



ORIGINAL

Valor pronóstico de los biomarcadores procalcitonina, interleukina 6 y proteína C reactiva en la sepsis grave

V. Miguel-Bayarri^{a,*}, E.B. Casanoves-Laparra^a, L. Pallás-Beneyto^a, S. Sancho-Chinesta^a, L.F. Martín-Osorio^a, C. Tormo-Calandín^{a,b} y D. Bautista-Rentero^c

^a UCI, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

^b Facultad de Medicina, Universidad Católica, Valencia, España

^c Unidad de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

Recibido el 18 de octubre de 2011; aceptado el 27 de enero de 2012

Disponible en Internet el 10 de abril de 2012

PALABRAS CLAVE

Marcadores de inflamación;
Sepsis;
Fallo multiorgánico

Resumen

Objetivo: Comprobar el valor pronóstico de los biomarcadores procalcitonina, interleukina 6 y proteína C reactiva en pacientes sépticos graves

Diseño: Cohorte de 81 pacientes críticos

Ambito: Unidad de Críticos Hospital Dr. Peset. Valencia.

Pacientes: Divididos según el grado de sepsis (sepsis, sepsis severa, shock séptico), foco de sepsis y grupo (pacientes médicos y posquirúrgicos de alto riesgo).

Variables analizadas: Cuantitativas (procalcitonina, interleukina-6, proteína C reactiva, lactato, edad, Apache II y SOFA) al ingreso, 3.^{er} y 7.^o día de evolución. Cualitativas (mortalidad intra UCI, desarrollo Fallo Multiorgánico y sexo). Estadística: comparación variables cuantitativas con test U de Mann-Whitney; las cualitativas con test de χ^2 ; análisis multivariante variables dependientes mortalidad y fallo multiorgánico e independientes las cuantitativas descritas; curvas ROC de las variables significativas en el multivariante

Resultados: Pacientes con shock séptico fallecieron más y desarrollaron más fallo multiorgánico. Comparación entre vivos y fallecidos, mostró diferencias significativas Apache II, interleukina-6 y lactato ($p < 0,001$) al ingreso, 3.^{er} y 7.^o día. Entre pacientes con fallo multiorgánico y sin él, también y los mismos días. La procalcitonina mostró diferencias solo en 3.^{er} y 7.^o día ($p = 0,001$). Análisis multivariante con variable dependiente mortalidad la interleukina-6 mostró significación al 3.^{er} día (O.R. 2,6). Con variable dependiente fallo multiorgánico solo SOFA tuvo significación (O.R. 2,3). Curva ROC Apache II e interleukina-6 3.^{er} día mostró área 0,80 y 0,86 respectivamente.

Conclusiones: 1) La interleukina-6 es un biomarcador inflamatorio con valor pronóstico de mortalidad; 2) Ningún biomarcador tuvo valor predictivo de fallo multiorgánico

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miguel.vic@gva.es (V. Miguel-Bayarri).

KEYWORDS

Inflammatory markers;
Sepsis;
Multiorgan failure

Prognostic value of the biomarkers procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein in severe sepsis**Abstract**

Aim: To determine the prognostic value of the biomarkers procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein in septic patients.

Design: A cohort of 81 septic patients.

Setting: Critical Care Unit. Dr. Peset Hospital. Valencia (Spain).

Patients: Divided according to sepsis classification (sepsis, severe sepsis and septic shock), source and two different groups (medical and postsurgical).

Variables analyzed: Quantitative (procalcitonin, interleukin-6, C-reactive protein, lactate, age, Apache II and SOFA scores upon admission and after 3 and 7 days). Qualitative (ICU mortality, multiorgan failure development and sex). Statistical analysis: Mann-Whitney U-test for the comparison of quantitative variables, X2 test for qualitative variables. Multivariate analysis with mortality and multiorgan failure as dependent variables and the described quantitative parameters as independent variables. ROC curves of the variables found to be significant in the multivariate analysis.

