



Facultad de Medicina



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**UNIDAD DE MEDICINA CRÍTICA
HOSPITAL ÁNGELES MOCEL**

**NIVELES SÉRICOS DE INTERLEUCINA 6 COMO
FACTOR PREDICTOR DE SEVERIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA CRÍTICA**

P R E S E N T A:

DR. RAFAEL DOMÍNGUEZ PÉREZ

**ALUMNO DEL CURSO DE ESPECIALIDAD DE MEDICINA CRÍTICA DEL HOSPITAL ÁNGELES
MOCEL**

TUTOR DE TESIS:

**DR. IGNACIO MORALES CAMPORREDONDO
DR. AGUSTIN EDUARDO JARAMILLO SOLIS**

CIUDAD UNIVERSITARIA. CDMX 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

- 1. Introducción**
- 2. Antecedentes científicos (marco teórico)**
- 3. Justificación del estudio**
- 4. Planteamiento del problema**
- 5. Objetivos (general y específicos)**
- 6. Metodología**
- 7. Definición operacional de las variables**
- 8. Cronograma de actividades**
- 9. Resultados**
- 10. Discusión**
- 11. Conclusiones**
- 12. Bibliografía**

1. INTRODUCCIÓN

NIVELES SÉRICOS DE INTERLEUCINA 6 COMO FACTOR PREDICTOR DE SEVERIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

Antecedentes. Algunas citocinas, incluyendo IL-1b, IL-6, IL8, y TNF-a son importantes activadores de la respuesta de fase aguda. Sin embargo, cuando el estímulo para la producción de IL-1, IL-6 y TNF-a es suficientemente fuerte y grandes cantidades de estas citocinas son producidas y entran a la sangre, funcionan como pirógenos endógenos. La IL-6 además sirve como factor de crecimiento para las células B activadas, en la fase tardía de su diferenciación. Durante la enfermedad activa, los mastocitos y basófilos son activados para secretar una diversidad de mediadores inflamatorios los cuales incluyen histamina, proteasas neurales, prostaglandinas y leucotrienos, así como una variedad de interleucinas y quimiocinas involucradas en el reclutamiento y activación de leucocitos.

Interleucina 6. Los valores de normalidad de IL-6 oscilan entre 0.1- 9.7 pg/mL. La interleucina (IL)-6 es una citocina pleiotrópica con una amplia gama de actividades biológicas. Es producida tanto por células linfoides como no linfoides y ayuda a regular la reactividad inmune, la respuesta a la fase aguda, la inflamación, la oncogénesis y la hematopoyesis. La IL-6 se produce a partir de un solo gen que codifica un producto de 212 aminoácidos, que se escinde en el extremo N para producir un péptido de 184 aminoácidos con un peso molecular que varía de 22 a 27 kDa. El gen que codifica la IL-6 en humanos se ha mapeado en el cromosoma 7, tiene aproximadamente 5 KB de longitud y consta de cinco exones y cuatro intrones.

La IL-6 y la IL-1, estimulan la síntesis de la hormona adrenocorticotropina en la glándula pituitaria, y la IL-6 induce la síntesis del factor de crecimiento neuronal. IL-6 también

puede regular el crecimiento y desarrollo de células hematopoyéticas y células madre embrionarias. **Las concentraciones de IL-6 en el plasma en humanos sanos es menor de 10 pg/ml.**

La liberación de IL-6 es estimulada por el factor de necrosis tumoral (TNF) e IL-1 pero persiste en el plasma durante mucho más tiempo que otras citocinas proinflamatorias. Como tal, IL-6 es un marcador útil de la activación de citocinas proinflamatorias.

Las concentraciones plasmáticas de IL-6 se han correlacionado directamente con el riesgo de muerte en la sepsis intraabdominal, y las mediciones de esta variable única predijeron el resultado en estos casos con una precisión notable (82,9%).

Las concentraciones plasmáticas de IL-6 son más altas en pacientes con insuficiencia orgánica inducida por sepsis en comparación con pacientes con sepsis sin insuficiencia orgánica.

Interleucina 6 y sepsis

La interleucina 6 es un pirógeno endógeno que juega un rol en los cambios sistémicos asociados con la infección, daño tisular y estimula la síntesis de proteínas durante la respuesta de fase aguda. Las concentraciones de interleucina 6 pueden ser medidas en muestras a diferentes tiempos durante la hospitalización. En adultos sanos sin ningún proceso inflamatorio, las concentraciones de IL-6 son de 0.2 a 7.8 pg/mL. Sin embargo las concentraciones de IL-6, en adultos con sepsis, pueden exceder los 1600 pg/mL. Thompson 2012.

El diagnóstico de sepsis se basa en los síntomas clínicos, sin embargo en estadios tempranos, la clasificación actual podría ser problemática. Los cultivos sanguíneos, son el estudio estándar para el diagnóstico de sepsis, pero los resultados podrían tardar de 24 a 48 horas. (Dellinger 2013), por ello hoy en día se buscan biomarcadores tempranos para no retrasar en tratamiento.

