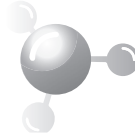


Capítulo 4.



Evaluación de los niveles plasmáticos del **de la interlucina 6 (IL-6)** en pacientes con sepsis bacteriana y **choque séptico en un hospital de la ciudad de Cali**

*Ingrith Zamora Salazar
Álvaro Uribe Díaz
Mónica Chávez Vivas*

Cita este capítulo:

Zamora -Salazar I., Uribe-Díaz Á. y Chávez-Vivas M. Evaluación de los niveles plasmáticos de la interlucina 6 (IL-6) en pacientes con sepsis bacteriana y choque séptico en un hospital de la ciudad de Cali. En: Chávez -Vivas, M. (ed. científica). Avances en el estudio de marcadores moleculares en el diagnóstico y pronóstico de sepsis bacteriana en la ciudad de Cali. Cali, Colombia: Editorial Universidad Santiago de Cali; 2020. pp. 93-114.

Capítulo 4.

Evaluación de los niveles plasmáticos de la interlucina 6 (IL-6) en pacientes con sepsis bacteriana y choque séptico en un hospital de la ciudad de Cali

Ingrith Zamora Salazar. MD¹

<https://orcid.org/0000-0002-7012-9884>

Álvaro Uribe Díaz. MD²

<https://orcid.org/0000-0001-8242-8091>

Mónica Chávez Vivas. Ph.D³

<https://orcid.org/0000-0001-9996-3744>

RESUMEN

Introducción

La prevalencia de sepsis en Colombia es del 12% y la mortalidad del 33,6%. Como predictores de respuesta inflamatoria se ha empleado la PCR, y como marcador de hipoxia tisular, el ácido láctico con resultados variables. En este estudio se evaluó los niveles de IL-6 como biomarcador inflamatorio de sepsis bacteriana y choque séptico en pacientes que se encuentran en la Unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica Versalles de la ciudad de Cali.

Materiales y métodos

Un total de 62 pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico fueron analizados teniendo en cuenta características so-

1. Universidad Santiago de Cali

Cali, Colombia

✉ ingrithzamora151@hotmail.com

3. Universidad Santiago de Cali

Cali, Colombia

✉ monica.chavez02@usc.edu.co

2. Universidad Santiago de Cali

Cali, Colombia

✉ varouribe-@hotmail.com

cio-demográficas, clínicas y los marcadores bioquímicos (PCR, IL-6 y ácido láctico). Se realizó análisis bivariado en séptico con las variables cualitativas (género, tipo de sepsis, foco séptico, comorbilidades, agente etiológico, evolución clínica, y tratamiento antibiótico) y variables cuantitativas (edad, días de estancia hospitalaria, niveles del biomarcador) con la prueba del χ^2 con un error de $P < 0,05$ y se estableció el riesgo (Odds Ratio) con intervalo de confianza del 95%, con el programa estadístico SPSS Vs 22,00 (Inc, Chicago).

Resultados

El 63,6% fueron hombres con una edad promedio de 52 años. El foco pulmonar fue el más predominante y las comorbilidades como el desorden metabólico (22,7%) y la falla renal (9,3%). El agente etiológico predominante fue *Escherichia coli* con un 15,9% en los pacientes con sepsis y 13,6% con choque séptico. Los pacientes supervivientes fueron 88,3% con un promedio de 7 días de estancia hospitalaria. Los altos niveles de PCR fueron significativo en los pacientes con sepsis y también se relacionan como factor de riesgo en estos pacientes sépticos. La IL-6 se relacionó como un mal predictor de sepsis, sus altos niveles se relacionó con un mayor pronóstico de muerte.

Conclusión

En este estudio, se evidenció que, los niveles altos de la PCR se relacionaron como factor de desarrollo de la sepsis y los de la IL-6 con mortalidad.

Palabras claves

Sepsis, choque séptico, biomarcador, Il-6, proteína C reactiva, ácido láctico.

