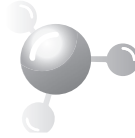


Capítulo 3.



Evaluación de los niveles plasmáticos del **factor de necrosis tumoral Alfa (FNT- α)** en pacientes con diagnóstico de sepsis bacteriana y choque séptico en un hospital de la ciudad de Cali

*Harold Rivas Mosquera
Vanessa Quintana Ordoñez
Juan David Diago Yusti
Mónica Chávez Vivas*

Cita este capítulo:

Rivas-Mosquera H., Quintana-Ordoñez V., Diago-Yusti JD., Chávez-Vivas M. Evaluación de los niveles plasmáticos del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) en pacientes con diagnóstico de 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 67-91.

Capítulo 3.

Evaluación de los niveles plasmáticos del factor de necrosis tumoral-Alfa (FNT- α) en pacientes con diagnóstico de sepsis bacteriana y choque séptico en un hospital de la ciudad de Cali

Harold Rivas Mosquera. MD¹
<https://orcid.org/0000-0002-07762-2508>

Juan David Diago Yusti. MD³
<https://orcid.org/0000-0002-6019-8990>

Vanessa Quintana Ordoñez. MD²
<https://orcid.org/0000-0002-9775-2289>

Mónica Chávez Vivas Ph. D.⁴
<https://orcid.org/0000-0001-9996-3744>

RESUMEN

Introducción

Existen criterios para su diagnóstico que son pocos específicos para diagnóstico de sepsis o choque séptico, por lo cual en este trabajo de investigación se estudió los niveles del FNT- α para evaluar su posible papel como biomarcador en pacientes que se encuentran en la Unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica Versalles, Cali.

Materiales y métodos. Se realizó un estudio prospectivo que incluyó a 62 pacientes con diagnóstico de sepsis bacteriana y el grupo de control estuvo compuesto por 20 pacientes que no cumplían con los criterios de sepsis y que firmaron el consentimiento

1. Universidad Santiago de Cali
Cali, Colombia
✉ haryalb8@hotmail.com

3. Universidad Santiago de Cali
Cali, Colombia
✉ juandiago2012@hotmail.com

2. Universidad Santiago de Cali
Cali, Colombia
✉ vanqui-123@hotmail.com

4. Universidad Santiago de Cali
Cali, Colombia
✉ monica.chavez02@usc.edu.co

informado. Las variables cualitativas del estudio fueron el sexo, el agente etiológico informado, el tratamiento con antibióticos, la fecha de ingreso, la fecha de alta, las comorbilidades, los parámetros físico-químicos en la escala qSOFA se analizaron con distribución de frecuencia y porcentajes. La edad del paciente y los días de estancia hospitalaria y el qSOFA se analizaron como variables cuantitativas, junto con los niveles plasmáticos de FNT- α en el momento de la admisión (primeras 24 h) y después de 48 horas. Los datos descriptivos se expresaron como frecuencia (%) o como media \pm SD. Se realizó un análisis estadístico con la prueba de Chi² p-value < 0,05. El análisis de regresión logística se utilizó para estimar el odds ratio (OR), expresado con su 95%. Intervalos de confianza empleando el paquete estadístico SPSS vs 23,00 (Inc, Chicago).

Resultados

El promedio de edad de la población estudiada fue de 53 años con un predominio de hombres (59,7%). El principal foco séptico fue el pulmonar (43,5%) y la falla respiratoria (16,1%, P=0,022) fue la disfunción orgánica más prevalente. El agente etiológico fue *Escherichia coli* (15,9%). El nivel promedio del FNT- α de los pacientes que desarrollaron choque séptico se incrementó de 200 pg/mL a 230 pg/mL durante las primeras 48 horas. Los altos niveles del FNT- α al ingreso del paciente a la UCI se relacionó con un riesgo mayor de tres veces de desarrollar choque séptico (OR: 3,314; IC95 min=1,055- max=10,406; P=0.036) y se incrementó a 23 veces cuando estos niveles permanecieron por encima de 200 pg/ml durante las primeras 48 horas del ingreso del paciente a la UCI (OR:23,33 IC95%, min5,458-max 99,748; P=0,000), y los pacientes con ECV presentaron un mayor riesgo de tener altos niveles de FNT- α (OR 5,455; IC95% min= 1,054- max=28,239 ; P=0,029).

