

Título del trabajo.
**VALOR PREDICTIVO DE MARCADORES DEL PROCESO
INFLAMATORIO EN LA SEPSIS INTRA-ABDOMINAL.**

Autores:

M Sc. Dra. Hilev Larrondo Muguercia.
***Especialista de 1er grado en Medicina Interna y de 2do grado en
Medicina Intensiva. Master en Infectología y Enfermedades
Tropicales. Instructora.***

Dr. Alfredo J. Sánchez Valdivia.
***Especialista de 1er grado en Medicina Interna y en Medicina
Intensiva.***

Dra Sc. Miriam Ojeda Ojeda.
Doctora en Ciencias Biológicas. Investigadora auxiliar.

Dr Sc. Manuel de J. Araña Rosainz.
***Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de 2do grado en
Inmunología. Investigador Titular***

Dr. David León Pérez.
***Especialista de 1er grado en Medicina Interna y de 2do grado en
Medicina Intensiva.***

Dr. Héctor Pérez Assef.
***Especialista de 1er grado en Cardiología. Intensivista.
Diplomado en nutrición.***

Institución:

Hospital Clínico-Quirúrgico "Hnos. Ameijerías"
Dirección: San Lázaro 701. Centro Habana. Ciudad de la Habana.
Teléfono: 876-1152.
e-mail:
Cuba.

RESUMEN:

Con el objetivo de describir las características clínicas al ingreso de pacientes con sepsis intra-abdominal, así como evaluar el valor pronóstico de marcadores e índices pronósticos, se realizó un estudio prospectivo que incluyó 21 pacientes con sepsis intra-abdominal, que ingresaron en Terapia Intensiva del Hospital "Hermanos Ameijeiras" entre el 1 de septiembre del 2003 y el 31 de diciembre del 2004.

Se calculó el índice SAPS II y SOFA y se evaluaron los marcadores TNF alfa, IL-6, IL-8 y para cada paciente durante el período de seguimiento (ingreso, cada 48 horas los primeros 10 días, días 15 y 30). Resultados: Los índices SAPS II y SOFA mostraron diferencias significativas las primeras 48 horas de estadía entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron. Los pacientes que al ingreso tuvieron valores de TNF-alfa inducido menores de 40 pg/mL, presentaron un riesgo de morir 3 veces superior (OR=3.333, p=0.004). Los pacientes con un valor de IL-6 inducido superior a 300 pg/ml al día 2 tendrán un menor riesgo de morir (OR=0.05, p=0.035). Otros parámetros evaluados no mostraron valor pronóstico.

Conclusiones: Los índices SAPS II y SOFA al ingreso y al segundo día pueden considerarse parámetros predictores de mortalidad en la sepsis intra-abdominal. De igual modo, la inducción de TNF-alfa (ingreso) e IL-6 (día 2) frente a un estímulo infeccioso pueden ser marcadores predictivos de riesgo de muerte en este tipo de pacientes.

INTRODUCCIÓN:

Desafortunadamente existen muy pocos estudios prospectivos de cohorte sobre el comportamiento epidemiológico de la sepsis basados en poblaciones que permitan con certeza delinear cuales son sus factores de riesgo, su curso y su pronóstico (1, 2). Las infecciones intra-abdominales son una causa importante de morbimortalidad en unidades de atención al paciente crítico. Aproximadamente el 30% de los pacientes con infección intra-abdominal fallece en el curso de su enfermedad, y cuando la peritonitis se presenta como complicación de un proceder quirúrgico anterior, (3) o ocurre durante la estadía, la mortalidad excede el 50% (4).

En nuestro país existen muy pocos estudios que realicen un seguimiento de la actividad inflamatoria relacionada con la sepsis. Los ensayos clínicos multicéntricos a gran escala son prácticamente inexistentes, lo que dificulta el seguimiento de la respuesta inflamatoria en pacientes sépticos en nuestro país. Este tipo de