Los biomarcadores empleados para el diagnóstico de sepsis, podrían proporcionar resultados más rápidos en comparación con los cultivos. La interleucina 6 es un mediador proinflamatorio y su secreción es rápidamente inducida en el curso de la reacción inflamatoria aguda. (Song 2005). La mayoría de los pacientes con sepsis tienen valores séricos incrementados a su ingreso en UTI (Waage 1989). Los niveles de interleucina-6, han sido directamente asociados con el riesgo de muerte, en particular en casos de sepsis intraabdominal. (Patel 1994). Se ha demostrado una asociación, entre las concentraciones plasmáticas de interleucina 6 y la tasa de mortalidad. La elevación persistente de interleucina 6, parece ser más importante que los picos iniciales en términos de resultados. La interleucina 6 podría ser considerado como un marcador temprano de sepsis, cuando los niveles de interleucina 6 demuestren tener una alta sensibilidad y especificidad.

2. MARCO TEÓRICO

SEPSIS EN MEXICO

En México el primer estudio epidemiológico oficial acerca de este tema se realizó en 2009. En este último se encuestaron 135 unidades de cuidados intensivos de hospitales públicos y privados de 24 estados de la República Mexicana y se analizó la incidencia, los costos y la mortalidad causada por sepsis.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la sepsis representó 27.3% de los ingresos a las unidades de cuidados intensivos mexicanas, lo que coincide con los resultados obtenidos del estudio colaborativo europeo SOAP (*Sepsis Occurrence in Acutely Patients*) realizado en 2006, en el que la sepsis representó 30% de los ingresos de las unidades de cuidados intensivos europeas.

La mortalidad asociada fue de 30%, lo que coincide con lo señalado en múltiples estudios epidemiológicos; sin embargo, llamó la atención que cuando se compararon los resultados obtenidos para cada unidad de cuidados intensivos en particular, se encontró gran variabilidad en la tasa de mortalidad, que iba de 20 a 80%. A pesar de que no queda claro cuál es la causa de esta amplia variabilidad, se cree que se debe a la heterogeneidad de los grupos estudiados, los recursos con los que se dispuso el tratamiento en las distintas unidades de cuidados intensivos y el apego de los médicos a las guías clínicas establecidas.³

DEFINICIONES DE SEPSIS

La sepsis se definió en 1991 por una conferencia de consenso de la American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care, sin embargo la ambigüedad en su terminología hizo posible que se realizaran recomendaciones prácticas de carácter clínico en una revisión de las guías SSC de 2008 para el manejo de sepsis grave y el choque séptico. Las recomendaciones SSC iniciales se publicaron en 2004 e incorporaron la evidencia disponible a finales de 2003. La publicación de 2008 analizó la evidencia disponible a finales de 2007. Y la literatura hasta antes de la tercera

definición de sepsis se basó en la búsqueda de bibliografía actualizada incorporada a la propuesta original, donde se define sepsis como la presencia (posible o documentada) de una infección junto con manifestaciones sistémicas de infección. La sepsis grave se define como sepsis sumada a disfunción orgánica inducida por sepsis o hipoperfusión tisular. La hipotensión inducida por sepsis se define como presión arterial sistólica (PAS) < 90 mm Hg o presión arterial media (PAM) < 70 mm Hg o una disminución de la PAS > 40 mm Hg o menor a dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad en ausencia de otras causas de hipotensión. El choque séptico se define como hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de la reanimación adecuada con fluidos. La hipoperfusión tisular inducida por sepsis se define como hipotensión inducida por infección, lactato elevado y oliguria.³

Por varios años los criterios para el diagnóstico de sepsis eran los siguientes: Infección, documentada o sospechosa, y los siguientes factores:

Variables generales: Fiebre mayor de 38.3 grados centígrados. Hipotermia con temperatura menor de 36C, frecuencia cardíaca mayor de 90 o más de dos desviaciones estándar por encima del valor normal según la edad, taquipnea ,estado mental alterado, edema importante o ingreso de líquidos mayor de 20ml/kg durante más de 24 horas;

Variables inflamatorias: Leucocitosis mayor de 12,000 o leucopenia menor de 4,000, recuento de leucocitos normal con más de 10% de formas inmaduras , proteína C reactiva mayor de 2 desviaciones estándar en encima del valor normal , procalcitonina mayor de dos desviaciones estándar por encima del valor normal; **Variables**

hemodinámicas: Presión arterial sistólica (PAS) < 90 mm Hg, PAM < 70 mm Hg o una disminución de la PAS > 40 mm Hg en adultos o inferior a dos desviaciones estándar por debajo de lo normal según la edad.