Conclusión

En este estudio se logró establecer una asociación significativa entre el incremento de los niveles plasmáticos del FNT- α con el desarrollo de choque séptico en la población estudiada, lo que indica que es un buen candidato para ser empleado como biomarcador de choque séptico en nuestra población.

Palabras claves

Sepsis, choque séptico, biomarcador, factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α).

Abstract

Introduction

There are criteria for its diagnosis that are few specific for the diagnosis of sepsis or septic shock, for which reason in this research work the levels of TNF- α were studied to evaluate its possible role as a biomarker in patients who are in the Intensive care unit of the Versalles clinic, Cali.

Materials and methods

A prospective study was conducted that included 62 patients with a diagnosis of bacterial sepsis and the control group consisted of 20 patients who did not meet the criteria for sepsis and who signed the informed consent. The qualitative variables of the study were sex, reported etiological agent, antibiotic treatment, date of admission, date of discharge, comorbidities, and physical-chemical parameters on the qSOFA scale were analyzed with frequency distribution and percentages. Patient age and days of hospital stay and qSOFA were analyzed as quantitative variables, together with plasma levels of TNF- α at the time of admission (first 24 h) and after 48 hours. Descriptive data were

expressed as frequency (%) or as mean \pm SD. Statistical analysis was performed with the chi square test, p-value <0.05 . The logistic regression analysis was used to estimate the odds ratio (OR), expressed with its 95% confidence intervals used by the SPSS statistical package vs 23.00 (Inc, Chicago).

Results

The average age of the population studied was 53 years with a predominance of men (59.7%). The main septic focus was pulmonary (43.5%) and respiratory failure (16.1%, $P = 0.022$) was the most prevalent organ dysfunction. The etiological agent was *Escherichia coli* (15.9%). The mean TNF- α level of patients who developed septic shock increased from 200 pg / mL to 230 pg / mL during the first 48 hours. The high levels of TNF- α upon admission of the patient to the ICU was related to a three-fold greater risk of developing septic shock (OR: 3.314; 95 min IC = 1.055- max = 10.406; $P = 0.036$) and increased to 23 times when these levels remained above 200 pg / ml during the first 48 hours after the patient's admission to the ICU (OR: 23.33 95% CI, min5.458- max 99.748; $P = 0.000$), and patients with CVD presented a greater risk of having high levels of TNF- α (OR 5.455; 95% CI min = 1.054- max = 28.239; $P = 0.029$).

Conclusion

In this study, it was possible to establish a significant association between the increase in plasma levels of TNF- α with the development of septic shock in the studied population, which indicates that it is a good candidate to be used as a biomarker of septic shock in our population.

Keywords

Sepsis, septic shock, biomarker, tumor necrosis factor alpha (TNF- α).

INTRODUCCIÓN

En sus formas de sepsis, choque séptico y síndrome de disfunción multiorgánica, la sepsis constituye en la actualidad la primera causa de mortalidad en los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI). La tasa de mortalidad de pacientes que padecen sepsis alcanzan el 20% llegando hasta un 70%. En Colombia, el 12% de las hospitalizaciones se deben a la sepsis con una mortalidad del 33,6% (1).

El factor de necrosis tumoral (FNT) es el principal mediador de la respuesta inflamatoria aguda y es responsable de muchas de las complicaciones sistémicas debido a infecciones graves (2).

Varios estudios señalan al TNF- α como un biomarcador de sepsis (3; 4,5,6).

Dajana et al, encontraron relación en los niveles altos de esta citocina con la severidad de la sepsis (7).

Prado et al, en una revisión presentaron los potenciales marcadores para el diagnóstico y pronóstico de sepsis, sepsis grave y choque séptico, donde reporta que la búsqueda arrojó 3 370 referencias que cubren más de 30 genes con polimorfismos genéticos que pueden ser empleados como potenciales marcadores de polimorfismos (8).

