

Revista de la Asociación Mexicana de  
**Medicina Crítica y Terapia Intensiva**

Volumen  
Volume **15**

Número  
Number **6**




Noviembre-Diciembre  
November-December **2001**

*Artículo:*

**El continuum séptico:  
Comportamiento de indicadores  
inflamatorios**

Derechos reservados, Copyright © 2001:  
Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, AC

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in  
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



**Medigraphic.com**

## El continuum séptico: Comportamiento de indicadores inflamatorios

Dr. Luis David Sánchez Velázquez,\* Dra. Margarita Gutiérrez Rodríguez,\* Dra. María Elena Reyes Sánchez,\* Dr. Víctor Manuel González Aceves,\* Dra. Dulce María D'Ector Lira\*

### RESUMEN

**Objetivo:** Encontrar marcadores inflamatorios para aumentar la sensibilidad del continuum séptico.

**Diseño:** Estudio prospectivo durante un periodo de 15 meses.

**Lugar:** UCI polivalente de un hospital privado de la ciudad de México.

**Pacientes:** Un total de 136 pacientes (edad media de  $59.5 \pm 15.9$  años) fueron incluidos.

**Intervenciones:** Ninguna.

**Mediciones y principales resultados:** Se registraron diariamente los siguientes datos: criterios de SIRS, sepsis, sepsis severa, choque séptico, balance ácido-base, ingreso de líquidos, balance de líquidos, cuenta de linfocitos y monocitos, velocidad de sedimentación, proteína C-reactiva, fibrinógeno y escalas de APACHE II, Bruselas y TISS-28. Se encontró: SIRS ( $n = 117$ ), sepsis ( $n = 39$ ), sepsis severa ( $n = 29$ ), y choque séptico ( $n = 9$ ). Las variables significantes fueron linfocitos ( $p < 0.005$ ), ingreso de líquidos ( $p < 0.001$ ), y las escalas de TISS-28 ( $p < 0.001$ ) y Bruselas ( $p < 0.001$ ).

**Conclusión:** Los marcadores inflamatorios son útiles para evaluar la evolución de la sepsis en los pacientes críticos.

**Palabras clave:** Sepsis, falla orgánica, APACHE II y TISS-28.

### SUMMARY

**Objective:** To find inflammatory markers to increase sensitivity of septic continuum.

**Design:** Prospective study during a fifteen-month period.

**Setting:** Polyvalent ICU of a private hospital in Mexico City.

**Patients:** A total of 136 patients (mean age  $59.5 \pm 15.9$  yrs) were included.

**Interventions:** None.

**Measurements and main results:** The following data were registered daily: SIRS criteria, sepsis, severe sepsis and septic shock, acid-base balance, fluid intake, fluid balance, lymphocytes and monocytes count, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, fibrinogen, and APACHE II, Brussels and TISS-28 scores. It was found SIRS ( $n = 117$ ), sepsis ( $n = 39$ ), severe sepsis ( $n = 29$ ), and septic shock ( $n = 9$ ). Significant variables were lymphocytes ( $p < 0.005$ ), fluid intake ( $p < 0.001$ ), TISS-28 ( $p < 0.001$ ) and Brussels score ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Inflammatory markers are useful to evaluate the course of sepsis in critically ill patients.

**Key words:** Sepsis, organ failure, APACHE II, TISS-28.

### INTRODUCCIÓN

En 1992 se reunieron los miembros del Colegio Americano de Médicos del Tórax y de la Sociedad de Medicina del Cuidado Crítico en un Comité para una Conferencia de Consenso para definir sepsis y falla orgánica.<sup>1</sup> Los objetivos de esta reunión fueron estandarizar las definiciones empleadas de la sepsis, em-

pleadas en la literatura. Dentro de estas definiciones se formuló la de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Los criterios para su diagnóstico fueron taquicardia (frecuencia cardíaca mayor de 90 lat/min), taquipnea (frecuencia respiratoria mayor de 20 resp/min), fiebre (temperatura mayor de  $38^{\circ}\text{C}$ ), hipotermia (temperatura menor de  $36^{\circ}\text{C}$ ), hipocarbía (bióxido carbónico menor de 32 torr), leucopenia (leucocitos menores de  $4,000/\text{mm}^3$ ), leucocitosis (leucocitos mayores de  $12,000/\text{mm}^3$ ) y bandemia (formas jóvenes mayores del 10%).<sup>1</sup>

\* Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Ángeles de las Lomas.