Variables de disfunción orgánica: Hipoxemia arterial (Pao₂/FIO₂< 300), Oliguria aguda (diuresis < 0,5 ml/kg/h durante al menos 2 horas a pesar de una adecuada reanimación con fluidos), Aumento de creatinina > 0,5 mg/dL o 44,2 μmol/L, Anomalías en la coagulación (INR > 1,5 o TPT > 60 s), íleo (ausencia de borborigmos),

trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 100\ 000\ \mu\text{L}^{-1}$), hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma $> 4\ \text{mg/dL}$ o $70\ \mu\text{mol/L}$);

Variables de perfusión tisular: Hiperlactatemia ($> 1\ \text{mmol/L}$) y reducción en el llenado capilar o piel moteada.

Agregado a la definición de sepsis en el consenso del 2012 existía la clasificación de sepsis grave = hipoperfusión tisular o disfunción orgánica inducida por sepsis (cualquiera de los siguientes casos debido a la infección) la cual se diagnosticaba con: Hipotensión inducida por sepsis, Lactato por encima de los límites máximos normales de laboratorio, Diuresis $< 0,5\ \text{ml/kg/h}$ durante más de 2 h a pesar de una reanimación adecuada con fluidos, Lesión pulmonar aguda con $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 250$ con ausencia de neumonía como foco de infección, Lesión pulmonar aguda con $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200$ por neumonía como foco de infección, Creatinina $> 2,0\ \text{mg/dL}$ ($176,8\ \mu\text{mol/L}$), Bilirrubina $> 2\ \text{mg/dL}$ ($34,2\ \mu\text{mol/L}$), Recuento de plaquetas $< 100\ 000\ \mu\text{L}$ y coagulopatía (INR > 1.5).³

La revisión más reciente fue creada por un grupo de expertos que realizaron reuniones entre enero de 2014 y enero de 2015, donde las definiciones existentes fueron revisados a la luz de una mejor apreciación de la fisiopatología y los antecedentes médicos donde denotan que la sepsis es una forma de respuesta por factores patógenos y factores del huésped con características que evolucionan con el tiempo y que la disfunción orgánica inducida por la sepsis puede ser oculta; por lo tanto, su presencia debe ser considerada en cualquier paciente que presente infección. A la inversa, una infección no puede ser la causa de nueva aparición de disfunción orgánica. Cualquier disfunción de órganos inexplicable debería aumentar así la posibilidad de una infección subyacente no identificada. De esta forma surgió la **nueva definición sepsis tres** que consiste en lo siguiente: disfunción de órganos potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección, asociada con una mortalidad hospitalaria de 10%, por lo cual el reconocimiento de esta condición, merece una respuesta rápida y adecuada. El término sepsis grave queda con un término superfluo ya que la sepsis per se es una patología grave con alta mortalidad donde la disfunción de órganos pone en

peligro la vida, con la idea de que los defectos celulares y anomalías bioquímicas son la base fisiopatológica, dentro de los sistemas de órganos específicos.⁴

La disfunción de órganos puede ser identificada como un cambio agudo con SOFA de 2 puntos (**TABLA 1**) como consecuencia de la infección, suponiendo que la línea basal del SOFA es de 0. Los pacientes con sospecha de infección que son propensos a tener una estancia prolongada en la UCI o morir en el hospital pueden ser rápidamente identificados con la escala qSOFA, es decir, la alteración del estado mental, presión arterial sistémica menor de 100 mmHg, o la frecuencia respiratoria mayor de 22 / min. Esta escala ofrece de manera rápida la identificación de los pacientes con sospecha de sepsis por ejemplo de manera inicial en un servicio de urgencias.⁴

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score^a

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
Pao ₂ /Fio ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b	
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: Fio₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; Pao₂, partial pressure of oxygen.

^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

CHOQUE SÉPTICO

Anteriormente nos referíamos a un estado de choque séptico como Hipotensión inducida por sepsis (tensión arterial sistólica < 90 mmHg o reducción de 40 mmHg en

relación con la basal) a pesar de la adecuada reanimación hídrica, con anormalidades en la perfusión que pueden incluir, pero no están limitadas, acidosis láctica, oliguria o alteración aguda del estado mental.⁷

Según la tercera definición de sepsis se define al choque séptico como un subconjunto de la sepsis en el que subyacen las anormalidades metabólicas celulares y la falla circulatoria. Los pacientes con choque séptico pueden ser identificados por la presencia de sepsis con hipotensión persistente que requiere vasopresores para mantener TAM por arriba de 65 mmHg y que tiene un nivel de lactato sérico > 2 mmol / L (18 mg / dl) a pesar de la reposición de volumen adecuado. Con estos criterios, la mortalidad hospitalaria es de más de 40%.⁴

Estas definiciones solo tratan de generalizar e identificar factores medibles que ayuden a la mejor conceptualización de la sepsis, reconociendo la imposibilidad de tratar de lograr un consenso total en todos los puntos.

FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS

La fisiopatología de la sepsis es un proceso complejo que involucra diversos elementos del sistema inmune, los cuales participan durante las diferentes etapas de la historia natural de la enfermedad. Entre ellas encontramos el reconocimiento inicial de los microorganismos, la amplificación de la respuesta inflamatoria por el reconocimiento de moléculas endógenas asociadas a daño la producción de citocinas pro- y antiinflamatorias, la modulación en la expresión de mHLA-DR, y la apoptosis masiva de los linfocitos T. Aunque es muy probable que el genotipo del individuo contribuya a la susceptibilidad de padecer esta enfermedad, es el balance adecuado de los diferentes componentes lo que debe permitir alcanzar la regulación «estéril», sin causar un daño colateral excesivo.

La Inducción y amplificación de la respuesta inflamatoria de las células del sistema inmune innato, como los monocitos/macrófagos y las células dendríticas (CD), expresan *receptores de reconocimiento de patrones* (PRR) que reconocen estructuras muy

conservadas de los microorganismos invasores denominadas *patrones moleculares asociados a patógenos* (PAMP), y también reconocen y se unen a moléculas endógenas denominadas *patrones moleculares asociados a daño* (DAMP). Entre los PRR encontramos los receptores tipo toll (TLR), los cuales presentan una localización celular específica y reconocen determinados PAMP. La interacción entre los TLR y sus respectivos ligandos activa vías de señalización que inducen la respuesta inflamatoria. Este proceso requiere de múltiples moléculas adaptadoras intracelulares tales como TIRAP y MyD88, las cuales se asocian al dominio citoplasmático de la proteína TLR e inducen la disociación del complejo IKK $\alpha\beta$ para liberar el factor de transcripción NF- $\alpha\beta$; este factor se transloca al núcleo e induce la transcripción de los genes que codifican citocinas proinflamatorias.

Se ha demostrado que los pacientes sépticos presentan niveles elevados de citocinas proinflamatorias. Las bacterias gramnegativas han sido los microorganismos asociados con mayor frecuencia a la sepsis; sin embargo, la frecuencia de los gérmenes grampositivos relacionados con esta enfermedad ha aumentado en los últimos años.

El lipopolisacárido (LPS) es el componente mayoritario de la pared celular de las bacterias gramnegativas, mientras que el peptidoglicano (PGN) es el principal componente de la pared celular de las bacterias grampositivas; estos PAMP son reconocidos a través del TLR4 y del TLR2 respectivamente. Adicionalmente, el ADN bacteriano es reconocido por el TLR9 presente en los endolisosomas debido a que contiene secuencias CpG. El reconocimiento inicial de los patógenos puede ser llevado a cabo, entre otros, por los macrófagos mastocitos residentes en los tejidos, los cuales liberan diversos mediadores inflamatorios tales como quimiocinas, citocinas, aminas vasoactivas, eicosanoides y productos de cascadas proteolíticas. Cabe destacar que las citocinas proinflamatorias TNF- α , IL-1 β , e IL-6 inducen la respuesta de fase aguda, así como la activación del endotelio y de otros leucocitos⁸. El daño causado a los tejidos por todos esos mediadores inflamatorios liberados induce, a su vez, la liberación de moléculas endógenas que también pueden activar el sistema inmune. La proteína HMGB1 es una proteína no histona que modifica el plegamiento del ADN; esta puede

ser liberada pasivamente al medio extracelular por células necróticas o de manera activa por los monocitos y los macrófagos activados.

La HMGB1 induce la activación del TLR2 y del TLR4, promoviendo aún más la producción de citocinas proinflamatorias en monocitos. Además, se ha demostrado que la HMGB1 induce un patrón distintivo en la expresión génica y la activación de los neutrófilos de pacientes sépticos.

Otros factores endógenos que pudieran contribuir al estado inflamatorio exacerbado son los DAMP mitocondriales; se ha demostrado que estas moléculas son reconocidas a través de receptores presentes en los neutrófilos e inducen su activación, migración y degranulación tanto *in vivo* como *in vitro*. Adicionalmente, se ha demostrado que los cristales de urato monosódico (producto de degradación de las purinas) inducen la producción de IL-1 β a través del inflamosoma NLRP3 y que además actúan en sinergia con el LPS para activar el TLR4, promoviendo aún más la producción de IL-1 β .¹¹

BIOMARCADORES EN SEPSIS

Actualmente, se han evaluado varios biomarcadores para el diagnóstico de sepsis debido a que pueden tener la capacidad de mejorar el reconocimiento temprano y la gravedad de esta condición. Por ejemplo, el uso de las concentraciones de proteína C reactiva se ha propuesto como un reactivo de fase aguda para el diagnóstico de infecciones bacterianas, así como un factor que puede conducir a una reducción de la tasa de mortalidad en pacientes sépticos (Onyenekwu, Silva 2014, Simon 2004).

Del mismo modo, el valor diagnóstico de la procalcitonina se ha evaluado en varias revisiones sistemáticas con resultados contradictorios (Simon2004; Tang2007; Wacker 2013). Otros biomarcadores, como IL-8 (Livaditi 2006), se han evaluado sin resultados concluyentes (de Montmollin 2014).