Ying et al, demostraron significancia estadística mayor de varios marcadores, que la medición de un solo biomarcador, como predictor de mortalidad en sepsis (9).

En el presente artículo, el objetivo es establecer el biomarcador FNT- α para diagnóstico y pronóstico de sepsis bacteriana y choque séptico en pacientes que se encuentran en la Unidad de Cuidados Intensivos en una clínica de la ciudad de Cali.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo que incluyó a 62 pacientes con diagnóstico de sepsis bacteriana, mayores de 18 años, se excluyeron los pacientes a los que se les estuviera suministrando algún tipo de citocina, 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 diagnóstico de sepsis se definió con al menos dos criterios considerados como fallas orgánicas con la escala SOFA (Evaluación secuencial de falla orgánica), en el momento del ingreso y diariamente durante su estancia en la UCI, según los criterios actuales definidos en el Tercer Consenso de Sepsis. Los pacientes se estratificaron según el grado de sepsis y también se determinó el foco séptico (pulmonar, abdominal, urinario, catéter, piel y partes blandas, otros desconocidos [incluyendo neurología, así como endocarditis de origen infeccioso]).

La disfunción de los sistemas orgánicos se definió como sigue. Disfunción renal: creatinina sérica ≥ 2.0 mg / dl o producción de orina $<0,5$ ml / kg por hora a pesar de la reanimación adecuada con líquidos. Disfunción hepática: bilirrubina sérica $> 2,0$ gr / dl, o un aumento triple en las aminotransferasas séricas. Coa-

gulación intravascular diseminada (DIC): cociente normalizado internacional (INR) > 1.2, dímero d elevado, plaqueta <100.000 / mm³). Insuficiencia respiratoria: una relación PaO₂ / FiO₂ < 200; hipotensión: presión arterial sistólica < 90 mmHg o la presión arterial media < 70 mmHg a pesar de la reanimación adecuada de líquidos y vasopresores. Disfunción del sistema nervioso central (SNC): alteración aguda del estado mental (10).

El grupo de control estuvo compuesto por 20 pacientes que no presentaron sepsis y que firmaron el consentimiento informado.

Las variables cualitativas del estudio fueron el sexo, el agente etiológico informado, el tratamiento con antibióticos, la fecha de ingreso, la fecha de alta, las comorbilidades, los parámetros físico-químicos (presión arterial, temperatura, frecuencia cardíaca, etc.) y el recuento celular (hematocrito, recuento de leucocitos); todos los parámetros incluidos en la escala qSOFA se analizaron con distribución de frecuencia y porcentajes.

La edad del paciente y los días de estancia hospitalaria y el qSOFA se analizaron como variables cuantitativas, junto con los niveles plasmáticos de FNT- α en el momento de la admisión (primeras 24 h) y después de 48 horas en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI); con el fin de evaluar su evolución durante la estancia del paciente en la UCI, se analizaron las medidas de tendencia central y dispersión como la desviación media y estándar (DE), respectivamente.

Determinación del FNT- α por técnica de ELISA

Las muestras de sangre venosa para la determinación de los niveles plasmáticos de FNT- α se obtuvieron al comienzo del estudio.

Las muestras de sangre (5 ml) se recolectaron en tubos que contenían polibenceno (0,05%) y EDTA (10 mmol/L) para evitar la activación del complemento y del sistema de contacto de coagulación. Los tubos se centrifugaron inmediatamente durante diez minutos a 3000 rpm, y el plasma se almacenó en partes alícuotas a -70°C.

La medición de FNT- α se realizó utilizando un inmunoensayo enzimático con un kit ELISA para humanos (ENZO life sciences inc). El rango de detección fue de 7,81-500 pg/ml y la lectura se realizó a 450 nm. Los resultados se relacionaron con una curva de dosis-respuesta obtenida con FNT- α humana recombinante y expresada como FNT- α , valores normales de FNT- α correspondientes a <9.7 pg/ml.