Results: Septic shock patients showed greater mortality and more frequent multiorgan failure. Comparison of survivors versus deceased patients showed significant differences in Apache II score, interleukin-6 and lactate ($p < 0.001$) upon admission and after 3 and 7 days. Similar findings applied to the comparison of patients with and without multiorgan failure, and on the same days. Procalcitonin only showed differences on days 3 and 7 ($p = 0.001$). In the multivariate analysis with mortality as dependent variable, interleukin-6 proved significant on day 3 (OR 2.6). With multiorgan failure as dependent variable, only the SOFA score showed significance (OR 2.3). The Apache II and interleukin-6 ROC curves corresponding to day 3 showed areas of 0.80 and 0.86, respectively.

Conclusions: 1) Interleukin-6 is an inflammatory biomarker with mortality prognostic value. 2) None of the biomarkers proved predictive of multiorgan failure.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

En la sepsis grave, la mortalidad varía desde un 21 hasta un 81% en casos de shock séptico¹. Debido a que su incidencia ha ido en aumento en los últimos años², ha sido necesario poner en marcha una campaña de actuación médica³ con el fin de mejorar dicha mortalidad.

La conferencia de consenso del 2001 estableció que lo más importante en la sepsis es el diagnóstico precoz en las etapas iniciales de la respuesta inflamatoria a la infección, cuantificando su severidad; por lo que es prioritario identificar síntomas y signos que sugieran la sospecha de sepsis^{4,5}. Los síntomas y signos específicos de sepsis pueden no aparecer inicialmente y el diagnóstico microbiológico, puede tardar incluso días. Sin embargo, de no iniciar un tratamiento enérgico (fluidoterapia, drogas vasoactivas y antibioterapia empírica) precozmente, el riesgo de desarrollar fallo multiorgánico (FMO)⁶ y de que se produzca el fallecimiento del paciente, es alto⁷.

El valor diagnóstico de los marcadores de inflamación, podría diferenciar procesos infecciosos de los que no lo son, y el pronóstico predecir la severidad de un proceso patológico o enfermedad, permitiendo iniciar un plan terapéutico adecuado⁸⁻¹⁰ y midiendo su respuesta¹¹⁻¹⁴.

En el presente trabajo, hemos efectuado el análisis de determinados marcadores de inflamación [procalcitonina (PCT), interleukina-6 (IL-6) y proteína C reactiva (PCR)] basándonos en su capacidad de predecir de forma precoz la severidad de la sepsis (hipótesis), comprobando su valor

pronóstico de mortalidad así como el de predecir el desarrollo de fallo multiorgánico (objetivos), que junto con la medición de los índices de gravedad Apache II y SOFA permitan instaurar con mayor precocidad un adecuado tratamiento de la sepsis, y por ende reducir la mortalidad.

Material y métodos

De una cohorte de 129 pacientes críticos con 2 o más criterios de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) que formaban parte de un trabajo de investigación sobre marcadores de inflamación en el SIRS, iniciado en nuestro servicio en el año 2008, se seleccionaron 81 cuya etiología era infecciosa y cumplieron criterios de sepsis⁴. La selección y asignación aleatoria de los pacientes fue consecutiva, obteniendo el consentimiento por escrito para ser admitidos en el estudio bien de los propios pacientes, o en su defecto de los familiares más allegados según protocolo aprobado por el comité ético de nuestro hospital.

