientes ancianos con sepsis y su respuesta inflamatoria. Nuestro estudio va dirigido a evaluar el valor de las citocinas proinflamatorias como predictoras de bacteriemia de pacientes ancianos con SRIS.

## Pacientes y métodos

La cohorte de pacientes ha sido descrita en un estudio previo<sup>8</sup>. Se incluyeron prospectivamente los pacientes con edad superior a 60 años y temperatura superior a 38 °C con criterios de SRIS que acudieron a urgencias de un hospital universitario de 800 camas en Barcelona y que requirieron ingreso hospitalario. Se escogió un punto de corte en 60 años siguiendo la metodología de estudios previos acerca de bacteriemia en el anciano<sup>9,10</sup>. Los pacientes se incluyeron desde enero a diciembre de 1999. A todos se les solicitó a su ingreso en urgencias los siguientes parámetros: variables clínicas (demográficas, foco infeccioso, enfermedades de base, hemograma, radiografía de tórax), dos hemocultivos, otros cultivos según foco, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), proteína C reactiva (PCR), interleucina-1 beta (IL-1β) e IL-6, así como otras exploraciones consideradas por el médico de urgencias. Al cuarto día de estancia hospitalaria se determinó nuevamente TNF-α, PCR, IL-1β e IL-6. Se recogieron los resultados microbiológicos y se siguió la evolución hasta el alta del paciente o el fallecimiento.

## Definiciones

### SRIS

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se reconoce clínicamente por la presencia de 2 o más de los siguientes signos: presencia de temperatura superior a los 38 °C o inferior a 36 °C, frecuencia cardíaca superior a 90 lat./min, frecuencia respiratoria superior a 20 resp./min, leucocitos > 12.000 céls./ $\mu$ l o < 4.000 céls./ $\mu$ l o que no llegue al 10% de formas inmaduras (bandas).

### Bacteriemia<sup>11</sup>

Presencia de bacterias viables en sangre en uno o más hemocultivos con excepción de estafilococos coagulasa negativos, *Corynebacterium* spp. y *Lactobacillus* spp. cuyo aislamiento se requiere en dos hemocultivos separados en el tiempo con el mismo antibiograma.

### Focos clínicos de infección

El foco pulmonar se ha considerado cuando existe una imagen de infiltrado pulmonar radiológico con sintomatología respiratoria con o sin aislamiento de un microorganismo. Foco urinario, cuando se comprueba sedimento patológico con sintomatología urinaria con o sin microorganismo aislado en orina.

### Método microbiológico

Desde 1998 se utiliza el sistema BACTEC 9240 (Beckton-Dickinson Microbiology System), con un período de incubación de 5 días. La identificación se realizó mediante las técnicas habituales.

### Método de determinación de citocinas

Se realizaron mediante técnicas de enzimoimmunoensayo de fase sólida en placas de microtiter y basadas en el empleo del correspondiente anticuerpo monoclonal dirigido contra las citocinas IL-6 y TNF- $\alpha$  (Biosource, Bélgica). Una vez realizado el ensayo se realizó la lectura de la absorbancia procediendo a interpolar los resultados en una curva estándar.

### Cuantificación de la proteína C reactiva

Se realizó mediante técnica de inmunocinética enzimática heterogénea en sándwich. Un derivado de fosforilcolina se fija covalentemente a esferas de polímetro 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. Después de 7 min de incubación a 37 °C, se efectúa la lectura a 670 nm. Analizador: Vitros 250. Marca: Johnson & Johnson Clinical Diagnostics (Rochester, Nueva York).

### Análisis estadístico

Se utilizó para el análisis el paquete estadístico STATA 7.0 (Stata-Corp. 2003. Stata Statistical Software: Release 8.0 College Station, TX:Stata Corporation). Las variables categóricas se expresan como porcentaje y las variables continuas como mediana y rango intercuartílico. Para la comparación del valor de citocinas entre grupos se utilizó el test de Wilcoxon. De cada parámetro se calculó el factor de incremento, definido como la relación entre el valor medido a los cuatro días y el valor basal. Para evaluar el riesgo de bacteriemia para cada uno de los factores de incremento, se estimaron modelos de regresión logística. Un valor de  $p < 0,05$  bilateral se consideró significativo.