Abstract

Introduction

The prevalence of sepsis in Colombia is 12% and mortality 33.6%. CRP has been used as predictors of inflammatory response, and lactic acid has been used as a marker of tissue hypoxia with variable results. In this study, IL-6 levels as an inflammatory biomarker of bacterial sepsis and septic shock were evaluated in patients in the Intensive Care Unit of the Versalles clinic in the city of Cali.

Materials and methods

A total of 62 patients diagnosed with sepsis and septic shock were analyzed taking into account sociodemographic and clinical characteristics and biochemical markers (CRP, IL-6 and lactic acid). Bivariate septic analysis was performed with qualitative variables (gender, type of sepsis, septic focus, comorbidities, etiologic agent, clinical evolution, and antibiotic treatment) and quantitative variables (age, days of hospital stay, biomarker levels) with the test of χ^2 with an error of $P < 0.05$ and the risk (Odds Ratio) with a 95% confidence interval was established with the statistical program SPSS Vs 22.00 (Inc, Chicago).

Results

63.6% were men with an average age of 52 years. The pulmonary focus was the most predominant and comorbidities such as metabolic disorder (22.7%) and kidney failure (9.3%). The predominant etiological agent was *Escherichia coli* with 15.9% in patients with sepsis and 13.6% with septic shock. The surviving patients were 88.3% with an average of 7 days of hospital stay. High levels of CRP were significant in patients with sepsis and are also related as a risk factor in these septic patients. IL-6 was related as

a poor predictor of sepsis, its high levels were related to a greater prognosis of death.

Conclusion

In this study, it was evidenced that high levels of CRP were related as a factor in the development of sepsis and those of IL-6 with mortality.

Keywords

Sepsis, septic shock, Biomarker, Il-6, C-reactive protein, Lactic acid.

INTRODUCCIÓN

En todas sus formas, la sepsis constituye en la actualidad la primera causa de mortalidad en los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI) en hospitales de Colombia, llegando a prevalencias que alcanzan el 12% (1,2,3).

A pesar de los avances en la terapia con antibióticos y el tratamiento oportuno, la enfermedad sigue presentado un alto índice de desenlace fatal; este hecho se debe probablemente a que las características particulares de cada paciente ante la enfermedad estarían influenciadas por ciertas variaciones en el comportamiento de algunas proteínas, como el caso planteado de la citocina, interleucina 6 (IL-6) en diversas investigaciones (4,5,6,7,8,9).

Los cambios nucleotídicos en el gen que codifica para la IL-6 generan polimorfismos que estarían relacionados con factores de riesgo o protectores para desarrollar sepsis, choque séptico e incluso la muerte por sepsis (4,5,6).

En este estudio se determinó los niveles de la IL-6 en pacientes con diagnóstico de sepsis bacteriana y choque séptico y su asociación como biomarcador de la enfermedad; estos pacientes se encontraban en la UCI de una clínica de la ciudad de Cali.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo que incluyó 62 pacientes con diagnóstico de sepsis bacteriana internados en el servicio de cuidado intensivo de la Clínica Versalles de la ciudad de Cali, durante los meses de marzo a diciembre del año 2017. El estudio contó con el aval de Comité de Ética de la institución e incluyó a los pacientes que firmaron el consentimiento informado (en algunos casos sus familiares firmaron el consentimiento).

El diagnóstico de sepsis fue definido con al menos dos criterios considerados como fallas orgánicas con la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), en el momento de admisión y diariamente durante su estancia en UCI de acuerdo a los actuales criterios definidos en el Tercer Consenso de Sepsis (10).

Los criterios de exclusión fueron: edad menor de 18 años, embarazadas, empleo de citocinas, heparina o trombolíticos como terapia, pacientes con neoplasias terminales u otras enfermedades, trasplantados o que requieren hemodiálisis y diálisis peritoneal, tratamiento de enfermedades malignas o hematológicas y pacientes que no sobrevivieron más de 24 horas.

El grupo control lo integró individuos sanos que firmaron el consentimiento informado, se seleccionaran individuos en la UCI sin diagnóstico de sepsis.