INTERLEUCINA 6 [IL-6]

La IL-6 es sintetizada por las células del sistema mononuclear fagocítico y se convierte en un estímulo para la liberación de las proteínas de fase aguda. Destaca, junto a la IL-8, como la citoquina con mayor sensibilidad y especificidad para distinguir sepsis de un proceso inflamatorio no infeccioso y por su poder predictivo de mortalidad. Especialmente ha sido utilizada en urgencias de pediatría y neonatos (donde los niveles

de procalcitonina (PCT) son fisiológicamente muy superiores a los valores normales en población adulta) con la ventaja de disponer de un test rápido para los servicios de urgencias . También se ha demostrado (como con IL-8) su capacidad diagnóstica y pronóstica en neutropénicos. ¹⁶

Niveles séricos de procalcitonina, proteína C reactiva ultrasensible e IL-6.

Los niveles séricos de procalcitonina, proteína C reactiva ultrasensible e IL-6 podrían usarse como marcadores serológicos para predecir el riesgo de muerte para los pacientes con sepsis en 4 semanas (5).

Estudios recientes han demostrado que varios marcadores serológicos, como la procalcitonina sérica y la proteína C-reativa de alta sensibilidad, presentan concentraciones elevadas en el suero de pacientes con sepsis y se correlacionan con la gravedad de la sepsis. (5)

Los niveles séricos de PCT, hs-CRP e IL-6 se han correlacionado con el tiempo de estancia hospitalaria ($P < 0.05$). (5)

Las sensibilidades de PCT en suero, hs-CRP e IL-6 para predecir la mortalidad de pacientes sépticos en 4 semanas fue de 94.64%, 83.93% y 82.14%. Mientras que las especificidades fueron 73.33%, 64.29% y 71.43%, respectivamente.

Table 2. Serum PCT, hs-CRP, and IL-6 level comparisons between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	PCT($\mu\text{g/L}$)	hs-CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)
Death (n=14)	8.98 \pm 4.45	71.54 \pm 20.53	32.08 \pm 10.00
Survival (n=52)	2.73 \pm 1.52	53.44 \pm 13.91	22.45 \pm 6.14
t	8.57	3.88	4.51
P	<0.01	<0.01	<0.05

El tratamiento de la sepsis es muy costoso y consume una cantidad considerable de recursos médicos, y por lo tanto la enfermedad afecta seriamente la calidad de la vida humana y representa una gran amenaza para la salud humana [6]. El diagnóstico precoz y la intervención de la sepsis tienen un efecto importante sobre el pronóstico de los pacientes con sepsis [5].

Estudios recientes han demostrado que diversas proteínas serológicas, como la procalcitonina sérica, la proteína C reactiva de alta sensibilidad y la interleucina 6, tienen niveles elevados en el plasma de pacientes con sepsis y se correlacionan con la gravedad de la sepsis (5)

Valor diagnóstico de la procalcitonina, la interleucina 6 y la interleucina 8 en pacientes críticos ingresados con sospecha de sepsis

Table 3. Prognostic value of serum PCT, hs-CRP, and IL-6 in sepsis patients

Items	AUC	95%CI	P value	Cut-off value	Sensitivity	Specificity
PCT	0.88	0.76-0.99	<0.01	5.24µg/L	94.64%	73.33%
hs-CRP	0.76	0.61-0.91	<0.05	66.73 mg/L	83.93%	64.29%
IL-6	0.77	0.63-0.94	<0.05	27.68 ng/L	82.14%	71.43%

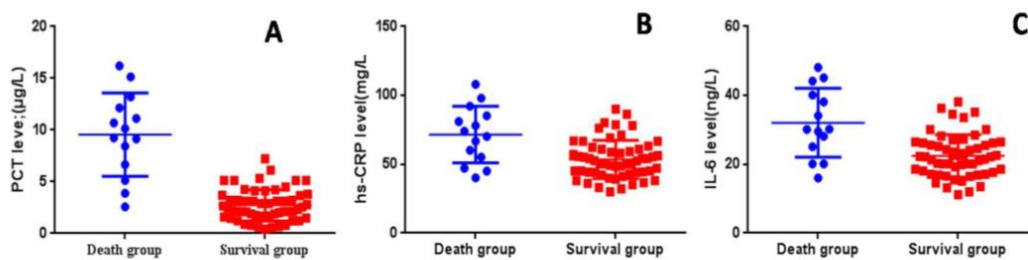


Figure 1. Scatter plot of serum PCT, hs-CRP, and IL-6 levels of death and survival groups (A: serum PCT, B: serum hs-CRP, C: serum IL-6)

3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Valor pronóstico de marcadores inflamatorios (citocinas y procalcitonina), evaluación nutricional y función orgánica en pacientes con sepsis