Los pacientes fueron divididos según el grado de sepsis, con arreglo a la clasificación del American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine¹⁵ y posteriormente ratificado por otros autores¹⁶ (sepsis, sepsis severa y shock séptico). También se determinó el foco de sepsis (pulmonar, abdominal, urinario, catéter, desconocido, otros [aquí se incluyeron neurológico, piel y partes blandas, así como endocarditis de causa infecciosa]). Se dividió a los

Tabla 1 Comparación grado sepsis/mortalidad

	Sepsis	Sepsis severa	Shock séptico	p ^a
Vivos	3 (100%)	24 (82,8%)	27 (55,1%)	0,006
Fallecidos	0 (0%)	5 (17,2%)	22 (44,9%)	

^a Mediante test χ^2 .

pacientes en 2 grupos. El grupo patología médica aguda no coronaria y el grupo postoperados

Variables cuantitativas analizadas: edad, días de estancia. También la PCT, IL-6, PCR, lactato sérico, Apache II y SOFA al ingreso (primeras 24 horas) y al 3.^{er} y 7.^o día de evolución en UCI con el fin de valorarlas a lo largo de la evolución de los pacientes en la UCI.

Variables cualitativas analizadas: sexo, desarrollo de FMO y mortalidad en la UCI.

La PCT se determinó por tecnología TRACE que mide la señal emitida desde un inmunocomplejo con retardo en el tiempo. La técnica consiste en la transferencia de energía no radiante desde un donador (criptato) hasta un receptor (proteína captadora de luz, XL, 665). Se produce una intensificación de la señal fluorescente del criptato, permitiendo la medida de dicha fluorescencia. La señal medida es proporcional a la concentración del analito que se va a medir (procalcitonina) con valores entre 0,5-10 ng/ml¹⁷ siendo validados los resultados siguientes: < 0,5 riesgo negativo de infección; 0,5-2 moderado riesgo de infección; 2-10 alto riesgo de progresión hacia una infección sistémica grave y > 10 cuando existe alta probabilidad de sepsis grave o shock séptico¹⁸.

La PCR por metodología de reacción antígeno-anticuerpo, oscilando los valores normales entre 0-10 mg/l¹⁹.

La IL-6 se determinó mediante análisis inmunométrico enzimático secuencial en fase sólida (ELISA) por quimio-luminiscencia siendo sus valores normales inferiores a 9,7 pg/ml²⁰.

El lactato sérico se determinó en muestra de sangre arterial, mediante analizador Radiometer ABL-700, y sus valores oscilaron entre 0,5-2,2 mmol/l.

Análisis estadístico: para un mejor manejo de la variable IL-6 dadas las cifras tan elevadas en algunos pacientes (superiores a veces a 1.000 pg/ml) decidimos transformarla en variable logarítmica. Se efectuó un análisis descriptivo, incluyendo el foco de sepsis. Para comparar las variables cuantitativas se utilizó el test U de Mann-Whitney y para comparar las variables cualitativas el de χ^2 . Se realizó análisis multivariante (A.M.) al ingreso, 3.^{er} y 7.^o día de evolución tipo regresión logística con variable dependiente mortalidad y FMO e independientes PCT, IL-6, PCR, edad, Apache

II y SOFA. Por último se hizo curva ROC de las variables significativas en el A.M. con su área e intervalos de confianza al 95% (I.C. 95%), así como la comparación de dichas curvas (entre la IL-6 log al ingreso y al 3.^{er} día de evolución y entre la IL-6 al 3.^{er} día y el Apache II al 3.^{er} día) mediante la prueba de homogeneidad de áreas Ji-cuadrado. Se utilizó paquete estadístico SPSS versión 15 para Windows, excepto para la comparación de las curvas ROC en donde fue necesario utilizar el programa Epidat versión 3.1. Consideramos significativas las diferencias con $p < 0,05$

Resultados

Análisis descriptivo: el tamaño de la muestra fue de 81 pacientes, 43 hombres y 38 mujeres, con edad y estancia determinada por la mediana de 62 años y de 7 días respectivamente.

Cincuenta y cinco pacientes pertenecían al grupo patología médica aguda (67,9%)(20 neumonías adquiridas en la comunidad, 12 sepsis de origen urológico, 15 sepsis por catéter, 6 meningitis bacteriana y 2 pacientes fueron endocarditis bacteriana con hemocultivo positivo). El grupo posquirúrgico estuvo constituido por 26 pacientes (32,1%) de los cuales 23 fueron peritonitis, 2 aneurismas de aorta abdominal sobreinfectados y un paciente con gangrena de Fournier.