Las variables cuantitativas (edad del paciente, días de estancia hospitalaria y niveles de proteína C reactiva (PCR), ácido láctico e IL-6) se analizaron con medidas de tendencia central y de dispersión como el promedio y desviación estándar (DE), respectivamente.

Las variables cualitativas: género, agente etiológico reportado, tratamiento antibiótico suministrado, fecha de ingreso, fecha de egreso, comorbilidades, parámetros físico-químico (presión arterial, temperatura, frecuencia cardíaca, etc), recuento celular (Hematocrito, recuento leucocitario) y todos los parámetros que comprende la escala qSOFA se analizaron con distribución de frecuencias y porcentajes.

La muestra de sangre correspondió a punción periférica tomada en dos momentos; ingreso del paciente a UCI y a las 48 horas posteriores a su ingreso. Para determinar los niveles de IL-6, la separación del plasma se realizó antes de dos horas, y la determinación del biomarcador se efectuó con el kit de ELISA – IL-6 (Elabscience Biotechnology Inc. USA) de acuerdo al protocolo sugerido por la casa comercial. El rango de detección fue de 7,81-500 pg / ml, con coeficientes de variación intra e interensayo por debajo del 5%. Las lecturas se llevaron a cabo en un lector óptico automatizado Spectramax a 450 nm.

Análisis estadístico de los resultados

Las variables cualitativas y cuantitativas se agruparon para su análisis y la búsqueda de asociación con el tipo de sepsis (sepsis y choque séptico) y los niveles altos de IL-6 (corresponde a los valores mayores al promedio del nivel de la citocina en indivi-

duos sin sepsis) se estableció con la prueba de χ^2 , con un P-value <0.05 que fue considerado estadísticamente significativo. Se evaluó Odds Ratio (OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%), mediante el empleo del paquete estadístico SPSS Vs 22,0 (Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

La edad promedio de la población objeto de estudio fue 52 años (DE \pm 19,261). El 36,4% fueron pacientes mujeres, y el 63,6% hombres. El 70,5% de los pacientes, fue diagnosticado con sepsis y el 29,4% desarrolló choque séptico con un promedio de índice SOFA de 89 (DS \pm 0,945) y 7 días (DS \pm 5,324) de estancia hospitalaria.

En las pruebas bioquímicas se determinó una PCR de 18,7 mg/dL (DS \pm 10,334), ácido láctico de 4,5 mg/dL (DS \pm 3,372) y IL-6 de 150,56 pg/mL (DS \pm 78,270)

Los pacientes con diagnóstico de sepsis presentaron una estancia hospitalaria mínima de dos días y una máxima de 33 días, mientras que en los pacientes que desarrollaron choque séptico, la estancia hospitalaria mínima fue de cuatro días y la máxima de doce días. Con un promedio de siete días, tanto para los pacientes con diagnóstico de sepsis como para los que presentaron choque séptico.

La tabla 1 resume las características clínicas de los pacientes en relación a la sobrevida. Durante las primeras 48 horas, el 69,4% de los pacientes fue diagnosticado con sepsis y 19 pacientes (30,6%) desarrollaron choque séptico. Un total 16,1% de pacientes falleció, el 60% de estos pacientes tenía choque séptico (p<0,05).

El foco séptico más reportado fue el pulmón con 43,5%, seguido de cavidad abdominal con 29%.

La hipertensión arterial (41,9%) y la falla respiratoria (16,1%) fueron la comorbilidad y la disfunción orgánica, respectivamente, con mayor prevalencia entre los pacientes.

Las bacterias Gram-negativas (59,7%) como principal causante de infecciones entre los pacientes fue significativa ($p < 0,05$).

El tratamiento antibiótico se basó en una monoterapia a base de β -lactámicos (5%) o vancomicina (2,5%) y de una terapia combinada en el 36,3% de los pacientes, que consistió en administración de antibióticos β -lactámicos con vancomicina o metronidazol, linezolid, tigeciclina, polimixina, entre otros.