La procalcitonina es útil para el diagnóstico de sepsis, pero su valor pronóstico con respecto a la mortalidad no está claro. Se determinó el valor pronóstico de la procalcitonina determinada al inicio de la sepsis y se comparó con otros marcadores de respuesta inflamatoria, malnutrición y datos de disfunción orgánica. Se estudiaron 253 pacientes hospitalizados (146 hombres, 107 mujeres) con una mediana de edad de 65 años. La sepsis se definió como foco infeccioso y al menos dos criterios SIRS. Se evaluaron las comorbilidades, el estado nutricional, la bacteriemia, la procalcitonina y otros marcadores inflamatorios (PCR, TNF- α , IL6, TREM-1, IL-10, IL-1ra, CD14 y LBP) y la función orgánica utilizando la puntuación SOFA. La mortalidad se evaluó a 28 días después del inicio de la sepsis. Al día 28, 49 (19%) pacientes murieron. Los marcadores inflamatorios mostraron solo un valor predictivo moderado para la mortalidad, siendo IL-10 e IL-6 los mejores predictores. La mortalidad se relacionó principalmente con los indicadores de disfunción orgánica (puntuaciones SOFA y Glasgow), los niveles séricos de lactato, ferritina y DHL, y con los datos nutricionales, como la evaluación subjetiva, la fuerza de agarre y los niveles séricos de transferrina. La localización más frecuente de la sepsis fue el pulmón, con 140 casos (55%), que mostraron mayor comorbilidad, peor estado nutricional, bacteriemia menos frecuente y menor respuesta inflamatoria. Cuando el análisis se limitó a pacientes con sepsis no pulmonar, la disfunción orgánica, el estado nutricional y los marcadores inflamatorios mostraron el mejor valor pronóstico. De los marcadores inflamatorios, la procalcitonina mostró solo un valor predictivo moderado; sin embargo, mostró la mayor correlación con la bacteriemia y la capacidad de discriminar la sepsis no complicada de las formas graves. La procalcitonina mostró un valor predictivo moderado para la mortalidad relacionada con la sepsis, siendo superada por la disfunción orgánica, el estado nutricional, la IL-10 y la IL-6.

4. Planteamiento del problema

HIPÓTESIS

La interleucina 6 es una molécula proinflamatoria que se ha descrito como marcador de severidad en diversas enfermedades, entonces se encontrarán niveles alterados de ésta molécula en pacientes con sepsis y choque séptico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

La interleucina 6 es un biomarcador que se encuentra elevado en los pacientes críticamente enfermos con procesos inflamatorios activos entonces; encontraremos valores séricos distintos de IL-6 en los pacientes con sepsis / choque séptico comparado con un grupo control.

5. Objetivos (general y específicos)

OBJETIVO GENERAL

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Cuantificar los niveles séricos de interleucina 6 en pacientes con sepsis / choque séptico.
- Comparar la utilidad de medir IL 6, sobre proteína C reactiva y VSG como factor de severidad en pacientes con sepsis/ choque séptico
- Identificar los niveles de interleucina 6 en los diferentes subgrupos de pacientes con sepsis /choque séptico de origen: respiratorio, abdominal, urinario y tejidos blandos.
- Correlacionar los niveles séricos de interleucina 6 con las escalas de severidad (SOFA, APACHE) en pacientes críticamente enfermos

6. Metodología

Se realizó un estudio prospectivo, durante el año 2018, de pacientes adultos que ingresaron a la UTI del Hospital Ángeles Mocol.

Se midieron valores séricos de interleucina 6, dentro de las primeras 24-48 horas de su ingreso a terapia intensiva

Se dividieron a los pacientes en 2 grupos dependiendo de los valores de SOFA.

Primer grupo SOFA mayor de 12, Grupo 2. SOFA menor de 12.

Los pacientes cumplieron con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- Género indistinto
- Edad entre 18 y 80 años
- Estancia mínima de 24 horas en la terapia intensiva, con valoración de SOFA, APACHE

Criterios de no inclusión

- Edad menor de 18 años
- Pacientes que fallecieron dentro de las primeras 24 horas a su ingreso
- Información incompleta

7. Definición operacional de las variables

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE

- ✓ Valores séricos de interleucina 6

VARIABLE INDEPENDIENTE

- ✓ Edad
- ✓ Género
- ✓ Comorbilidades
- ✓ SOFA, APACHE
- ✓ Severidad de la enfermedad: Sepsis / Choque séptico.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	NATURALEZA	ESCALA DE MEDICIÓN
EDAD	Años cumplidos al momento de realizar el proyecto	Cuantitativa	Número de años
GÉNERO	Fenotipo	Nominal	Masculino o femenino
SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD	<p><u>SEPSIS:</u> Disfunción de órganos potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. La disfunción de órganos puede ser identificado como un cambio agudo con SOFA de 2 puntos.</p> <p><u>CHOQUE SÉPTICO:</u> Un subconjunto de la sepsis en el que subyacen las anormalidades metabólicas celulares y la falla circulatoria. Los pacientes con choque séptico pueden ser identificados por la presencia de sepsis con hipotensión persistente que requiere vasopresores para mantener TAM por arriba de 65 mmHg y que tiene un nivel de lactato</p>	Nominal	Si o No