## Resultados

Se incluyeron 82 pacientes, de éstos, 51 eran hombres (62%), con una edad media de 74 años. Un total de 28 pacientes presentaron bacteriemia (34%) y en 54 (66%) los hemocultivos fueron negativos. Las características basales de los pacientes, diagnóstico y evolución constan en la ta-

TABLA 1. Características basales, diagnóstico y evolución

Número de pacientes	82
Edad mediana (RIC)	74 (70;82)
Varones	51 (62,2%)
Enfermedades de base*	
LCFA	25 (30%)
Hipertensión arterial	20 (24%)
Diabetes mellitus	13 (16%)
Insuficiencia cardíaca	10 (12%)
Cardiopatía isquémica	6 (7%)
Inmunosupresión farmacológica	9 (11%)
Hepatopatía crónica	7 (8,5%)
Hemodiálisis	3 (4%)
Accidente cerebrovascular	6 (7%)
Otras	14 (17%)
Tratamiento antibiótico previo**	23 (28%)
Betalactámicos	12
Quinolonas	8
Macrólidos	2
Sulfamidas	1
Sintomatología clínica	
Respiratoria	49
Urinaria	20
Hemocultivos positivos	28 (34%)
Focos clínicos	20 (71,4%)
Respiratorio	6
Urinario	11
Otros	3
No foco	8
Focos con confirmación microbiológica	
Respiratoria	9 (32%)
Urinaria	9 (32%)
Mediana de puntuación APACHE-II (RIC)	16,50 (13;19)
Ingreso en unidad de cuidados intensivos	4 (5%)
Mortalidad cruda	9 (11%)
Mortalidad relacionada	5 (6%)

\*Algunos pacientes presentan más de una enfermedad de base.

\*\*Se definió tratamiento antibiótico previo cuando el paciente recibió uno o más antibióticos dentro de los 30 días previos al hemocultivo y al menos durante 3 días.

LCFA: limitación crónica al flujo aéreo; RIC: rango intercuartílico.

TABLA 2. Aislados microbiológicos y focos identificados

Microorganismos	Sangre	Orina	Espito	Otros*
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	–	1	–
Estafilococo coagulasa negativo	3	–	–	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	–	5	–
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	–	–	–
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	–	–	1
<i>Escherichia coli</i>	13	9	–	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	–	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	–	–
<i>Morganella morganii</i>	1	–	–	–
<i>Prevotella</i> spp.	1	–	–	1
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>11</b>	<b>6</b>	<b>3</b>

\*Líquido cefalorraquídeo (*Listeria monocytogenes*), absceso intraabdominal (*Prevotella* spp.) y colección periprotésica articular (estafilococo coagulasa negativo).

bla 1. Los microorganismos aislados en sangre se muestran en la tabla 2. Se ha analizado los pacientes con bacteriemia respecto a los no bacteriémicos (tabla 3). No hubo diferencia significativa en cuanto a la edad y sexo en los pacientes con hemocultivos positivos. Los pacientes con infección de foco urinario cursaron con un porcentaje significativamente superior de hemocultivos positivos con res-

TABLA 3. Características clínicas, analíticas y valores al ingreso y al cuarto día de hospitalización de proteína C reactiva y citocinas en pacientes con y sin bacteriemia

	Hemocultivos negativos	Hemocultivos positivos	p
Pacientes	54	28	0,922
Edad, media (RIC)	74 (68;82)	73,5 (70,5;81,5)	0,149
Sexo			
Varón	37	14	
Mujer	17	14	
Focos			
Respiratorio	43	6	0,0001
Urinario	9	11	
Leucocitos, mediana (RIC)	10.510 (7.490;14.660)	11.765 (8.950;16.280)	0,358
Neutrófilos no segmentados, % (RIC)	1 (0;7)	8 (0;10)	0,033
Valores al ingreso (RIC)			
PCR (mg/dl)	7,0 (2,5;19,1)	15,6 (3,9;29,5)	0,083
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	28,5 (20;56)	84,5 (40;166,5)	0,0001
IL-6 (pg/ml)	113 (59;194)	192,5 (88;755)	0,017
IL-1 $\beta$ (pg/ml)	1 (1;13)	4 (1;24)	0,426
Valores al 4 <sup>o</sup> día (RIC)			
PCR (mg/dl)	4,1 (2,4;9,9)	6,7 (3,4; 9,7)	0,165
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	30 (18;44)	50,5 (26,5;95)	0,017
IL-6 (pg/ml)	46 (16;105)	48 (22;129)	0,732
IL-1 $\beta$ (pg/ml)	1 (1;4,5)	1 (1;14)	0,861

IL: interleucina; PCR: proteína C reactiva; TNF: factor de necrosis tumoral; RIC: rango intercuartílico.

pecto al foco respiratorio (55% frente al 12,2%;  $p = 0,0001$ ). Los pacientes con bacteriemia presentaron en el hemograma un número superior de formas inmaduras ( $p = 0,033$ ). Fallecieron 9 pacientes (11%), 2 con hemocultivos positivos y 7 con negativos ( $p$  no significativa).