RESULTADOS

Cuarenta y tres pacientes fueron diagnosticados con sepsis y 19 con choque séptico. El promedio de edad fue $53 \pm 19,47$ años y el de estancia en la UCI de $7 \pm 4,87$ días. Hubo un ligero predominio de hombres. La prevalencia de pacientes con puntuación de qSOFA > 2 fue de 34,9% y 42,1% con sepsis y choque séptico, respectivamente (tabla 1).

Tabla 1. Datos demográficos y niveles del TNF- α , en los pacientes en el momento de la admisión y a las 48 horas.

	Total (n=62)	Sepsis (n= 43)	Choque séptico (n=19)	P-value
Genero H/M (%)	37/25 (59,7/40,3)	26/17	11/8	0,849
Edad, media \pm SD	53.00 \pm 19.47 (16-91)	51.93 \pm 20.258	52.21 \pm 18.109	0,957
Días de estancia en UCI, Promedio \pmDS	7.00 \pm 4.87 (2-3)	7.00 \pm 3.804 (2-16)	10.0 \pm 6.706 (3-33)	0,234
qSOFA \geq 2 (%)	23 (37.1)	15 (34.9)	8 (42.1)	0,587
TNF ALFA pg/mL en el momento de la admisión [25th-75th percentiles]	117,50 (60-202)	86 (38,50- 2000)	200 (110- 210)	0,289
TNF ALFA 48h pg/mL [25th- 75th percentiles]	64 (60-210)	61,50 (60- 110)	230 (210- 250)	0,002

Fuente: Elaboración propia.

La infección en el pulmón se determinó en 27 (43,5%) pacientes, seguida de infección intra-abdominal postoperatoria en 18 (29%) pacientes.

Los microorganismos fueron identificados en 45 de los 62 pacientes sépticos (72,6%), siendo las bacterias Gram negativas (59,7%) las más prevalentes con *E. coli* (15,9%) y *Ps. aeruginosa* (11,3%) las más representativas.

Las enfermedades coexistentes más frecuentes fueron la hipertensión (61,9%), la obstrucción pulmonar crónica (29%), la DM tipo 2 (DM tipo 2) (25,8%) y la enfermedad cardiovascular (16,1%). Las disfunciones orgánicas reportadas son, la insuficiencia respiratoria (16,1%), la insuficiencia renal aguda (14,5%) y los procesos hematológicos (4,8%). La insuficiencia respiratoria representó una cifra significativa ($p= 0,022$). Un total de 52 (83,9% del total) pacientes sobrevivieron y 10 (16,1%) murieron (tabla No.2).

Tabla 2. Características de los pacientes con sepsis y choque séptico.

VARIABLES	TOTAL (n=62) n (%)	SEPSIS (n=43) n (%)	CHOQUE SEPTICO (n=19) n (%)	P-value
GÉNERO (%)				
Mujer	27 (40,5)	17 (39,5)	8 (42,1)	0,849
Hombre	35 (59,6)	26 (60,4)	11 (57,8)	
FOCO SÉPTICO (%)				
Pulmón	27 (43,5)	18 (41,8)	9 (47,3)	0,687
Tracto urinario	12 (19,3)	6 (13,9)	6 (31,5)	0,105
Cavidad Abdominal	18 (29,0)	13 (30,2)	5 (26,3)	0,754
Tejidos blandos	4 (6,4)	3 (6,9)	1 (5,2)	0,800
Foco desconocido	4 (6,4)	3 (6,9)	1 (5,2)	0,800
COMORBILIDADES (%)				
Hipertensión	26 (41,9)	17 (39,5)	9 (47,3)	0,564
Diabetes mellitus	16 (25,8)	12 (27,99)	4 (21,0)	0,570
Enfermedad cardiovascular	10 (16,1)	6 (13,9)	4 (21)	0,484
Cancer	4 (6,4)	2 (4,6)	2 (10,5)	0,385

Evaluación de los niveles plasmáticos del factor de necrosis tumoral- α (FNT- α) en pacientes con diagnóstico de sepsis bacteriana y choque séptico en un hospital de la ciudad de Cali