investigación nos ayudaría a no tener que extrapolar resultados de poblaciones europeas y norteamericanas de composición bastante diferente a la nuestra. Decidimos realizar una valoración del comportamiento de algunas de las principales citoquinas con actividad inflamatoria, en pacientes afectos de sepsis intra-abdominal y relacionarlas con la severidad clínica, basándonos en índices específicos aplicados a estos pacientes graves. **Objetivos:** Los objetivos de este estudio fueron: 1) Describir las características clínicas de pacientes con sepsis intra-abdominal el primer día del ingreso en el Servicio de Cuidados Intensivos del piso 8 del Hospital "Hermanos Ameijeiras", 2) Estudiar la asociación entre la evolución clínica y los marcadores seleccionados en pacientes con sepsis intra-abdominal, y 3) Evaluar el valor pronóstico de los marcadores seleccionados.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Estudio prospectivo, de carácter exploratorio, que incluyó pacientes mayores de 15 años, de ambos sexos, con diagnóstico operatorio de sepsis intra-abdominal, que ingresaron en el servicio de Terapia Intensiva Polivalente del piso 8 del Hospital "Hermanos Ameijeiras" de Ciudad de la Habana, entre el 1 de septiembre del 2003 y el 31 de diciembre del 2004. Se excluyeron pacientes con neoplasias metastásicas, enfermedades inflamatorias del intestino y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

Variables y su operacionalización: Las características clínicas de los pacientes que se tuvieron en cuenta fueron: edad, sexo, diagnóstico operatorio (perforación aguda del tracto gastrointestinal y la vía biliar, dehiscencia de sutura, pancreatitis, colecistopancreatitis, pelvisperitonitis, peritonitis post-traumática y abscesos intra-abdominales), y la estadía hospitalaria. Se utilizó el SAPS como modelo de pronóstico de la severidad o gravedad de la sepsis, y el SOFA se utilizó para la evaluación de la disfunción múltiple de órganos. El SAPS y el SOFA se calcularon el primer día del ingreso y en cada toma de muestra. . Se estudiaron los marcadores de inflamación TNF alfa, IL-6, IL-8 mediante ensayos en sangre total y ensayos inmunoenzimáticos tipo ELISA. Los marcadores proinflamatorios y los índices SAPS II y SOFA se evaluaron para cada paciente durante el periodo de seguimiento (ingreso, cada 48 horas los primeros 10 días, días 15 y 30). Análisis estadístico: Los datos se representaron como la media aritmética +/- la desviación estándar (DS). La evaluación de la independencia de dos variables se realizó a través del test de

Mann-Whitney, con nivel de significación de $p < 0.05$. El análisis multivariado se realizó por regresión logística, siendo el pronóstico la variable dependiente. Se calculó el *Odds Ratio* (OR) de la variable independiente. Para definir el valor predictivo de las variables evaluadas se realizaron las curvas ROC (*Receiver operating characteristic*). Se empleó el software estadístico SPSS para Windows, versión 11.5.

RESULTADOS:

Los pacientes con sepsis intra-abdominal que sobrevivieron tuvieron una media de edad de $56.89 (\pm 15.74)$ años, mientras que en los fallecidos la media de edad fue de $60.17 (\pm 21.85)$ años. Como puede apreciarse en la tabla #1, la estadía promedio de los sobrevivientes (3.78 ± 1.56 días) fue significativamente menor en comparación con la estadía de los pacientes fallecidos (12.42 ± 8.31 días) ($p=0.011$).

Tabla # 1: Comportamiento de la edad y la estadía entre vivos y fallecidos.

Variables		N	Media	DS	p
Edad	Vivos	9	56.89	15.74	n.s
	Fallecido	12	60.17	21.85	
Estadía	Vivos	9	3.78	1.56	0.011
	Fallecidos	12	12.42	8.31	

test de Mann-Whitney. $p < 0.05$

Muchas investigaciones realizadas sobre el pronóstico de pacientes graves han focalizado su atención en la determinación de índices precoces de severidad en el curso de la entidad crítica, en nuestro estudio empleamos el SAPS II. La media del SAPS II al ingreso entre los sobrevivientes fue de $29.56 (\pm 6.91)$, mientras que los pacientes que fallecieron tuvieron una media de $42.58 (\pm 12.87)$, y esta diferencia resultó estadísticamente significativa ($p=0.016$), (tabla #2). La media del SOFA al ingreso entre los sobrevivientes fue de $2.67 (\pm 1.32)$, y significativamente superior (4.25 ± 1.76) para los fallecidos ($p=0.04$), (tabla #3). Ambos índices al segundo día de estadía en la UCI, fueron significativamente inferiores para los sobrevivientes en comparación con los fallecidos (SAPS II: $26.38 \pm 6.70 / 35.30 \pm 7.21$, $p=0.016$); (SOFA: $2.38 \pm 0.74 / 5.30 \pm 2.21$, $p=0.002$). Sin embargo, en siguientes determinaciones durante la evolución de la sepsis, aunque resultó mayor el puntaje

para los pacientes fallecidos, este incremento no fue estadísticamente significativo y no tuvo valor predictivo.

Tabla # 2: Determiación del SAPS II en pacientes con sepsis intra-abdominal.