El foco de sepsis fue: pulmonar 20 pacientes (24,7%), abdominal 19 (23,5%), urinario 12 (14,8%), catéter 15 (18,5%), otros 9 (11,1%) y desconocido en 6 (7,4%).

Grado sepsis: sepsis 3 pacientes (3,7%), sepsis severa 29 (35,8%) y shock séptico 49 (60,5%).

Fallecieron 27 pacientes (33,3% del total) y desarrollaron FMO 58 (71,6% del total).

Comparación variables cualitativas: tal como se ve en las [tablas 1 y 2](#) el grado de sepsis tuvo gran influencia en la mortalidad y en el desarrollo de FMO de manera que los pacientes con shock séptico tuvieron mayor mortalidad y desarrollaron más FMO.

Análisis bivariado: 1) Comparación entre vivos y fallecidos: tal como se observa en la [tabla 3](#), los pacientes que fallecieron tenían diferencias significativas del Apache

Tabla 2 Comparación grado sepsis/desarrollo de FMO

	Sepsis	Sepsis severa	Shock séptico	p ^a
No FMO	3 (100%)	16 (55,2%)	4 (8,2%)	< 0,001
FMO	0 (0%)	13 (44,8%)	45 (91,8%)	

^a mediante test χ^2 .

Tabla 4 Comparación variables cuantitativas en pacientes sépticos entre FMO y no FMO. Mediana (máximo-mínimo)

Variable	Ingreso			Día 3. ^{er}			Día 7. ^o		
	No FMO n = 23	FMO n = 58	p	No FMO n = 23	FMO n = 58	p	no FMO n = 10	FMO n = 39	p
Apache II	13 (21-2)	19 (30-8)	<0,001	6 (16-0)	15 (33-2)	<0,001	7 (11-3)	15 (30-4)	<0,001
SOFA	6 (12-3)	10 (16-2)	<0,001	3 (9-1)	9 (17-2)	<0,001	2 (6-0)	7 (15-2)	<0,001
PCT	10,6 (86,1-0,3)	20,7 (416-0,3)	0,08	3,9 (39-0,2)	9,7 (264-0,5)	0,02	0,35 (8,8-0,06)	2,3 (22-0,3)	0,001
PCR	213 (409-52)	285,7 (629-62)	0,03	153 (488-51,5)	256 (476-39,5)	0,05	68,5 (168,6-25)	85,7 (441-14)	0,37
IL-6 log	4,18 (7,1-2,2)	5,4 (10-2)	0,004	3,1 (6-2)	4,8 (10-0,4)	<0,001	2,5 (5,1-2,1)	3,9 (6,7-1,5)	0,001
Lactato	1,5 (5,5-0,7)	2,5 (17-0,8)	0,004	1,1 (2,5-0,3)	1,6 (12-0,6)	<0,001	0,7 (1,1-0,6)	1,4 (5,4-0,5)	<0,001

Valor p mediante test U de Mann-Whitney

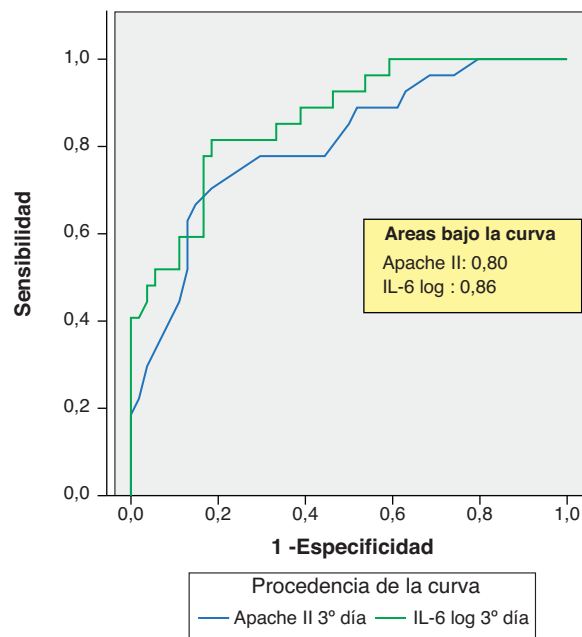


Figura 2 Curvas ROC al 3.^{er} día.