	sérico > 2 mmol / L (18 mg / dl) a pesar de la reposición de volumen adecuado.		
ESCALA DE SEVERIDAD SOFA	La escala <i>SOFA (Acute Organ System Failure)</i> es un sistema sencillo para identificar la disfunción o fracaso de órganos fundamentales. Los valores oscilan entre 0-24 puntos	Cuantitativa	De 0 a 24 puntos
VALORES SÉRICOS DE INTERLEUCINA 6	Interleucina 6. La interleucina (IL)-6 es una citocina pleiotrópica con una amplia gama de actividades biológicas. Los valores de normalidad de IL-6 oscilan entre 0.1- 9.7 pg/mL.	Cuantitativa	pg/mL.
VALORES SÉRICOS DE PROTEINA C REACTIVA	La proteína C reactiva se produce en el hígado cuando hay una infección o inflamación aguda en el cuerpo. Su importancia es que reacciona con el sistema del complemento que es un sistema de defensa contra agresiones externas del cuerpo humano	Cuantitativa	mcg/mL
VSG	Consiste en medir la velocidad con la que <u>sedimentan</u> (decantan, caen) los glóbulos rojos o <u>eritrocitos</u> de la sangre, provenientes de una muestra de plasma sanguíneo (tratado con solución de <u>citrato</u> o con <u>EDTA</u>), en un periodo determinado de tiempo <ul style="list-style-type: none"> • Hombres: hasta 15 mm/h. • Mujeres: hasta 20 mm/h. 	Cuantitativa	mm/H
VALORES SÉRICOS DE LACTATO	La concentración de lactato está directamente relacionada con la disponibilidad de oxígeno. En condiciones aeróbicas el piruvato se transforma en acetil coenzima A para dirigirse al ciclo de krebs y oxidarse totalmente a CO ₂ y agua. En condiciones anaeróbicas el piruvato se reduce a lactato.	Cuantitativa	mmol/L

8. Cronograma de actividades

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MARZO DE 2018 A
FEBRERO DE 2019

MARZO 2018	ABRIL 2018	MAYO 2018	JUNIO 2018
ELABORACIÓN DE MARCO TEÓRICO	ELABORACION DEL MARCO TEÓRICO	MÉTODOS	PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS. DEFINICIÓN DE OBJETIVOS
JULIO 2018	AGOSTO 2018	SEPTIEMBRE 2018	
AUTORIZACIÓN POR EL COMITÉ DE BIOÉTICA	RECOLECCIÓN DE DATOS	RECOLECCIÓN DE DATOS	
OCTUBRE 2018	NOVIEMBRE 2018	DICIEMBRE 2018	
RECOLECCIÓN DE DATOS	RESULTADOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	RESULTADOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	
ENERO 2018	FEBRERO 2018		
CONCLUSIÓN DEL PROYECTO	PRESENTACIÓN DEL PROYECTO		

9. Resultados

Se recabaron resultados de los pacientes que ingresaron a la unidad de Terapia intensiva con los diagnósticos de sepsis y choque séptico. Se reportaron valores de interleucina 6 muy variables. El valor más bajo fue de 6.07 pg/mL y el valor más alto se reportó en 1 080 pg/mL. Se observaron valores más altos en los pacientes con choque séptico comparados con los valores de interleucina 6 en los pacientes con sepsis

TABLA 1. RESULTADOS DE LOS PACIENTES CON SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO.