Variable	Estado al egreso	N	Media	DS	p
SAPS II día 0	Vivos	9	29.56	6.91	0.01 6
	Fallecidos	12	42.58	12.87	
SAPS II día 2	Vivos	8	26.38	6.70	0.01 6
	Fallecidos	10	35.30	7.21	
SAPS II día 4	Vivo	3	29.67	6.03	n.s
	Fallecido	10	36.60	12.71	
SAPS II día 6	Vivos	1	21.00	0	n.s
	Fallecidos	9	40.56	20.77	

test de Mann-Whitney. $p < 0.05$

Tabla #3: : Determiación del SOFA en pacientes con sepsis intra-abdominal..

Variable	Estado al egreso	N	Media	DS	p
SOFA día 0	Vivos	9	2.67	1.32	0.04
	Fallecidos	12	4.25	1.76	
SOFA día 2	Vivos	8	2.38	0.74	0.00 2
	Fallecidos	10	5.30	2.21	
SOFA día 4	Vivos	2	3.50	0.71	n.s
	Fallecidos	10	5.80	10.05	
SOFA día 6	Vivos	1	2.00	0	n.s
	Fallecidos	9	6.22	3.99	

test de Mann-Whitney. $p < 0.05$

El análisis del SAPS II al ingreso (día 0), indica que estableciendo como punto de corte el valor de 32 para esta variable (sensibilidad de 83.3% y especificidad de 77.8%), según el análisis de la curva ROC; el 83.3% de los pacientes con un valor superior a 32 egresará fallecido, mientras que el 77.8% de los pacientes egresará vivo cuando presente un valor menor que 32 ($p=0.016$).

Al analizar el riesgo de muerte de dicha variable, observamos que el OR fue de 17.50 (IC=1.968-155.592), por lo que aquellos pacientes que ingresen con un valor de SAPS II mayor de 32 tendrán un riesgo de morir 17 veces mayor, al compararlo con aquellos que se admitan con un valor inferior (Tabla #4).

Al evaluar el SAPS II al segundo día de estadía en la UCI, asumiendo 32 como punto de corte (sensibilidad de 80% y especificidad de 87.5%), observamos que el 80% de los casos egresará fallecido si a las 48 horas presentasen un score superior a 32, y el 87.5% de aquellos que presenten un valor inferior al punto de corte

deberán egresar vivos ($p=0.016$). Entonces podemos concluir que aquellos pacientes que a las 48 horas presenten un SAPS II mayor que 32, tendrán un riesgo de morir 28 veces mayor ($OR=28$ $IC=2.067-379.247$) (tabla #4). El comportamiento del SAPS II no presentó valor predictivo cuando se analizó en el resto de la estadía.

Tabla #4 : Análisis del riesgo de muerte para SAPS II que resultaron significativas*.

Variable	N	IC		
		OR	95%	p*
SAPS II día 0	21	17.50	1.968-155.592	0.009
SAPS II día 2	18	28.00	2.067-379.247	0.015

test de Mann-Whitney. $p < 0.05$

Los valores basales de TNF-alfa al ingreso (día 0) fueron inferiores en los pacientes fallecidos, lo cual fue estadísticamente significativo, respecto a los valores de TNF-alfa de los pacientes que sobrevivieron ($p=0.032$) (Tabla #5).

Tabla # 5 : Determinación de TNF-alfa en vivos y fallecidos.

Variable	Estado al egreso	N	Media	DS	P
TNF- alfa Basal-día 0	Vivos	7	53.17	30.39	0.032
	Fallecidos	11	21.33	21.27	
TNF- alfa Basal-día 2	Vivos	6	50.71	43.51	n.s
	Fallecidos	10	24.07	24.87	
TNF- alfa Basal-día 4	Vivos	3	74.50	50.45	n.s
	Fallecidos	9	31.78	33.09	
TNF-alfa Basal-día 6	Vivos	1	17.30	0	n.s
	Fallecidos	8	40.94	34.25	
	Fallecidos	9	68.36	143.22	

$p < 0.05$ Mann-Whitney test.

Durante los días 2 y 4 persistió el mismo comportamiento, aunque no fue estadísticamente significativo. A los 6 días de estadía en la UCI, Los resultados de esta variable se invierten, pues los valores en los pacientes fallecidos fueron más elevados con relación a los valores de esta citoquina en los pacientes que sobrevivieron, aunque este aumento no fue estadísticamente significativo. Al observar los valores del TNF-alfa sérico, vemos que en los fallecidos las concentraciones son siempre mayores en comparación con las concentraciones detectadas en los sobrevivientes, diferencia que no fue estadísticamente significativa (Tabla #5).