La monoterapia recibida por los pacientes representó un factor protector en la progresión de la enfermedad (OR:0,158; IC95% min=0,045, max=0,560; $P=0,002$), mientras que aquellos pacientes que recibieron terapia combinada se relacionaron con un riesgo seis veces mayor de sepsis (OR:6,328; IC95% min=1,789, max=22,409; $P=0,002$).

El 83,9% de los pacientes con sepsis presentó una evolución clínica satisfactoria, mientras que el 6,5% falleció, y en los pacientes con choque séptico la sobrevida fue del 21% y los fallecidos representaron el 9,7%.

En cuanto a los marcadores bioquímicos se observó que el 52,2% de los pacientes con sepsis y el 14,5% de los pacientes con choque séptico presentaron valores de PCR altos (datos no mostrados).

El 22,6% de los pacientes sépticos y el 14,5% con choque séptico presentaron niveles altos de ácido láctico (datos no mostrados).

Los pacientes sépticos con altos niveles de IL-6 en el momento de su ingreso a la UCI fueron del 35,5% y del 17,7% en el caso de los pacientes con choque séptico. A las 48 horas, el número de pacientes que mantenía los niveles altos de la IL-6 disminuyó a un 17,7% en los pacientes sépticos y 12,9% con choque séptico.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes según la sobrevida del paciente

	Total (n=62)	Fallecidos (n=10)	Sobrevivientes (n=52)	p-value
Género (%)				
MUJER	25 (40.3)	4 (40)	21 (40,4)	0,982
HOMBRE	37 (59.7)	6 (60)	31 (50)	
EDAD (AÑOS), PROMEDIO ± DE	53,00± 19.477 (18–91)	51,40± 19,972 (27–75)	53,50± 20,070 (18–91)	0,338
FOCO SÉPTICO (%)				
PULMÓN	27 (43,5)	7 (70)	20 (38,5)	0,065
TRACTO URINARIO	12 (19,4)	0	12 (24)	0,091
CAVIDAD ABDOMINAL	18 (29)	3 (30)	15 (28,8)	0,941
TEJIDOS BLANDOS	4 (6,5)	0	4 (7,7)	0,365
FOCO DESCONOCIDO	4 (6,5)	1 (10)	3 (5,8)	0,618
COMORBILIDADES (%)				
HIPERTENSIÓN	26 (41,9)	5 (50)	21 (40,4)	0,573
DIABETES MELLITUS	16 (25,8)	3 (30)	13 (25)	0,741
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	10 (16,1)	2 (20)	8 (15,4)	0,716

CÁNCER	4 (6,5)	0	4 (7,7)	0,365
EPOC	18 (29)	4 (40)	14 (22,6)	0,404
ENFERMEDAD DEL HÍGADO	9 (14,5)	1 (10)	8 (15,4)	0,658
ENFERMEDAD NEUROLÓGICA	5 (8,1)	1 (10)	4 (7,7)	0,806
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	5 (8,1)	0	5 (8,1)	0,306
DISFUNCIÓN ORGÁNICA (%)				
FALLA RENAL	9 (14,5)	2 (20)	7 (13,5)	0,591
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	10 (16,1)	2 (20)	8 (15,4)	0,716
PROCESOS HEMATOLÓGICOS	3 (4,8)	1 (10)	2 (3,8)	0,406
MICROBIOS (%)				
BACTERIAS GRAM-POSITIVAS	8 (12,9)	3 (30)	5 (8,1)	0,078
BACTERIAS GRAM-NEGATIVAS	37 (59,7)	5 (50)	32 (61,5)	0,037*
RESULTADO				
SEPSIS (%)	43 (69,4)	4 (40)	39 (75)	0,028*
CHOQUE SÉPTICO (%)	19 (30,6)	6 (60)	13 (25)	

* p-value: estadísticamente significativo < 0,05

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Fuente: Elaboración propia.