Los criterios para sepsis fueron la presencia del SIRS y la demostración de infección. Para sepsis grave se propuso que la sepsis tuviera repercusión sistémica, a saber, hipoperfusión, hipotensión o disfunción orgánica. Finalmente, para el diagnóstico del choque séptico, la sepsis grave debería ser refractaria al aporte hídrico para su corrección.<sup>1</sup>

Sin embargo, desde su concepción, estas definiciones han generado inquietud debido a la baja sensibilidad de sus criterios y a que el cambio de categoría diagnóstica en este continuum incluye diferentes criterios, tanto clínicos, paraclínicos, como terapéuticos.<sup>2</sup> Es por ello que se buscan activamente marcadores que se modifiquen paralelamente con la historia natural de la sepsis. Dentro de esta búsqueda se encuentran algunos paraclínicos que han demostrado su utilidad, entre ellos están la proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, procalcitonina, interleucinas, factor de necrosis tumoral, etc. Sin embargo, todos ellos tienen algunas deficiencias, entre ellas, el tamaño de muestra, el uso sólo en estudios comparativos entre enfermos sépticos y no sépticos, estudios retrolectivos, los costos elevados de la mayoría de los paraclínicos, etc. De ahí que se investiguen las variables que se modifican en cada etapa del continuum séptico y que sean económicas.

## PACIENTES Y MÉTODOS

**Diseño.** Estudio de propósito comparativo, de procedimiento, con asignación observacional, con dirección longitudinal, homodémico, con direccionalidad de cohorte y con colección prolectiva de la información.

**Población.** Enfermos hospitalizados durante el periodo de estudio (15 meses) en la unidad de terapia intensiva (UTI), que reunieran los criterios de inclusión: a) estancia mayor de 24 horas, b) edad de 15 años o mayor, y c) ambos géneros. Los criterios de exclusión fueron: a) ingreso a la unidad por tránsito hospitalario, y b) ingreso por orden superior. El criterio de eliminación fue tener información incompleta.

**Sitio.** Unidad de terapia intensiva polivalente de 9 camas de un hospital general privado de 360 camas censables.

**Intervenciones.** Ninguna.

**Variables analizadas.** A) Demográficas: edad, género, servicio de procedencia, área de procedencia, motivo de ingreso a la UTI (vigilancia post-operatoria, falla orgánica presente o potencial), diagnóstico de ingreso, estancia en la UTI y motivo de egreso de la misma. B) Clínicas: calificaciones de gravedad

de la enfermedad (APACHE II),<sup>3</sup> de disfunción orgánica múltiple (Bruselas),<sup>4</sup> de coma de Glasgow<sup>5</sup> y de intervención terapéutica (TISS-28),<sup>6</sup> ingresos hídricos y balance hídrico. C) Paraclínicas: linfocitos totales y monocitos totales (Culter Beckman, STKS), glucosa, base, fibrinógeno (CA-540, Behring), velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR [turbidimetría, Array]). D) SIRS, sepsis, sepsis grave y choque séptico como fueron predefinidos por la Conferencia de Consenso.<sup>1</sup>

**Consideraciones éticas.** El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética e Investigación del hospital. No se consideró necesario el consentimiento informado dada la naturaleza del estudio.

**Métodos estadísticos.** Se evaluó la normalidad de los datos usando la prueba de Kolmogoroff-Smirnov para definir las variables que requerían una prueba no paramétrica para su análisis. Se realizaron prueba de Kruskal-Wallis para las variables con distribución no paramétrica y prueba ANOVA para las variables con distribución paramétrica. En ambos casos se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

Los datos se procesaron usando Microsoft® Excel 97 (Microsoft Corp., Redmond, WA) y se analizaron con el paquete estadístico SPSS v. 10® (SPSS, Chicago, Ill).