En los ensayos en sangre total de pacientes con sepsis intra-abdominal, la estimulación con lipopolisacárido produjo valores de TNF-alfa significativamente inferiores ($p=0.021$) en los pacientes que fallecieron con relación a los que

sobrevivieron, al ingreso (día 0) (Figura #1). Este estado de hiporrespuesta persistió durante los días 2 y 4 en el mismo grupo, aunque sin significación estadística. También se observó un incremento de la respuesta al día 6, donde fue mayor el valor de TNF-alfa inducido de los pacientes fallecidos.

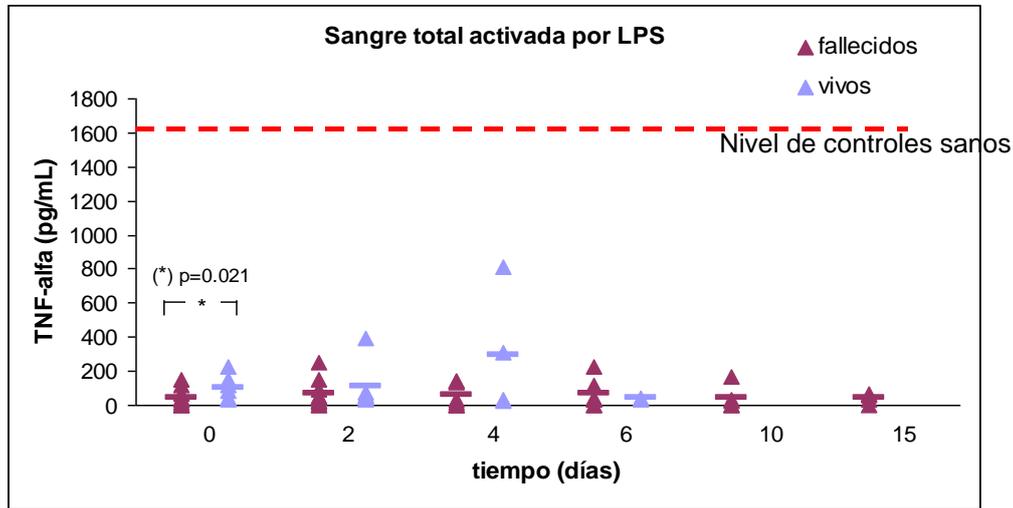


Figura 1: Estado hipoinflamatorio asociado a desactivación monocítica. Inducción de TNF-alfa con LPS (2ng/ml) . La capacidad de producción del mediador en pacientes sépticos fallecidos fue inferior a los controles sanos. Test de Mann-Whitney.

Si tomamos como punto de corte para el TNF-alfa (i) el valor de 40 pg/mL (sensibilidad de 85.7% / especificidad de 72.7%), observamos que el 85.7% de los pacientes con valores inferiores al punto de corte en el día 0 egresaron fallecidos, mientras que el 72.7% de los que presenten valores superiores a 40 pg/mL el día 0 egresaron vivos (p=0.021) (figura #2).

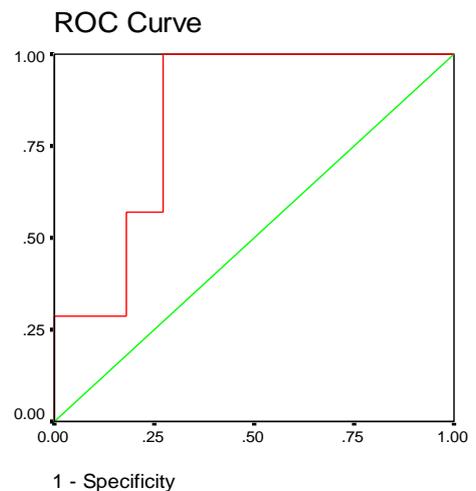


Figura #2: Curva ROC para la liberación de TNF-alfa en sangre total de los pacientes con sepsis intrabdominal

Observamos además que aquellos pacientes que al ingreso presenten valores de TNF-alfa (i) por debajo del punto de corte, presentarán un riesgo de morir 3 veces superior al compararlos con aquellos que presenten valores superiores (OR=3.333 IC=1.293-8.591) (p=0.004).

En cuanto a la determinación de IL-6, lo valores basales fueron superiores en los fallecidos durante los días 0, 4 y 6 al compararlo con los sobrevivientes, sin embargo a las 48 horas este patrón se invirtió. Además, los fallecidos tuvieron una IL-6 sérica mayor que los sobrevivientes. En ningún de los tiempos y para ninguna de las 2 variables, la diferencia resultó estadísticamente significativa.