No se encontraron diferencias significativas entre la edad del paciente y las concentraciones de citocinas al ingreso en toda la cohorte y en los pacientes con bacteriemia ( $p$  de correlación de Pearson no significativa para cada una de las citocinas). Los valores de TNF- $\alpha$  al ingreso del paciente fueron significativamente superiores en los pacientes con bacteriemia (84,5 frente a 28,5 pg/ml;  $p = 0,0001$ ). Los valores de IL-6 al ingreso fueron, asimismo, superiores en los pacientes con bacteriemia (192,5 frente a 113;  $p = 0,017$ ). No hubo diferencia significativa con respecto a los valores de PCR ni de IL-1 $\beta$ . Los valores de TNF- $\alpha$  a los 4 días de hospitalización fueron significativamente superiores en los pacientes con bacteriemia (50,5 frente a 30;  $p = 0,017$ ). No se encontraron diferencias significativas al cuarto día con respecto a los valores de PCR, IL-6 e IL-1 $\beta$ . Se analizaron los valores del incremento unitario de cada una de las citocinas y PCR, y se comprobó que sólo el TNF- $\alpha$  basal es la única variable que se correlaciona con mayor probabilidad de bacteriemia ( $p = 0,001$ ). No se encontraron diferencias significativas entre el foco de origen y los niveles de citocinas en el primer y cuarto día. Se realizaron pruebas diagnósticas para bacteriemia con la variable TNF- $\alpha$  basal como única variable explicativa. Si aplicamos un punto de corte para TNF- $\alpha$  basal  $\geq 40$  pg/ml, los valores de sensibilidad y especificidad fueron de 75 y 70%, respectivamente, con valor predictivo positivo y negativo del 56 y el 84%, respectivamente.

## Discusión

El envejecimiento comporta un progresivo declive de las respuestas inmunes. Durante la vejez se incrementa la

producción de TNF- $\alpha$ , que inducirá una mayor susceptibilidad para el fenómeno de apoptosis y una disminución de los factores de transcripción nucleares (NF- $\kappa$ B), lo que condiciona una menor supervivencia de las células inmunitarias<sup>7</sup>. Los ancianos sanos presentan una susceptibilidad mayor al inóculo de endotoxina de *Escherichia coli* acompañado de un aumento en los valores plasmáticos circulantes de TNF- $\alpha$  y PCR<sup>3</sup>.

Un estudio reciente de Cohen et al<sup>12</sup> con 444 pacientes adultos y bacteriemia del 31% reveló un aumento significativo de TNF- $\alpha$  en pacientes con bacteriemia e infecciones por microorganismos gramnegativos. En nuestro estudio también encontramos un aumento significativo de TNF- $\alpha$  en los pacientes con bacteriemia, aunque no pudo evaluarse en los microorganismos gramnegativos por el escaso tamaño muestral. Un estudio en pacientes con sepsis determinó un punto de corte para TNF- $\alpha$  de 11 pg/ml con un valor predictivo negativo del 89% y una especificidad del 84% como predictor de la evolución a sepsis grave<sup>13</sup>. En otro estudio del mismo grupo, las concentraciones de TNF- $\alpha$  en pacientes con bacteriemia fueron de 18,9 pg/ml frente a 10,3 pg/ml en los no bacteriémicos<sup>14</sup>. Un punto de corte para TNF- $\alpha$  en 17 pg/ml, estableció un valor predictivo negativo de 85% para bacteriemia<sup>14</sup>. En nuestro estudio, los niveles de TNF- $\alpha$  al ingreso son significativamente superiores en los pacientes bacteriémicos frente a los no bacteriémicos y los valores de TNF- $\alpha$  al cuarto día siguen siendo significativamente más elevados en los pacientes con bacteriemia. Sin embargo, a diferencia de estudios previos, para conseguir el mismo valor predictivo negativo para bacteriemia en nuestra cohorte, hemos tenido que fijar un nivel de TNF- $\alpha$  superior (de 40 pg/ml). Esto puede ser debido a un incremento mayor de la secreción de TNF- $\alpha$  en la población anciana en respuesta a la infección.