Los pacientes con diagnóstico de sepsis presentaron un nivel promedio de la IL-6 de 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (min=7 $\mu\text{g}/\text{m}$, max=-300 $\mu\text{g}/\text{m}$), mientras que en los pacientes con choque séptico el nivel promedio fue ligeramente más alto con 70 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (min=40 $\mu\text{g}/\text{mL}$, max=-300 $\mu\text{g}/\text{m}$).

El mayor número de los pacientes con niveles altos de IL-6 fueron mujeres, el 36,4% presentaron sepsis y el 45,5% choque séptico.

Los pacientes sépticos con foco pulmonar son los que presentan el mayor número de casos con niveles altos de IL-6 y en el caso de los pacientes con choque séptico, el foco es el tracto urinario. En este último caso, los altos niveles de IL-6 representaron un buen pronóstico de la enfermedad (OR: 0,120; IC95% min=0,018, max=0,784; P=0,016).

Tabla 2. Comportamiento de las variables de acuerdo a los niveles plasmáticos de la IL-6 en el paciente al ingreso a la UCI

VARIABLE	IL-6 ALTA N (%)	IL-6 BAJA N (%)	OR	IC 95% MIN- MAX	P
GÉNERO					
Mujer	13 (39.4)	12 (41.4)	0.921	0.333- 2.545	0.874
Varón	20 (60.6)	17 (58,6)			
FOCO SÉPTICO					
PULMÓN	16 (48.5)	11 (37.9)	1.540	0.559- 4.247	0.403
TRACTO URINARIO	7 (21.2)	5 (17.2)	1.292	0.361- 4.623	0,693
CAVIDAD ABDOMINAL	9 (30.2)	9 (26.3)	0.833	0.278- 2,499	0.745
TEJIDOS BLANDOS	34(13,6)	0	2.000	1.546- 2.587	0.503
FALLA ORGÁNICA					
DESORDEN METABÓLICO	10 (30.3)	13 (44.8)	0.535	0.189- 1.518	0.237

FALLA RESPIRATORIA	8 (24.2)	3 (10.3)	2.773	0.660- 11.659	0.153
FALLA RENAL	6 (18.2)	4 (13.8)	1.389	0.350- 5.505	0.639
DESORDEN GASTROINTESTINAL	3 (9.1)	2 (6.9)	1.350	0,209- 8.700	0.759
FALLA MULTIORGÁNICA					
PATOGENO					
GRAM POSITIVOS	5 (15.2)	3 (10.3)	1.548	0.336- 7.130	0.573
GRAM NEGATIVOS	20 (60.0)	17 (58.6)	1.086	0.393- 3.002	0.874
	EVOLUCIÓN				
SOBREVIVIENTES	28 (84.8)	24 (82.8)	1.167	0.301- 4.519	0.823
FALLECIDOS	5 (15.2)	5 (17.2)	0.857	0.221- 3.320	0,823

Fuente: Elaboración propia.

Las características de los pacientes cuyos niveles de la IL-6 permanecen altos a las 48 horas se muestran en la tabla 3. El nivel promedio de la IL-6 bajo a $7 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL}$ (min= $7 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL}$, max= $65 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL}$) en los pacientes con sepsis, y a $50 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL}$ (min= $7 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL}$, max= de $100 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL}$) en los pacientes con choque séptico.

El análisis de sobrevida de los pacientes muestra que el nivel promedio de la IL-6 al momento del ingreso a la UCI en los pacientes que sobrevivieron [$68 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL}$ (min= $7 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL}$, max= $300 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL}$)] fue similar al de los que fallecieron [$70 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL}$ (min= $8 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL}$, max= $200 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL}$)].

A las 48 horas, el nivel promedio de la citocina disminuyó a 7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (min=7 $\mu\text{g}/\text{mL}$, max=65 $\mu\text{g}/\text{mL}$) entre los que sobrevivieron y a 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (min=7 $\mu\text{g}/\text{mL}$, max=75 $\mu\text{g}/\text{mL}$) en los que fallecieron: sin embargo, estos cambios no fueron estadísticamente significativos.