Discusión

El papel de los marcadores de inflamación en el diagnóstico de la sepsis, así como en la valoración de su severidad ha sido ya estudiado pero con resultados dispares e incluso contradictorios según los diferentes autores²¹. Ello probablemente es debido al reducido tamaño muestral de los diferentes estudios.

Basándonos en las recomendaciones de Vaschetto y Protti²¹, hemos estudiado 3 diferentes marcadores de inflamación (PCT, IL-6 y PCR) en pacientes sépticos, comprobando tanto su valor pronóstico de mortalidad intra UCI como su valor predictivo de FMO, comparándolos con otros

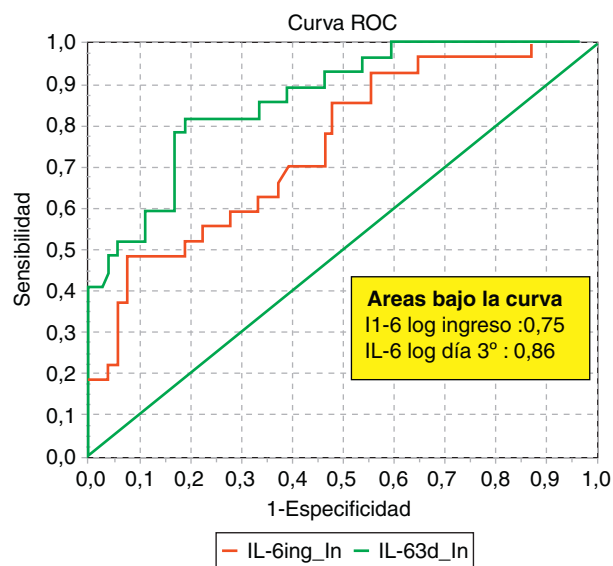


Figura 3 Comparación curvas ROC IL-6 log al ingreso y al 3.^{er} día.

Tabla 5 Análisis multivariante mediante regresión logística. Variable dependiente mortalidad

Día	Variable	OR	IC 95%	p
Ingreso	Apache II	1,28	1,11-1,47	<0,001
	IL-6 log	1,98	1,27-3,09	0,003
Día 3. ^{er}	Apache II	1,14	1,03-1,27	0,01
	IL-6 log	2,6	1,43-4,71	0,002
	Lactato	4,1	1,53-11	0,005
Día 7. ^o	Apache II	1,19	1-1,40	0,04
	IL-6 log	2,10	1-4,4	0,04

OR: Odds Ratio; IC 95%: Intervalos de confianza al 95%

Tabla 6 Análisis multivariante mediante regresión logística, variable dependiente FMO

Día	Variable	OR	IC 95%	p
Ingreso	SOFA	1,73	1,31-2,28	<0,001
	PCR	1	1-1,01	0,03
Día 3. ^{er}	SOFA	1,70	1,17-2,47	0,005
	Apache II	1,24	1,03-1,48	0,02
Día 7. ^o	SOFA	2,35	1,34-4,09	0,003

O.R.: Odds Ratio; I.C. 95%: intervalo de confianza al 95%.

marcadores clínico-biológicos como el Apache II, SOFA y lactato sérico.

Es evidente, según nuestros resultados, el valor pronóstico de mortalidad de la IL-6 sobre todo al 3.^{er} día, según revela la curva ROC y la comparación entre ellas (ingreso y 3.^{er} día de evolución), muestra una mejor área que el Apache II, por lo que debemos deducir que predecirá la mortalidad incluso aún mejor que dicho índice y lo complementará en muchos casos ya que la comparación de ambas curvas no muestra diferencias. Algunos autores confirman nuestros resultados²², habiendo encontrado otros una correlación importante entre la IL-6 y la mortalidad en pacientes con sepsis severa y FMO²³.