La IL-6 inducida (IL-6 i) por LPS en experimentos realizados en la sangre total de los pacientes con sepsis intra-abdominal, mostró un comportamiento similar al observado para los niveles de TNF-alfa inducido. Se observó una hiporrespuesta de los monocitos para producir esta citoquina en los pacientes fallecidos en comparación con los pacientes que sobreviven, siendo esta diferencia estadísticamente significativa a las 48 horas de estancia en la UCI (figura #3).

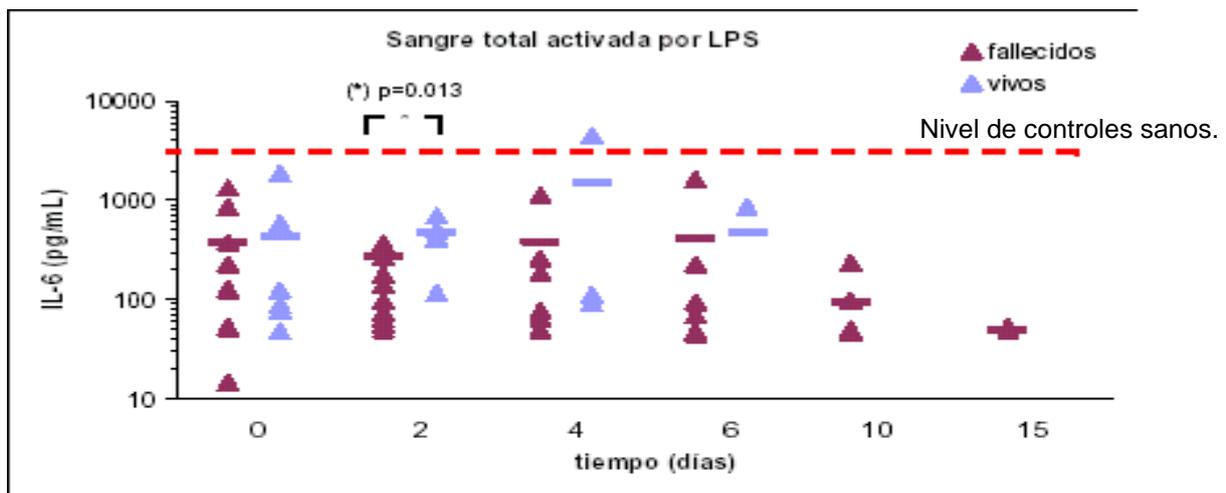
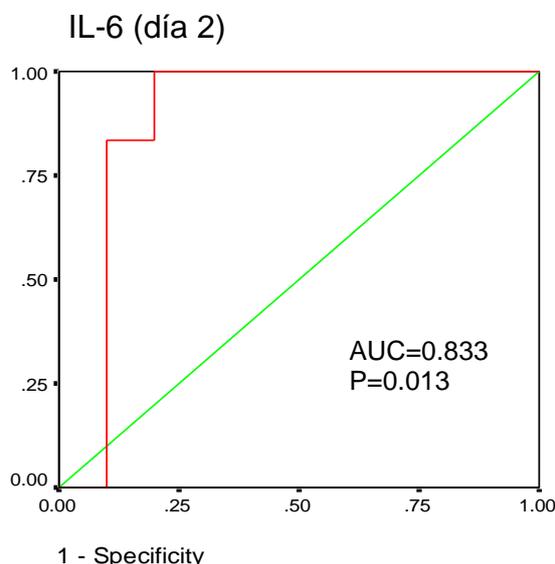


Figura 3: Estado hipoinflamatorio asociado a desactivación monocítica. Inducción de IL-6 por el LPS (2 ng/ml) I. La capacidad de producción del mediador en pacientes sépticos fallecidos fue inferior a controles sanos. Test de Mann-Whitney.

Al establecer como punto de corte para la IL-6 (i) el valor de 300 pg/mL (sensibilidad de 83.3% y especificidad de 80%), podemos decir que el 83.3% de los pacientes que presenten al día 2 valores inferiores al punto de corte deberán fallecer, mientras que el 80% con valores superiores deberá sobrevivir ($p=0.013$) (figura #4).

Figura # 4: Curva ROC para la liberación de IL-6 en sangre total de los pacientes con sepsis intrabdominal



Por lo tanto, aquellos pacientes que presenten un valor de IL-6 (i) superior a 300 pg/mL al segundo día de su estadía, tendrán menor riesgo de morir que los que presenten un valor inferior, lo que se puede evaluar como efecto protector (OR=0.05 IC=0.004-0.706) ($p=0.035$).