En nuestro estudio la IL-1 $\beta$  no se correlacionó con la presencia de bacteriemia. Una de las razones puede ser la elevada concentración de IL-1Ra (antagonista natural de IL-1 $\beta$ ) durante la sepsis, con la consiguiente disminución de la IL-1 $\beta$  en el plasma, y a la variabilidad en la concentración circulante de IL-1 $\beta$ , dependiente de fluctuaciones en la fiebre y en las concentraciones circulantes de IL-6<sup>15</sup>.

La PCR tampoco se comportó como predictor de bacteriemia. Esta proteína puede incrementarse en procesos infecciosos leves, sin reflejar adecuadamente la gravedad de la infección. En contraposición, la PCR puede elevarse a menudo durante largos períodos de tiempo después de la resolución del proceso infeccioso<sup>16</sup>. Aunque los valores de PCR fueron mayores en los pacientes con bacteriemia, tanto al ingreso como al cuarto día de estancia hospitalaria, esta diferencia no alcanzó significación estadística.

La IL-6 posee un efecto básicamente inflamatorio como proteína de fase aguda (PFA) segregada en el hígado y precursora de otras PFA como la PCR. La IL-6 mantiene una estrecha relación con el TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$  y el lipopolisacárido (LPS) de las bacterias gramnegativas en la producción y mantenimiento de la fiebre en la infección. Aalto et al<sup>17</sup> analizan en un estudio prospectivo con 92 pacientes, con y sin infección, diversos reactantes, entre ellos la PCR, la procalcitonina y la IL-6. Sólo los valores de IL-6 fueron mas elevados en los grupos con infección y fiebre respecto al grupo sin infección. En nuestro estudio los valores de IL-6 fueron significativamente superiores al ingreso en los pacientes con bacteriemia. Terregino et al<sup>13</sup> utilizan para la IL-6 un punto de corte de 150 pg/ml como predictor de sepsis grave en las primeras 24 h del ingreso, alcanzando una sensibilidad del 75%, una especificidad del 63% y un valor predictivo positivo del 40% y uno negativo del 86%. En nuestro estudio no pudo establecerse un punto de corte para la IL-6.

Debemos destacar varias limitaciones de nuestro estudio. En primer lugar, el uso de citocinas como predictores de infección puede ser, en ocasiones, difícil de interpretar, debido a que el SRIS puede aparecer en situaciones diferentes de la infección<sup>6</sup>. Recientemente, se dispone de marcadores más específicos de sepsis que deben ser evaluados. Además, desde el punto de vista evolutivo, concentraciones de citocinas persistentemente elevadas pueden reflejar un tratamiento inadecuado y no sólo una mayor gravedad del proceso infeccioso.

En resumen, en nuestro estudio los valores de TNF- $\alpha$  se asociaron a la presencia de bacteriemia en el anciano con SRIS, de forma similar a lo que ocurre en la población joven. La determinación de TNF- $\alpha$  podría ser un buen predictor de bacteriemia en este grupo de población.

## Bibliografía

1. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med.* 2006;34:15-21.
2. 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.
3. Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin Infect Dis.* 2005;41 Suppl 7:S504-12.
4. Van der Meer JW, Vogels MT, Netea MG, Kullberg BJ. Proinflammatory cytokines and treatment of disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;856:243-51.
5. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003;348:138-50.
6. Kohl BA, Deutschman CS. The inflammatory response to surgery and trauma. *Curr Opin Crit Care.* 2006;12:325-32.
7. Gupta S. A decision between life and death during TNF-alpha-induced signaling. *J Clin Immunol.* 2002;22:185-94.
8. Martí L, Cervera C, Filella X, Marin JL, Almela M, Moreno A. Cytokine-release patterns in elderly patients with systemic inflammatory response syndrome. *Gerontology.* 2007;53:239-44.
9. Gagliardi JP, Nettles RE, McCarty DE, Sanders LL, Corey GR, Sexton DJ. Native valve infective endocarditis in elderly and younger adult patients: comparison of clinical features and outcomes with use of the Duke criteria and the Duke Endocarditis Database. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1165-8.
10. McClelland RS, Fowler VG Jr, Sanders LL, Gottlieb G, Kong LK, Sexton DJ, et al. Staphylococcus aureus bacteremia among elderly vs younger adult patients: comparison of clinical features and mortality. *Arch Intern Med.* 1999;159:1244-7.
11. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Bano J, Salvat-Lleti M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la SEIMC. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:111-30.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Marik PE. Definition of sepsis: not quite time to dump SIRS? *Crit Care Med.* 2002;30:706-8.
17. Aalto H, Takala A, Kautiainen H, Repo H. Laboratory markers of systemic inflammation as predictors of bloodstream infection in acutely ill patients admitted to hospital in medical emergency. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:699-704.