## RESULTADOS

**Información demográfica global.** Ingresaron durante el periodo de estudio 136 enfermos, 77 hombres (57%), la edad media fue de  $60 \pm 17$  años. La procedencia fue quirófano 51 (37.8%), hemodinamia 27 (20.0%), urgencias 22 (16.4%), hospitalización 15 (10.7%), unidad de cuidados intermedios 14 (9.8%), otros 7 (4.9%). Las áreas de procedencia fueron Medicina Interna 70 (50.2%), Cirugía 55 (40.9%) y otros 11 (8.9%). Los diagnósticos más frecuentes fueron: coronariopatía 21 (15.6%), cirugía cardiovascular 12 (9.3%), perforación u obstrucción gastrointestinal 11 (8.4%), insuficiencia cardíaca congestiva 7 (4.9%) y choque hemorrágico quirúrgico 6 (4.4%). El factor condicionante de ingreso a la unidad de terapia intensiva fue falla orgánica presente en 51 enfermos (37.5%), falla orgánica potencial en 24 enfermos (17.8%) y vigilancia post-operatoria en 61 enfermos (44.6%). La calificación de coma de Glasgow al ingreso fue de  $14 \pm 2.6$  puntos. La calificación APACHE II a las 24 horas fue  $12 \pm 7$  puntos. La estancia en la unidad de terapia intensiva fue de  $5.0 \pm 6.6$  días (mediana 4 días). El motivo de egreso de la unidad fue

mejoría en 114 (83.9%), defunción 16 (12.0%) y traslado 6 (4.0%).

**Continuum séptico.** Ingresaron a la unidad 31 enfermos (22.8%) sin SIRS ni proceso séptico, enfermos con SIRS 77 (56.3%), enfermos con sepsis 9 (6.7%), enfermos con sepsis grave 14 (10.3%) y enfermos con choque séptico 5 (14.0%).

Durante la estancia en la unidad, 12 enfermos progresaron a SIRS (8.9%), 5 enfermos progresaron a sepsis (4.0%), 14 enfermos progresaron a sepsis grave (10.3%) y 11 enfermos progresaron a choque séptico (8.3%).

Los valores de las determinaciones en cada etapa del continuum séptico y el resultado del análisis se muestran en el *cuadro I*. Las variables con distribución normal se reportan como media aritmética (PE) y las variables con distribución no normal se reportan como mediana.

## DISCUSIÓN

El empleo de marcadores uniformes en la progresión de las etapas de la sepsis, desde el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica hasta el choque séptico es una de las metas, aún elusivas, del cuidado del enfermo en estado crítico, y es que, los criterios dictados en el consenso son de baja sensibilidad, varían en cada etapa del continuum y son inespecíficos en algunos casos. Un problema adicional en la búsqueda de estos nuevos marcadores es el costo elevado.

Uno de los criterios empleados para SIRS es el conteo leucocitario, que está influido por diversas causas no infecciosas, por lo que su utilidad como herramienta de tamizaje es limitada. Sin embargo, en el presente estudio se decidió investigar el con-

teo linfocitario y monocitario totales dado que estas poblaciones son las que más se relacionan con la función inmune y la producción de citocinas. Pero sólo se encontró significancia para los linfocitos totales ( $p = 0.015$ ).

La proteína C reactiva también tiene la misma sensibilidad que el conteo leucocitario, sin embargo, es probablemente la mejor prueba aislada diagnóstica disponible en la evaluación de sospecha de sepsis neonatal.<sup>17</sup> Krediet y cols. encontraron que en enfermos con signos clínicos de infección el valor predictivo positivo de la PCR y la razón de bandas/leucocitos totales en la infección de inicio temprano fue de 35-45% y en la infección de inicio tardío de 65-70%.<sup>8</sup> La mayoría de los estudios sobre el valor de la proteína C reactiva en el diagnóstico de sepsis se han realizado en población pediátrica, por lo que se consideró como una variable de interés para este estudio, encontrando una significancia de 0.057, probablemente por el tamaño de la muestra, por lo que habría necesidad de analizarlo en una población mayor.

Se han empleado otros marcadores para el diagnóstico de sepsis, entre ellos, IgE,<sup>9</sup> FNT- $\alpha$ , IL-6 e IL-1,<sup>10</sup> IL-8,<sup>11</sup> elastasa de leucocitos, polimorfonucleares,<sup>12</sup> complejos de elastasa- $\alpha$ 1 procalcitonina,<sup>17</sup> proteína C3a,<sup>18,19</sup> etc. Sin embargo, todos ellos son costosos e incluso algunos están en fase de investigación.