Otro hallazgo a destacar es que el lactato, sobre todo en el 3.^{er} día de evolución, también tiene valor predictivo de mortalidad, aunque no fue el objetivo principal de nuestro estudio. La mayoría de autores coinciden en que es un biomarcador de severidad muy importante sobre todo en pacientes con shock, que refleja la hipoperfusión tisular y que generalmente se correlaciona con la gravedad y evolución fatal²⁴⁻²⁶. Según nuestra experiencia, los pacientes con shock séptico y hemocultivo positivo que en el 3.^{er} día de evolución presentan un lactato sérico superior

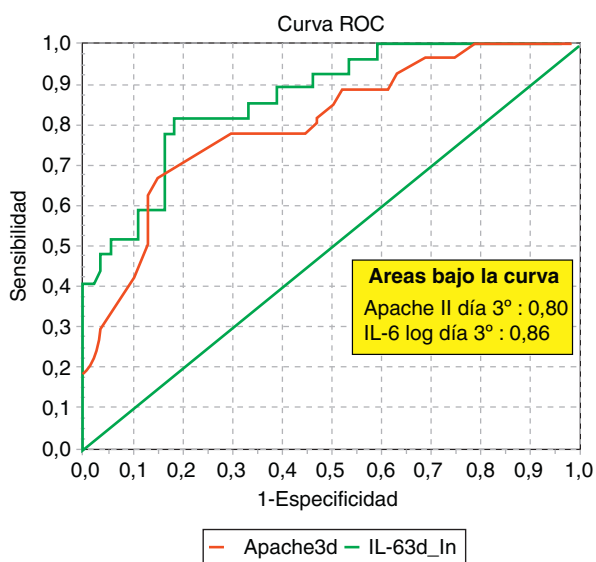


Figura 4 Comparación curvas ROC Apache II e IL-6 log al 3.^{er} día.

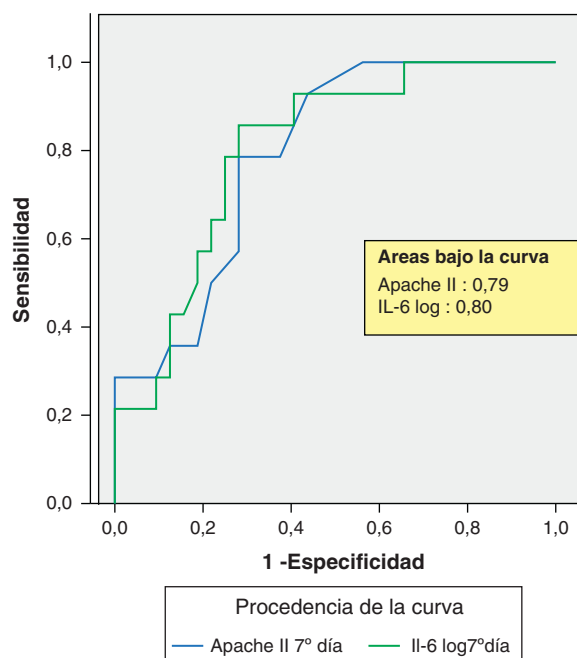


Figura 5 Curvas ROC al 7.^o día.

a 2,45 mmol/l tienen mayor mortalidad (observaciones personales no publicadas).

Ni la PCT ni la PCR tuvo valor predictivo de mortalidad en nuestra población de pacientes.