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	18 (29,0)	13 (30,2)	5 (26,3)	0,754
Enfermedad del hígado	9 (14, 5)	7 (16,2)	2 (10,5)	0,553
Enfermedad neurológica	5 (8,06)	2 (4,6)	3 (15,7)	0,138
Enfermedad renal crónica	5 (8,06)	4 (9,3)	1 (5,2)	0,590
DISFUNCIÓN ORGÁNICA (%)				
Falla renal	9 (14,5)	6 (13,9)	3 (15,7)	0,850
Falla respiratoria	10 (16,1)	10 (23,7)	0	0,022*
Procesos hematológicos	3 (4,8)	3 (6,9)	0	0,238
MICROBIOS (%)				
Bacterias Gram-positivas	8 (12,9)	6(13,9)	2 (10,5)	0,711
Bacterias Gram-negativas	37 (59,6)	26 (60,4)	11 (57,8)	0,849
Cultivo Negativo	17 (27,4)	11 (25,5)	6 (31, 5)	0,626
ESTANCIA %				
> 1 semana	38 (61,2)	25 (58,1)	13 (68,4)	0,444
< 1 semana	24 (38,7)	18 (41,9)	6 831,6)	
RESULTADO				
Sobrevivientes (%)	52 (82,5)	39 (90,6)	13 (68,4)	0,128
Fallecidos (%)	10 (16,1)	4 (9,4)	6 (31,5)	

* P < 0.05 estadísticamente significativo

Fuente: Elaboración propia.

Los niveles séricos de FNT- α para individuos sin diagnóstico de sepsis considerados como controles fue <120 pg/ml. El nivel

promedio del FNT- α en plasma fue de 117,5 [60-202] pg/ml, mientras que 48 horas después del ingreso del paciente a la UCI, el promedio disminuyó significativamente a 64 [60-210] pg/ml ($p=0,000$) (tabla 1). Al ingreso, los pacientes con sepsis y choque séptico tienen niveles plasmáticos más bajos de FNT- α que los controles, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ($P > 0,05$).

El comportamiento de los niveles plasmáticos del FNT- α con respecto a las variables del estudio se muestra en la tabla 3. Comparamos las concentraciones de FNT- α entre los pacientes con sepsis y choque séptico, y observamos que los niveles plasmáticos de FNT- α en los pacientes que desarrollaron choque séptico se mantuvieron significativamente altos desde su ingreso a la UCI hasta las 48 horas después del ingreso ($p=0,036$; $P=0,000$).

El nivel promedio del FNT- α de los pacientes que desarrollaron choque séptico se incrementó de 200 pg/ml a 230 pg/ml durante las primeras 48 horas; mientras que en los pacientes con sepsis, los niveles promedio de esta citocina fueron más bajos y disminuyeron de 86 pg/ml a 61,50 pg/ml. Los altos niveles de esta citocina se relacionan con un riesgo tres veces mayor de desarrollar choque séptico (OR: 3,314; IC95 min=1,055- max=10,406; $p=0,036$) y se incrementó a 23 veces cuando estos niveles permanecieron por encima de 200 pg/ml durante las primeras 48 horas del ingreso del paciente a la UCI (OR:23,33 IC95%, min5,458-max 99,748; $p \leq 0,001$).

En relación a otras variables de importancia se encontró que el 26,7% de los pacientes con ECV presentaron altos niveles plasmáticos del FNT- α en forma significativa, estos pacientes presentaron un mayor riesgo de tener altos niveles de la citocina

(OR 5,455; IC95% min= 1,054- max=28,239; p=0,029). Además, se encontró que en los pacientes donde la concentración de citocina se mantuvo elevada durante las primeras 48 horas y presentaban una alteración neurológica como comorbilidad (16,6%) se presentó una relación estadísticamente significativa entre el nivel de la citoquina y la comorbilidad (OR: 7,401; IC95% min=0,744 – 70,780 p=0,048).