Kreuzer y cols.<sup>20</sup> emplearon el APACHE II como predictor de sepsis en enfermos post-operados de corazón. Al comparar el APACHE II con parámetros sencillos como fiebre, conteo leucocitario, entre otros, encontraron que era superior en diferenciar enfermos que desarrollaban sepsis de aquellos que no lo hacían. Así, una calificación de 19 o mayor en el primer día postquirúrgico tuvo una sensibilidad del

**Cuadro I. Valores medios (DE) de las determinaciones en cada etapa del continuum séptico. Cuando la distribución no fue normal, se consigna la mediana.**

Variable	Sin SIRS	SIRS	Sepsis	Sepsis grave	Choque séptico	p
TISS-28	24	23	25	29	41	< 0.001
Ingresos hídricos (mL)	2840	3166	3222	3653	5428	< 0.001
Bruselas	3	2	3	5	8	0.001
APACHE II	13 (6)	13 (6)	14 (5)	15 (5)	20 (6)	0.005
Glucosa (mg/dL)	182	184	180	195	322	0.005
Linfocitos totales (xmm <sup>3</sup> )	696	953	1154	1698	1389	0.015
VSG (mm/h)	19	24	38	35	45	0.025
Balance hídrico (mL)	-155	-373	206	91	1724	0.043
PCR (mg/dL)	2.5	5.8	13.1	8.2	8.5	0.057
Monocitos totales (xmm <sup>3</sup> )	464	487	447	670	338	0.235
Fibrinógeno (mg/mL)	328 (115)	322 (118)	382 (105)	386 (114)	371 (97)	0.288
Base	-0.3 (8.8)	1.2 (9.4)	3.5 (4.7)	1.3 (5.9)	-2.7 (5)	0.426

75% y una especificidad del 98% para predicción de sepsis. En el presente estudio se encontró que el APACHE II tuvo una progresión paulatina desde el SIRS hasta el choque séptico, con un puntaje de 13 a 20 ( $p < 0.0005$ ).

Russell y cols. evaluaron la progresión de la falla orgánica en enfermos con sepsis y encontraron una mayor mortalidad con un patrón caracterizado por fallas de sistemas no pulmonares durante los primeros tres días.<sup>21</sup> La calificación de Bruselas<sup>4</sup> se usa para evaluar la progresión de la disfunción orgánica múltiple y se calcula en forma diaria tomando en cuenta 6 parámetros: presión arterial sistólica, índice de oxigenación ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ), creatinina, bilirrubinas totales, creatinina y calificación Glasgow. En esta investigación se encontró un gradiente gradual en la calificación de Bruselas de 3 a 8 desde la ausencia de SIRS hasta el choque séptico ( $p < 0.005$ ). Calvano y cols. usaron el sistema MODS en un modelo de regresión logística múltiple como predictor de mortalidad en enfermos sépticos y encontró que la tendencia creciente en 24 horas tenía valor en esta población.<sup>22</sup>

El sistema de calificación de intervención terapéutica TISS-28 es una escala que califica el apoyo terapéutico y, por lo mismo, se consideró que la mayor gravedad en el continuum séptico obligaría a un mayor número de accesos diagnósticos, fármacos y apoyo multiorgánico. Y curiosamente, fue esta variable, junto con el aporte de volumen, el que tuvo mayor significancia ( $p < 0.001$ ).

Además, el enfermo crítico en su fase aguda habitualmente tiene altos requerimientos hídricos para su reanimación,<sup>23,24</sup> por lo que se consideraron dos variables de interés para su análisis, el ingreso y el balance hídricos, encontrando a ambos con progresión creciente en cada etapa de la sepsis.

En conclusión, se reportan las siguientes variables: TISS-28, ingresos hídricos, escala de Bruselas, escala de APACHE II, linfocitos totales, glucosa, VSG y balance hídrico, todas ellas variables sencillas de capturar, económicas, sensibles y correlacionadas con la progresión del continuum séptico, por lo que se proponen como marcadores subrogados de evolución clínica en el enfermo adulto en estado crítico.