De la misma forma ningún marcador de inflamación analizado en el estudio ha tenido valor predictivo de FMO, sin poder superar al SOFA, aunque se observan diferencias importantes sobre todo de la IL-6 entre los pacientes que desarrollaron FMO y aquellos que no y también de la PCT a partir del 3.^{er} día y sobre todo en el 7.^o día de evolución (esto probablemente está en relación con la mayor gravedad de estos pacientes ya que también hay importantes diferencias en el Apache II).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Esteban A, Frutos F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis, incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med.* 2007;35:1284-9.
- Brun-Luisón C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS study group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004;30:527-9.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra Th Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:858-71.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003;29:530-8.
- León Gil C, García-Castrillo Riesgo L, Moya Mir M, Artigas Raventós A, Borges Sa M, Candewl Gonzalez FJ, et al. Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias hospitalarios. Documento de consenso (SEMES-SEMICYUC). *Med Intensiva.* 2007;31:375-87.
- Guidet B, Aegerter P, Gauzit R, Meshaka P, Dreyfuss D, CUB-Réa Study Group. Incidence and impact of organ dysfunctions associated with sepsis. *Chest.* 2005;127:942-51.
- Castellanos-Ortega A, Suberviola B, Garcia-Astudillo LA, Holanda MS, Ortiz F, Llorca J, et al. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi experimental study. *Crit Care Med.* 2010;38:1036-43.
- Schuetz P, Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13:578-85.
- Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis. What is useful? *Crit Care Clin.* 2006;22:503-19.
- Takala A, Nupponen I, Kyläpää-Bäck ML, Repo H. Markers of inflammation in sepsis. *Ann Med.* 2002;34:614-23.
- Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, et al. Measures, markers and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the fifth Toronto sepsis roundtable. Toronto, Ontario, Canada. *Crit Care Med.* 2003;31:1560-7.
- Marshall JC, Reinhart K. For the International sepsis forum. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37:2290-8.
- Ventetuolo CE, Levy MM. Biomarkers: diagnosis and risk assessment in sepsis. *Clin Chest Med.* 2008;29:591-603.
- Gerlach H, Toussaint S. Sensitive, specific, predictive... statistical basics: How to use biomarkers. *Crit Care Clin.* 2011;27:215-27.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20:864-74.
- Calandra T, Cohen J. The International Sepsis Forum Consensus Conference on definitions of infection in the intensive care unit: International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference. *Crit Care Med.* 2005;33:1538-48.
- Meisner M. Procalcitonin A new innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York, 2000, p. 172-75.
- Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz Ch Bergmann A. Sensitive Immunoluminometric Assay for the detection of Procalcitonin (Department BRAHMS AG, Biotechnology Centre). *Clin Chem.* 2002;28:788-9.
- Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-Reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem.* 1997;43:52-8.
- Nemzek JA, Sidiqi J, Remick DG. Development and optimization of cytokine ELISAs using commercial antibody pairs. *J Immunol Methods.* 2001;255:149-57.
- Vaschetto R, Protti A. Biomarkers of sepsis in long term critically ill patients. *Minerva Anestesiol.* 2010;76:771-2.
- Hack E, De Groot ER, Felt-Bersme RJF, Nuijans JH, Strack Van Schijndel JM, Eerenberg-Belmer AJM, et al. Increased plasma levels of Interleukin-6 in sepsis. *AJM Blood.* 1989;74:1704-10.
- Dougnac A, Riquelme A, Calvo M, Andresen M, Magedzo A, Eugeni E, et al. Estudio de citoquinas en la sepsis grave y su relación con la mortalidad y score de disfunción orgánica. *Rev Med Chile.* 2001;129:347-58.
- Khosravani H, Shahpori R, Stelfox HT, Kirkpatrick AW, Laupland KB. Occurrence and adverse effect on outcome of hiperlactatemia in the critically ill. *Crit Care.* 2009;13. R-90.
- Soliman HM, Vincent JL. Prognostic value of admission serum lactate concentrations in intensive care unit patients. *Acta Clin Belg.* 2010;65:176-81.
- Cardinal Fernandez PA, Olano E, Acosta C, Bertullo H, Albornoz H, y Bagnulo H. Valor pronóstico del aclaramiento de lactato en las primeras 6 h de evolución en medicina intensiva. *Med Intensiva.* 2009;33:166-70.