En cuanto al género de los pacientes el que más presentó elevación del FNT- α a en las primeras 48 horas, fue el masculino con 17(24%) de los pacientes (OR: 0,458; IC95% min=0,154 – 1,356 p=0,155). La otra comorbilidad que más se relacionó con el nivel elevado de FNT- α a las 48 horas fue la DM tipo 2 con 3(12.5%), aunque la variable no fue estadísticamente significativa (OR: 0,275; IC95% min=0,069-1,095 p=0,057).

Tabla 3. Características de los pacientes con altos y bajos niveles plasmáticos del FNT- α

Características	Total n=62	FNT- α alta n=30 (%)	FNT- α Baja n=32 (%)	OR (IC95% min- max)	P-value
Género					
Femenino	25 (40,3)	14 (46,7)	11 (34,4)	1,679 (0,601-4,67)	0,324
Masculino	37 (59,7)	16 (53,3)	21 (65,6)		
Foco séptico					
Pulmón	27 (43,5)	14 (46,7)	13 (40,6)	1,297 (0,468-3,497)	0,632
Tracto urinario	12 (19,4)	7 (23,3)	5 (15,6)	1,643 (0,459-5,883)	0,043
Abdomen	18 (29)	7 (23,3)	11 (34,4)	0,581 (0,190-1,776)	0,338
Infecciones de tejidos blandos	4 (6,5)	1 (3,3)	3 (9,4)	0,333 (0,033-3,395)	0,333
Focos desconocidos	4 (6,5)	3 (10)	1 (3,1)	3,444 (0,338-35,093)	0,271
Comorbilidades					

Hipertensión	26 (41,9)	14 (46,7)	12 (37,5)	1,458 (0,520-4,017)	0,465
Diabetes mellitus	16 (25,8)	8 (26,7)	8 (25)	1,091 (0,350-3,404)	0,881
ECV	10 (16,1)	8 (26,7)	2 (6,3)	5,455 (1,054-28,239)	0,029*
Malignidad					
EPOC	18 (29)	9 (30)	9 (28,1)	1,095 (0,366-3,281)	0,871
Enfermedad hepática	9 (14,5)	3 (10)	6 (18,8)	0,481 (0,109-2,130)	0,328
EN	5 (8,1)	4 (13,3)	1 (3,1)	4,769 (0,501-45,360)	0,140
Enfermedad renal	5 (8,1)	3 (10)	2 (6,3)	1,667 (0,259-10,741)	0,588
	Disfunción orgánica				
Falla renal aguda	9 (14,5)	5 (16,7)	4 (12,5)	1,400 (0,338-5,798)	0,642
Insuficiencia respiratoria	10 (16,1)	6 (20)	4 (12,5)	1,750 (0,441-6,940)	0,422
Procesos hematológicos	3 (4,8)	1 (3,3)	2 (6,3)	0,517 (0,044-6,019)	0,593
	Agente etiológico				
Bacterias Gram-positivas	8 (12,9)	5 (16,7)	3 (9,4)	1,933 (0,419-8,911)	0,392
Bacterias Gram-negativas	37 (59,7)	15 (50)	22 (68,8)	0,455 (0,161-1,279)	0,133
	Evolución				
Sepsis	43 (69,4)	17 (56,7)	26 (81,3)	3,314 (1,055-10,406)	0,036**
Choque séptico	19 (30,6)	13 (43,3)	6 (18,7)		
Sobrevivientes	52 (83,9)	23 (76,6)	29 (90,6)	0,340 (0,079-1,462)	0,135
Fallecidos	10 (16,1)	7 (23,3)	3 (9,4)		
	Estancia hospitalaria				
≥ 7 días	38 (61,3)	21 (70)	17 (53,1)	2,059 (0,724-5,853)	0,173
< 7 días	24 (38,7)	9 (30)	15 (46,9)		

* P < 0.05 estadísticamente significativo; **FNT- α 48hrs-OR:23,33
IC95% (5,458-99,748; P= 0,000)

EPOC: Enfermedad Obstructiva Crónica; ECV: Enfermedad cardiovascular; EN: Enfermedad Neurológica.