Tabla 3. Comportamiento de las variables de acuerdo a los niveles plasmáticos de la IL-6 en el paciente a las 48 horas del ingreso a la UCI

Variable	Sepsis n (%)	Choque séptico n (%)	OR	IC 95% Min-Max	P
GÉNERO					
Mujer	10 (23,3)	3 (15,8)	0,952	0,174-5,228	0,955
Varón	14 (32,6)	4 (21)			
FOCO SÉPTICO					
PULMÓN	9 (37,5)	3 (6,4)	0,800	0,145-4,423	0,798
TRACTO URINARIO	4 (16,7)	2 (28,6)	0,500	0,070-3,550	0,483
CAVIDAD ABDOMINAL	9 (7,5)	1 (14,3)	3,600	0,371-34,936	0,248
TEJIDOS BLANDOS	-	-	-	-	-
FALLA ORGÁNICA					
Desorden Metabólico	10 (41,7)	3 (42,9)	0,952	0,174-5,228	0,955
Falla Respiratoria	5 (20,8)	-	0,792	0,645-0,972	0,187
Falla Renal	4 (16,7)	-	0,833	0,697-0,997	0,247
Desorden Gastrointestinal	3 (12,5)	-	0,875	0,752-1018	0,325

EVOLUCIÓN					
Sobrevivientes	9 (21)	2 (10,5)	0,300	0,037-2,442	0,240
Fallecidos	2 (4,7)	9 (47,4)	3,333	0,410-27.732	0,240

Fuente: Elaboración propia.

DISCUSIÓN

La sepsis ha sido catalogada como un problema de salud pública, con porcentajes mayores del 33,6% de letalidad en nuestro país (1,2,3). En nuestro estudio, aquellos pacientes que presentaron choque séptico tuvieron una letalidad de 31,6% y presentaron un riesgo de 4,500 veces mayor de probabilidad de fallecer (IC95%, min=1,096, max=18,474; P=0,028).

La letalidad asociada con la progresión de la enfermedad se ve en gran medida por la respuesta inmune del paciente (11); como se puede observar en los resultados de este estudio, el promedio de la IL-6 en los pacientes con sepsis fue de 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y en los que presentaron choque séptico se elevó a 70 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Sin embargo, el nivel promedio de la IL-6 determinado a las 48 horas en los pacientes sépticos bajó a 7 $\mu\text{g}/\text{mL}$, pero en aquellos pacientes que presentaron choque séptico sólo disminuyó a 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$. En este sentido, se determinó también que los pacientes con choque séptico que presentaron altos niveles de IL-6 y fallecieron constituyeron el 15,8%, esta cifra se incrementó al 47,4%, en que se mantuvieron los niveles altos de la IL-6 a las 48 horas.

Es evidente que los pacientes con choque séptico constituyen una población significativamente más grave que el resto de los

pacientes críticos. De los factores de riesgo estudiados, la condición de choque séptico fue el factor de riesgo más significativo, lo cual da testimonio de la magnitud del problema.

También se ha establecido que la combinación de factores sociales, ambientales, enfermedades subclínicas y la predisposición genética causarían diferencias en la respuesta inmune del paciente a la infección y probablemente contribuya a las diferencias observadas entre géneros. En este sentido, en este estudio se detectaron niveles altos de IL-6 mayoritariamente en los pacientes hombres (30,6%) que en las mujeres (21%), aunque estas diferencias no fueron significativas ($P=0,874$).

La terapia antimicrobiana se basó en el empleo β -lactámicos o vancomicina como monoterapia y β -lactámicos combinados con vancomicina, metronidazol, linezolid, tigeciclina o polimixinas en la mayoría de los casos. Sin embargo, el empleo de la monoterapia fue un factor protector de la enfermedad a diferencia de la terapia combinada. Aunque el empleo de la terapia combinada se justifica para cubrir un amplio número de posibles agentes Gram negativos y Gram positivos, puede prevenir la aparición de resistencia, al eliminar pequeñas subpoblaciones resistentes a uno de los componentes de la combinación y pueden interactuar de forma aditiva o sinérgica y reforzar de esa manera la suma de las actividades antimicrobianas (12; 13,14). Se debe ver con mucho cuidado los efectos colaterales que tienen los medicamentos en el organismo, que se acentúan más con la terapia combinada.