La IL-8 en los pacientes que sobrevivieron, al compararlos con los fallecidos, exhibió cifras superiores en todos los cortes realizados, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla #6).

Tabla # 6: Determinación de IL-8.

Variable	Estado al egreso	N	Media	DS	P
IL-8. Suero-día 0	Vivos	9	3255.83	5551.93	n.s
	Fallecidos	11	1105.56	1482.89	
IL-8. Suero-día 2	Vivos	8	2167.18	4886.76	n.s
	Fallecidos	11	199.88	194.86	
IL-8. Suero-día 4	Vivos	4	2981.87	5963.74	n.s
	Fallecidos	10	268.25	513.59	
IL-8. Suero-día 6	Vivos	1	1.00000	0	n.s
	Fallecidos	9	746.94	1188.50	

$p < 0.05$ Mann-Whitney test.

DISCUSIÓN:

La determinación de múltiples biomarcadores proinflamatorios y antiinflamatorios en el seguimiento de la sepsis, aún no es rutinaria en la práctica médica. Los marcadores de la sepsis pueden brindar las bases para mejorar los ensayos clínicos controlados para la evaluación de nuevas terapias, y además, podrán utilizarse como marcadores de pronóstico en la toma de decisiones clínicas.

En nuestra muestra de estudio no se encontró asociación entre la edad y la sobrevida. Al determinar la permanencia en la UCI, observamos que los pacientes que sobrevivieron tuvieron una estadía menor, resultando este hecho altamente significativo, lo cual se comporta similar a lo informado en otros estudios (5).

Los modelos de predicción de que disponemos actualmente no han sido validados en el manejo individual de pacientes. Entre estos modelos están el APACHE, el MPM y el SAPS, que establecen una predicción con los datos tomados durante las primeras 24 horas. El SAPS II es el más utilizado en Europa (6). Entre las ventajas del SAPS II se incluye la utilización de variables fácilmente disponibles, y que permite realizar un cálculo individual simple. En nuestro caso resultó útil y adecuado, considerando que este modelo fue diseñado inicialmente para pacientes que presentaran sepsis severa precoz (7). En nuestra muestra se evaluó este índice no solamente al ingreso, sino también durante la evolución; para conocer su comportamiento durante toda la estadía y la evolución de los pacientes. En este estudio el SAPS II resultó de valor pronóstico en las primeras 48 horas de evolución, con un valor mayor entre los pacientes con sepsis intra-abdominal fallecidos en comparación con los sobrevivientes.

Decidimos emplear el índice SOFA para monitorizar la evolución de los pacientes en nuestra unidad y evaluar su utilidad como predictor. Utilizamos el SOFA inicial para evaluar el grado de disfunción orgánica presente al ingreso, el cual ha sido avalado en múltiples investigaciones desde su descripción original (8). Encontramos que los sobrevivientes presentaron un SOFA inicial y a las 48 horas significativamente inferior al SOFA de los pacientes que fallecieron. En las primeras 48 h, ambos modelos de predicción de severidad y disfunción tienen un valor pronóstico para la mortalidad en pacientes con sepsis intra-abdominal.

El TNF-alfa es uno de los mediadores inflamatorios más importante en la sepsis. Existen evidencias que apoyan la hipótesis de que la IL-6 y el TNF-alfa juegan un

importante papel en la sepsis. La administración de IL-6 o TNF-alfa en diferentes especies induce una respuesta de fase aguda que consta de síntomas que están presentes en la sepsis (9). Se conoce que altas concentraciones de IL-6 y TNF-alfa han sido cuantificadas durante el shock endotóxico en diferentes especies y se correlacionan de forma negativa con la sobrevivencia. Además, existe un efecto protector que se observa con la inhibición de la IL-6 y el TNF-alfa (13).