Aunque no se encontró asociación estadísticamente significativa entre los niveles plasmáticos de la citocina con la sobrevivida del paciente y el tiempo de estancia hospitalaria, se observó que los pacientes que fallecieron presentaron un promedio más alto en los niveles plasmáticos del FNT- α (175 pg/mL) al momento de su ingreso a la UCI que los que sobrevivieron (115 pg/ml) a la enfermedad como se observa en la figura No.1. Los niveles se mantuvieron altos durante las primeras 48 horas de su ingreso a la UCI en los pacientes que fallecieron (165 pg/ml), mientras que disminuyó notablemente en los que sobrevivieron (63 pg/ml).

El nivel promedio del FNT- α al momento del ingreso fue ligeramente más alto en los pacientes que permanecieron más de una semana (120 pg/ml) comparado con los que estuvieron menos de una semana (110 pg/ml) en la UCI, como se observa en la figura No.3. Los niveles plasmáticos continuaron altos en los pacientes que permanecieron más de una semana en la UCI (116 pg/ml) y disminuyó a 60 pg/mL en aquellos pacientes cuya permanencia fue menor una semana.

DISCUSIÓN

Los estudios epidemiológicos demuestran que la incidencia de la sepsis se ha incrementado de forma dramática en las últimas décadas, atribuida a la combinación de múltiples factores, como la edad avanzada de los pacientes, el aumento en número y complejidad de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, el mayor uso de drogas inmunosupresoras y el creciente número de

infecciones por bacterias multirresistentes, especialmente relacionados al ambiente hospitalario (11). Sin embargo, se evidenció una edad promedio inferior a los datos epidemiológicos con 53 años, que corresponde a población adulta, por lo que este factor no sería una de las principales causas de sepsis.

Algunos grupos han encontrado un mayor riesgo de padecer sepsis en los hombres, como Cheng et al (64,8% de los pacientes eran varones, $p \leq 0,001$) (12) y Peelen et al, (57,5% varones) (13).

En concordancia a los datos de esta investigación, la prevalencia de hombres fue de 59,7%.

Las comorbilidades se encuentran entre el factor principal de la evolución y comportamiento de la sepsis en cada individuo. Las enfermedades crónicas o inmunosupresoras se encuentran entre las comorbilidades de mayor prevalencia; Hantrakun et al, realizaron un estudio de cohortes donde se relacionan las comorbilidades más prevalentes en sepsis evidenciando que en primer lugar se encuentra la hipertensión arterial (24%) ($p \leq 0,001$), seguida con DM tipo 2 (20%) ($p = 0,002$), enfermedad renal crónica (11%) ($p \leq 0,001$); falla cardiaca (3%), EPOC (3%) ($p = 0,09$), malignidad (2%) ($p = 0,030$); datos que son acordes con los resultados arrojados en esta investigación, donde se ve, que la población (41.9%) de los pacientes tenía hipertensión arterial, seguido por DM tipo 2 (25.8%), EPOC (29%), y algún tipo de cáncer (6,4%) (14).

Condiciones que básicamente debilitan al sistema inmune dejándolo más susceptible a la infección y a complicaciones. Aunque la prevalencia en la actual investigación no fue significativa, lo que evidencia es que los pacientes con enfermedades crónicas tienen mayor riesgo de adquirir sepsis comparado con los pacientes sin comorbilidades (10,15).

Un aspecto en la fisiopatología de la sepsis es la respuesta inflamatoria sistémica que desencadena en una disfunción orgánica cuando no se logra un equilibrio entre los mecanismos proinflamatorios y antiinflamatorios (16).