Los pacientes ingresados a la UCI se ven sometidos a varios días de internación hasta cumplir la terapia antibiótica y la evolución positiva del paciente, esto se hace evidente con el promedio de estancia hospitalaria que correspondió a 7 días \pm 5,3.

En relación a los biomarcadores de sepsis, el monitoreo de la PCR se asocia frecuentemente con el diagnóstico y pronóstico de la infección; el descenso de los niveles de esta proteína se asocia con resolución de la infección (7,9,15). Sin embargo, en este estudio los altos niveles de PCR determinados en el 52,2% de los pacientes con sepsis y en el 14,5% no presentó asociación significativa, al igual para el ácido láctico.

En relación a la IL-6, esta se ha relacionado como un potente inductor de proteínas reactantes de fase aguda (7, 9). En este estudio, el número de pacientes con altos niveles de esta citosina no fue significativo, aunque, un mayor número de pacientes con choque séptico presentó altos niveles de IL-6. En este sentido, los valores elevados de IL6 se consideran predictivos de choque séptico (16).

En los pacientes que sobrevivieron, el promedio de la IL-6 fue de 70 pg./ml, y para los pacientes fallecidos de 123 pg./ml. Lo que significa que el aumento de los niveles de IL-6 se asocia con mayor índice de muerte o pronóstico ominoso. Lo cual está en concordancia con algunos estudios que siguieron una relación entre los niveles plasmáticos de IL6 y la mortalidad de los pacientes con sepsis (17,18).

En términos generales la IL-6 se relaciona como un predictor de muerte, los niveles de la IL-6 son claramente distinguibles, entre los sobrevivientes y los pacientes que fallecen, siendo los niveles más altos en los pacientes que fallecen (16,17), también evidenciado en este estudio.

Cuando se compara la IL6 con los focos sépticos que presentaron los pacientes en estudios, se observa que los pacientes que cursaron con foco urinario presentaron niveles más altos de IL-6.

Los pacientes que cursaron con falla renal presentaron elevados niveles de IL-6 en el 75% de los casos con valores de 400 pg/ml. Otros ya habían encontrado que los niveles de IL-6 elevados no se relacionaron con mortalidad, pero si con SDMO (Síndrome de fallo multiorganico) sobretodo en los pacientes que tenían como comorbilidad fallo renal (18).

Se ha planteado que, durante la fase aguda, el deterioro de la función renal produce hipervolemia, edema pulmonar y disminución del aclaramiento de algunos antimicrobianos y otros fármacos que hacen que el paciente estresado sea aún más difícil de manejar. Además, la farmacocinética del cambio de antibióticos, podría conducir a niveles sub-terapéuticos del antibiótico. Esta hipótesis planteada por Tanriover et al, 2006 (19) sería lo que probablemente está ocurriendo en varios de los pacientes que no responden bien a la terapia suministrada con antibiótico.

No existen diferencias apreciables según la edad en los niveles de IL-6 en pacientes sépticos y con choque séptico.

Una limitante de este trabajo fue el bajo número del tamaño de la muestra, debido a la imposibilidad de obtener autorización del asentimiento informado por parte de los familiares principalmente, para los pacientes que se encontraban con ventilación mecánica o bajo efectos de sedoanalgesia.