Existen numerosos trabajos donde no se ha encontrado correlación entre los niveles séricos de TNF alfa, la sobrevida y la presencia de shock (10). En este sentido, los datos comunicados por la literatura si bien algo contradictorios, tienden a establecer una asociación entre éstas variables (11). La elevación persistente de TNF-alfa después de 12 horas, en pacientes con fallo multiorgánico, sugiere una relación entre los niveles de TNF-alfa y la disfunción orgánica, aunque los niveles de TNF-alfa no son considerados un buen predictor de mortalidad (12). En nuestro estudio encontramos una correlación entre los niveles de TNF-alfa basal al ingreso y la mortalidad ($p=0.032$). Se considera al TNF-alfa inducido una herramienta con valor predictor de mortalidad más útil que el TNF-basal basal y sérico (13, 14,). En la presente investigación los valores de TNF-alfa inducido resultaron predictores de mortalidad al ingreso, con un punto de corte de 41 pg/mL. Somos del criterio que la interpretación de los niveles de TNF-alfa inducido (en nuestro caso con LPS) es de mayor relevancia que realizar un análisis de los niveles de TNF-alfa en suero o en estado basal, pues resultó evidente un estado de hiporrespuesta en los pacientes que fallecieron. Estos resultados confirman que la desactivación monocítica puede conducir a una inmunoparálisis que se manifiesta en los primeros días (ingreso – día 4) de instaurada la sepsis y que se relaciona con un pronóstico fatal en las primeras fases de la infección (15).

Entre los potencialmente útiles marcadores de sepsis, la IL-6, la IL-8 y la procalcitonina han sido propuestos como los candidatos más promisorios. Entre las citoquinas proinflamatorias son precisamente estas las que mejor se relacionan con la severidad de la respuesta fisiológica a la infección (16). La IL-6 es una citoquina multifuncional, que induce la síntesis de proteínas de fase aguda (17) y conjuntamente con la IL-10 y la IL-1 constituyen potentes inhibidores de la producción de TNF-alfa por las células mononucleares (18). Se han observado

niveles séricos de IL-6 y de IL-8 significativamente más altos en pacientes sépticos que fallecen, y que permanecen elevados durante todo el período estudiado (19), Así mismo, se ha encontrado que mientras mayores son las concentraciones de IL-6, mayor es la probabilidad de muerte (20). Otros estudios han comparado los marcadores IL-6, IL-8 y procalcitonina, e indican que el mejor predictor de mortalidad al ingreso es la IL-6, con un punto de corte de 1000 ng/ mL (19). Estos resultados se corresponden con los obtenidos por nosotros, aunque en nuestro caso la IL-6 inducida por LPS fue de mayor valor de predicción. Este estado de hiporrespuesta observado en los pacientes fallecidos se relacionó con un pronóstico fatal y fue significativo a las 48 horas, con un punto de corte de 300 pg/mL. Los pacientes con sepsis intra-abdominal con niveles de IL-6 inducibles superiores al valor de corte, tendrán un riesgo de mortalidad menor. En los pacientes fallecidos hemos observado un estado de anergia en la capacidad de respuesta de los leucocitos ante un estímulo con LPS. El estado de inmunoparálisis dado por una baja capacidad de producción de TNF-alfa y de IL-6 en todos los tiempos explorados, fenómeno similar a la tolerancia a endotoxinas, confirma lo observado por otros investigadores (21). En pacientes con sepsis los niveles séricos de IL-8 se correlacionan con los niveles de IL-6, pero el incremento de IL-8 es transitorio y sus niveles disminuyen independientemente cual fuese el pronóstico (22). En nuestro estudio encontramos resultados contradictorios con respecto a esta potente citoquina proinflamatoria, ya que paradójicamente los niveles fueron mayores en aquellos pacientes que sobrevivieron, lo que no se corresponde con los resultados obtenidos en otras investigaciones (23). Las interleuquinas 6 y 8 se reportan como de respuesta inespecífica pero con gran sensibilidad ante la respuesta inflamatoria sistémica. Además entre sus desventajas se encuentran las rápidas variaciones de sus niveles séricos, su gran inestabilidad en muestras de sangre y la pobre correlación con la severidad de la sepsis (24).

CONCLUSIONES:

En este trabajo se concluye que los pacientes con sepsis intra-abdominal durante el periodo estudiado constituyen una población heterogénea, con etiologías diversas y de composición étnica muy variada. El análisis de los datos demográficos al ingreso no mostró una correlación con la evolución y gravedad de la sepsis intra-abdominal. La capacidad de producción de TNF-alfa (ingreso) e IL-6 (día 2) frente a un estímulo

infeccioso puede ser un marcador predictivo de riesgo de muerte en los pacientes con sepsis intra-abdominal. Además, los índices SAPS II y SOFA determinados al ingreso y al segundo día de evolución son variables que pueden ser un indicador del fallo orgánico y de la severidad y el curso de la sepsis.