#### AGRADECIMIENTOS Y PATROCINIOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por su apoyo en la realización del proyecto de investigación. Al Hospital Ángeles de las Lomas por su apoyo en la realización del proyecto de investigación.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-874.
2. Bone RC. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). *JAMA* 1992;268:3452-5.
3. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al. APACHE II: A severity of disease classification. *Crit Care Med* 1985;13: 818-29.
4. Bernard GR, Doig G, Hudson LD et al. Quantification of organ failure for clinical trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:A323.
5. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness, a practical scale. *Lancet* 1974;2:81-4.
6. Miranda DR, Rijk A, Schaafeli. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System. The TISS-28 items-Results from a multicenter study. *Crit Care Med* 1996;24(1):64-73.
7. Da Silva O, Ohlsson A, Kenyon C. Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1995;14:362-66.
8. Krediet T, Gerards L, Fleer A, van Stekelenburg G. The predictive value of CRP and I/T-ratio in neonatal infection. *J Perinat Med* 1992;20:479-85.
9. DiPiro JT, Hamilton RG, Howdieshell TR, Adkinson NF Jr, Mansberger AR Jr. Total IgE in plasma is elevated after traumatic injury and is associated with sepsis syndrome. *Annals of Surgery* 1992;215:460-5.
10. Sullivan JS, Kilpatrick L, Costantino AT Jr, Lee SC, Harris MC. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. *J Pediatr* 1992;120:510-5.
11. Hack CE, Hart M, van Schijndel RJ, Eerenberg AJ, Nuijens JH, Thijs LG et al. Interleukin-8 in sepsis: relation to shock and inflammatory mediators. *Infect Immun* 1992;60: 2835-42.
12. Waydhas C, Nast-Kolb D, Jochum M, Trupka A, Lenk S, Fritz H et al. Inflammatory mediators, infection, sepsis, and multiple organ failure after severe trauma. *Arch Surg* 1992;127:460-7.
13. Nuijens JH, Abbink JJ, Wachtfogel YT, Colman RW, Eerenberg AJ, Dors D et al. Plasma elastase alpha 1-antitrypsin and lactoferrin in sepsis: evidence for neutrophils as mediators in fatal sepsis. *J Lab Clin Med* 1992;119: 159-68.
14. Krafte-Jacobs B, Bock GH. Circulating erythropoietin and interleukin-6 concentrations increase in critically ill children with sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2001;29(Suppl.):S151-S155.
15. Nupponen I, Andersson S, Jarvenpaa AL, Kautiainen HBA, Repo H. Neutrophil CD11b Expression and Circulating Interleukin-8 as Diagnostic Markers for Early-Onset Neonatal Sepsis. *Pediatrics* 2001;108:e12.
16. Fisher ChJ Jr, Yan SB. Protein C levels as a prognostic indicator of outcome in sepsis and related diseases. *Crit Care Med* 2000;28(Suppl):S49-S56.
17. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, Blanc P, Bouvier H, Evans R et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. [Article]. *Crit Care Med* 2000;28:3171-3176.

18. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner Ch, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leukocyte count. *Arch Dis Child* 1999;81:417-421.
19. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Kohl J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med* 2000; 28:2793-2798.
20. Kreuzer E, Kaab S, Pilz G, Werdan K. Early prediction of septic complications after cardiac surgery by APACHE II score. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1992;6:524-8.
21. Russell JA, Singer J, Bernard GR, Wheeler A, Fulkerson W, Hudson L et al. Changing pattern of organ dysfunction in early human sepsis is related to mortality. *Crit Care Med* 2000;28:3405-3411.
22. Calvano SE, Coyle SM, Barbosa KS, Barie PS, Lowry SF. Multivariate Analysis of 9 Disease-Associated Variables for Outcome Prediction in Patients With Sepsis. *Archives of Surgery* 1998;133:1347-1350.
23. Boldt J, Müller M, Mentges D, Papsdorf M, Hempelmann. Volume therapy in the critically ill: is there a difference? *Intensive Care Med* 1998;24:28-36.
24. Rosenthal MH. Intraoperative fluid management-What and how much? *Chest* 1999;115:106S-112S.

Correspondencia:

M. en C. Luis David Sánchez Velázquez  
 Av. Vialidad de la Barranca s/n.  
 Col. Valle de las Palmas.  
 C.P. 52763.  
 Huixquilucan, 52763, Edo. Méx.  
 Tel. 5246-5155.  
 Radiolocalizador. 52-30-30-30 Clave 14197.  
 E-mail: dbryan@prodigy.net.mx