CONCLUSIÓN

En este estudio se encontró que los niveles de la IL-6 se encuentran más elevados en los pacientes que fallecieron (500 pg/ml) en comparación con los sobrevivientes (250 pg/ml) lo que está

en coherencia con los datos bibliográficos que relacionan los altos niveles de la IL-6 con mortalidad y síndrome de falla multiorgánica en pacientes con sepsis y choque séptico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ortiz G, Dueñas C, Rodríguez F, Barrera L, De la Rosa , Dennis R. Epidemiology of sepsis in Colombian intensive care units. *Biomédica* 2014; 34:40-7.
2. Jaramillo-Bustamante JC, Marín-Agudelo A, Fernández-Laverde M, Barenño-Silva J. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: first Colombian multicenter study. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(5):501–8
3. Rodríguez F, Barrera L, De la Rosa G, Dennis R, Dueñas C, Granados M, et al. The epidemiology of sepsis in Colombia: A prospective multicenter cohort study in ten university hospitals *Crit Care Med*. 2011;39(7):1675-82
4. Sutherland AM, Walley KR, Manocha S, Russell JA. The association of interleukin 6 haplotype clades with mortality in critically ill adults. *Arch Intern Med*. 2005 Jan 10;165(1):75–82.
5. Tischendorf JJW, Yagmur E, Scholten D, Vidacek D, Koch A, Winograd R, et al. The interleukin-6 (IL6)- 174 G/C promoter genotype is associated with the presence of septic choque and the ex vivo secretion of IL6. *Int J Immunogenet*. 2007 Dec;34(6):413–8.
6. Martín-Loeches I, Violan JS, Blanquer J, Aspa J, Rodríguez-Gallego C, Rodríguez-de Castro F, et al. Effect of the IL-6 promoter polymorphism -174 G/C on risk and outcome of pneumonia. *Crit Care*. 2008;12(Suppl 2):P465. <http://doi.org/fk94tw>.

7. Bayarri V, Casanoves-Laparra B, Pallás-Beneyto L, Sancho-Chinesta S, Martín-Osorio LF, Tormo-Calandín C, et al. Valor pronóstico de los biomarcadores procalcitonina, interleucina 6 y proteína C reactiva en la sepsis grave. *Med Intensiv*, 2012;36:556---62.
8. Hou T, Huang D, Zeng R, Ye Z, Zhang Y. Accuracy of serum interleukin (IL)-6 in sepsis diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Sep 15;8(9):15238-45. PMID: 26629009; PMCID: PMC4658898.
9. Ríos-Toro JJ, Márquez-Coello M, García-Álvarez JM, Martín-Aspas A, Rivera-Fernández R, et al. (2017) Soluble membrane receptors, interleukin 6, procalcitonin and C reactive protein as prognostic markers in patients with severe sepsis and septic shock. *PLOS ONE* 12(4): e0175254. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175254>
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer Michael, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Choque (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
11. Angus DC. The lingering consequences of sepsis: a hidden public health disaster? *JAMA* 2010; 304:1833–1834.
12. Siddiqui S. Not “surviving sepsis” in the developing countries. *J Indian Med Assoc*. 2007; 105:221.
13. Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit Car* 2013; 17:R81; PMID:23622086; <http://dx.doi.org/10.1186/cc12695>
14. Hotchkiss RS, Karl IE: The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003, 348:138-150
15. Gomes Cunha DM, Galdino D, Hamasaki YM New Biomarkers of Sepsis with Clinical Relevance. In *Sepsis*. 2019. IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.82156

16. Terregino CA, López BL, Karras DJ, Killian AJ, Arnold GK. Endogenous mediators in emergency department patients with presumed sepsis: are levels associated with progression to severe sepsis and death? *Ann Emerg Med* 2000; 35:26-34.
17. Martí L., Moreno A., Filellab X., Marínb J.L., Almelac M., Benitoa N., et al., Valor de las citocinas proinflamatorias como factor de predicción de sepsis y mortalidad en el anciano con fiebre, *Med Clin (Barc)* 2003;121(10):361-6
18. Sánchez R, Sanz M, A. prieto martín, Reyes Martín E, Álvarez de Mon Soto Y M, Sánchez García M, 2005, Balance entre citocinas pro y antiinflamatorias en estados sépticos, *Med Intensiva*, 29(3):151-8, Madrid, España
19. Tanriover M , Guven GS, Sen D., Unal S, Uzun O. Epidemiology and outcome of sepsis in a tertiary-care hospital in a developing country. *Epidemiol. Infect.* (2006), 134, 315–322