1. BIBLIOGRAFÍA:

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated cost of care. *Crit. Care Med.* 2001, 29: 1303- 1310.
2. Angus D, Wax RS. Epidemiology of the sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001; 29: S109 –S116.
3. Evans HL, Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Pruett TL, Sawyer RG: Diagnosis of intra-abdominal infection in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7:117–121
4. Nathens AB, Rotstein OD, Marshall JC: Tertiary peritonitis: Clinical features of a complex nosocomial infection. *World J Surg* 1998; 22:158–163.
5. Carrigan SD, Scott G, Tabrizian M. Toward resolving the challenges of sepsis diagnosis. *Clinical Chemistry* 2004; 50 (8): 1301- 1314.
6. Aegerter P, Boumendil A, Retbi A, Minvielle E, Dervaux B, Guidet B. SAPS II revisited. *Intensive Care Med* 2005; 31: 416-423.
7. Le Gall JR, Lemeshon S, Leleu G, Klar J, Huillard J, Rue M, et al, Customized probability models for early severe sepsis in adult intensive care patients. *Intensive Care Unit Scoring Group. JAMA.* 1995 ;273(8):644-50.
8. Moreno R, Vincent JL, Matos A, Mendonca A, Cantraine F, Thijs L, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/ failure in intensive care: results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Med* 1999; 25(7): 686-696.
9. Chai Z, Gatti S, Toniatti C, Poli V, Bartfai T. Interleukin (IL)-6 gene expression in the central nervous system is necessary for fever response to lipopolysaccharide or IL-1 β : a study on IL-6-deficient mice. *J. Exp. Med.* 1996; 183: 311-316.
10. Dougnac A, Riquelme A, Calvo M, Andresen M, Magedzo A, Eugenin E et al. Estudio de la cinética de citoquinas en sepsis grave y su relación con

- mortalidad y score de disfunción orgánica. *Rev. Med. Chil.* 2001; 129 (4):347-358.
- 11.11 Strieter R, Kunkel S, Bone R. Role of tumor necrosis factor (in disease states and inflammation. *Crit Care Med* 1993;21:S447-S463.
 - 12.12 Wakefield CH, Barclay GR, Fearon KC, Goldie AS, Ross JA, Grant IS et al. Proinflammatory mediator activity, endogenous antagonists and the systemic inflammatory response in intra-abdominal sepsis. Scottish Sepsis Intervention Group. *Br J Surg* 1998; 85:818–25.
 - 13.13 De Freitas I, Fernández-Somoza M, Essenfled-Sekler E, Cardier JE. Serum levels of the apoptosis-associated molecules, Tumor Necrosis Factor- α /Tumor Necrosis Factor Type-I receptor and Fas/FasL, in sepsis. *Chest* 2004; 125:2238–2246.
 - 14.14 Presterl E, Staudinger T, Pettermann M, Lassnigg A, Burgmann H, Winkler S, Frass M, Graninger W. Cytokine profile and correlation to the APACHE III and MPM II scores in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 825-832.
 - 15.15 Monneret G, Elmenkouri N, Bohe J, Debard AL, Gutowski MC, Bienvenu J et al. Analytical Requirements for Measuring Monocytic Human Lymphocyte Antigen DR by Flow Cytometry: Application to the Monitoring of Patients with Septic Shock. *Clinical Chemistry* 2002; 48: 1589-1592.
 - 16.16 Hamano K, Gohra H, Noda H, Katoh T, Fujimura Y, Zempo N et al. Increased serum interleukin-8: correlation with poor prognosis in patients with postoperative multiple organ failure. *World J Surg* 1998; 22:1077–81.
 - 17.17 Romani L, Mencacci A, Cenci E, Spaccapelo R, Toniatti C, Puccetti P et al. Impaired neutrophil response and CD4+ T helper cell 1 development in interleukin 6-deficient mice infected with *Candida albicans*. *J. Exp. Med.* 1996; 183: 1345-1355.
 - 18.18 Wand P, Wu P, Siegel MI, Egan RW, Billah MM. IL-10 inhibits transcription of cytokine genes in human peripheral blood mononuclear cells. *J. Immunol* 1994; 153: 822-826.
 - 19.19 Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE et al and the Geneva Sepsis Network. Diagnostic Value of Procalcitonin, Interleukin-

- 6, and Interleukin-8 in Critically Ill Patients Admitted with Suspected Sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (3): 396-402.
- 20.20Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-873.
- 21.21Adib-Conquy M, Adrie C, Moine P, Asehnoune K, Fitting C, Pinsky MR et al. NF-kB expression in mononuclear cells of patients with sepsis resembles that observed in lipopolysaccharide tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1877-1883.
- 22.22Hack 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 (7): 2835-2842.
- 23.23Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grunert A, Begger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 832-840.
- 24.24Reinhart K, Meisner M, Hartog C. Diagnosis of sepsis: novel and conventional parameters. *Advances in sepsis* 2001; 1 (2): 42-51.