GÉNERO	EDAD	SOFA	APACHE	SEIF/ITIS	NUTRIC SCOR	COMORBILIDAD	TIPO DE INGER	DIAGNÓSTICO	LACTATO	PROCEDENCIA	INTERLEUCINA-6	PREALBÚMII	PROCALCITON PCR	VSG	SEPSIS	CHOQUE SÉPTICO
HOMBRE	40	6	19	18	3	DIABETES TIPI	MEDICO	ENDOCARDIT	2.01 UTI		42 pg/mL					X
HOMBRE	54	4	13	29	3	NINGUNA	QUIRURGICO	PO CRANIECT	1.5 UTI		6.07 pg/mL				X	
HOMBRE	41	4	8	19	1	DISLIPIDEMIA	QUIRURGICO	TRAUMA DE T	1.4 UTI		14.2 pg/mL				X	
MUJER	63	2	22	26	3	ARTRITIS REU	MEDICO	HSA FISHER IV	1.6 UTI		CANCELADO	CANCELADO	CANCELADO	CANCELADO	CANCELADO	CANCELADO
MUJER	47	2	12	29	2	ENFERMEDAD	QUIRURGICO	SEPSIS ABDOMI	1.9 UCI		20.3 pg/mL				X	
HOMBRE	67	2	16	26	3	DIABETES TIPI	MEDICO	CHOQUE SÉPTI	3.3 UTI		1000 pg/mL	3			X	
HOMBRE	92	3	14	26	4	CARDIOPATIA	MEDICO	CHOQUE SÉPTI	1.8 UTI		1000 pg/ml	10	18		X	
HOMBRE	62	11	17	30	6	NEFRECTOMIA	MEDICO	EVC HEMORR	1.2 UTI		110 pg/ml	17	0.13		X	
MUJER	79	3	15	10	4	DEPRESIÓN	MEDICO	SEPSIS URINA	1.1 UTI		20.7 pg/ml		4.4		X	
HOMBRE	85	7	10	20	6	DIABETES ME	MEDICO	CHOQUE SÉPTI	0.7 UTI		7.26 pg/ml	7	1.53	122.8	53	X
MUJER	82	2	13	17	4	ALZHEIMER	MEDICO	SEPSIS RESPIR	1.1 UTI		23.68 pg/ml	10		90.3	49	X
HOMBRE	39	6	15	24	5	HIPERTENSIÓN	QUIRURGICO	CHOQUE SÉPTI	1.9 UTI		pg/ml	24	2.93	193	66	X
HOMBRE	82	8	16	26	5	ENFERMEDAD	MEDICO	SEPSIS URINA	1.4 UTI		42.25 pg/ml		5.08	145	21	X
MUJER	32	2	9	14	5	SEPSIS DE TEJ	QUIRURGICO	SEPSIS TEJIDC	1.2 UTI		73.4 pg/ml		0.97	230	X	
HOMBRE	79	12	16	28	7	UROSEPSIS/E	MEDICO	CHOQUE SÉPTI	1.9 UTI		1,080.00 pg/ml	5	35	138.9	65	X

TABLA 2. VALORES DE INTERLEUCINA 6 EN LOS PACIENTES DE UTI DEL HOSPITAL ÁNGELES MOCEL.

Valores de interleucina 6 en los pacientes con sepsis y choque séptico en la UTI

42 pg/mL

6.07 pg/mL

14.2 pg/mL

20.3 pg/mL

1000 pg/mL

1000 pg/ml

110 pg/ml

20.7 pg/ml

7.26 pg/ml

23.68 pg/ml

42.25 pg/ml

73.4 pg/ml

1,080.00 pg/ml

10. Discusión

Los valores de interleucina 6 descritos en los pacientes hospitalizados en la UTI del Hospital Ángeles Mocel varían entre 6.07 y 1 080. El valor alto se presentó en los pacientes con sepsis abdominal. Sin embargo todos los pacientes en estado de choque presentaron valores más altos comparados con los pacientes con sepsis que no estaban en estado de choque.

11. Conclusiones

Éste proyecto realizado en el hospital Ángeles Mocel sugiere que la interleucina 6, es un buen predictor de severidad en los pacientes en choque séptico, sin embargo los valores en los pacientes únicamente con sepsis son muy variables. Se realizó una medición en diversos grupos, tanto médicos como quirúrgicos. Se observó que los valores promedio en el grupo quirúrgico en mayor comparado con el grupo médico.

Se describieron valores mayores en pacientes con sepsis de origen abdominal comparado con los otros grupos.

Éste proyecto es una propuesta inicial para la medición un comparación de interleucina 6 en pacientes con sepsis y choque séptico como factor pronóstico en la UTI.

12. Bibliografía

1. Molano Franco D, Arevalo-Rodriguez, Roquéi Figuls M, Zamora J. Interleukin-6 for diagnosis of sepsis in critically ill adult patients. 2015 The Cochrane Collaboration.
2. Mingchen Song, MD, PhD; John A. Kellum, MD. Interleukin-6. Crit Care Med 2015 Vol. 33, No. 12 (Suppl.)
3. Liangliang Hui, Xiangcheng Zhang, Xusheng An, Jinfang Li, Kui Zang, Futai Shang, Higher serum procalcitonin and IL-6 levels predict worse diagnosis for acute respiratory distress syndrome patients with multiple organ dysfunction. Int J Clin Exp Pathol 2017;10(7):7401-7407
- 4- Mena-Ramírez JR y col. Supervivencia en pacientes con choque séptico. Med Int Méx 2014;30:399-406
5. Zou Suhua, Zhang Lefeng*, Chen Qingli, Wu Yueying The prognostic value of serum PCT, hs-CRP, and IL-6 in patients with sepsis. Open Life Sci. 2017; 12: 425–428
6. Prognostic value of inflammatory markers (notably cytokines and procalcitonin), nutritional assessment, and organ function in patients with sepsis Eur. Cytokine Netw., Vol. 21 n° 1, March 2010, 19-26
7. Derek C. Angus. *Severe Sepsis and Septic Shock*. The new england journal of medicine 369; august 29, 2013. Pág. 846, 847.