En este estudio el 23,2% de los pacientes con sepsis desarrolló falla ventilatoria en forma significativa ($p=0,022$). La causa de esta condición patológica se debe a que, durante la sepsis, las alteraciones del transporte de oxígeno por anomalías de la autorregulación están relacionadas con la respuesta orgánica a la sepsis. El empeoramiento séptico, que disminuye la extracción de oxígeno e impide al organismo utilizarlo, aumenta la saturación venosa de ese elemento y reduce su diferencia arteriovenosa, con el consiguiente incremento del gasto cardíaco y la progresiva evolución hacia la insuficiencia respiratoria aguda, la producción de una grave acidosis con fallos orgánicos y finalmente la muerte. El organismo tiene una respuesta temprana y otra tardía a la sepsis, la primera de las cuales es una consecuencia vital de adaptación, constituida por un estado hiperdinámico donde se incrementa el consumo de oxígeno y existe una capacidad normal para extraerlo de las células, así como también para utilizarlo (10, 16, 22).

En este estudio, el foco séptico más prevalente fue el pulmonar (43,5%), seguido de la cavidad abdominal (29%) y el tracto urinario (19,3%). Los reportes epidemiológicos sitúan al principal sitio de infección como el pulmonar, que tiene una incidencia de 15,6 a 69% (11, 17, 18). Sin embargo, una excepción la conforman los pacientes geriátricos, en quienes el riesgo de infección de vías urinarias por bacterias Gram negativas es mayor (OR 2.5; $p\leq 0.001$) (19).

La determinación del agente causal de la infección que da lugar a la sepsis es de suma importancia debido a que el tratamiento dirigido con antibióticos comienza por lo común antes de que se efectúe el diagnóstico apropiado. Diversos autores han informado de tasas de aislamiento del agente infeccioso entre poblaciones con sepsis que van desde 40% a 71,7% (20). En los resultados del actual estudio, se encontró que la tasa de aislamiento fue ligeramente más alta a este rango (72,6%), indicando una mayor efectividad en detectar al microorganismo causante.

La prevalencia de los agentes infecciosos causales varía según los diversos países y regiones, las instituciones y a lo largo del tiempo, dificultando así la comparación entre los distintos estudios. En el presente estudio, se detectó un predominio de bacterias Gram negativas con un 72,6% de prevalencia, siendo *E. coli* (15,9%) y *Ps. aeruginosa* (11,3%) los patógenos más comunes. Aunque la literatura señala que este comportamiento se observaba en el pasado, donde las bacterias Gram negativas eran el agente de mayor prevalencia que se aislaba en pacientes con sepsis. Pero, debido al desarrollo de nuevos antibióticos con acción en contra de éstas y la creciente población de cepas Gram positivas altamente resistentes, el número de infecciones causadas por estas últimas se ha incrementado, año con año, a partir del decenio de 1970, y hoy día la incidencia de ambos tipos de bacterias es similar. Surgen cerca de 200 000 casos de sepsis causada por Gram positivos al año, comparado con alrededor de 150 000 casos de sepsis por Gram negativos (19, 20).

Durante la progresión, la sepsis está demarcada por una serie de mecanismos modulados por citocinas proinflamatorias, entre las que se destaca el TNF- α . Esta molécula es necesaria para que la defensa contra la infección se inicie de manera eficaz (15; 21).

Sin embargo, el exceso de producción de esta citocina en una primera fase de la sepsis se ha correlacionado con el desarrollo de fracaso multiorgánico y con un incremento de la mortalidad (5, 6).

El nivel promedio del FNT- α de los pacientes que desarrollaron choque séptico se incrementó de 200 pg/ml a 230 pg/ml durante las primeras 48 horas y los altos niveles de esta citocina al momento del ingreso del paciente a UCI se relacionan con un riesgo tres veces mayor de desarrollar choque séptico (OR: 3,314; IC95 min=1,055- max=10,406; p=0.036), el cual se incrementa a 23 veces cuando estos niveles permanecieron por encima de 200 pg/ml durante las primeras 48 horas del ingreso del paciente a la UCI (OR:23,33 IC95%, min5,458-max 99,748; P \leq 0,001); en concordancia con previos estudios donde establecen el papel del TNF- α en la patogénesis de la sepsis grave (7).

Fue evidente la relación de comorbilidades como la ECV y la enfermedad neurológica con los altos niveles plasmáticos del FNT- α , la presencia de estas dos comorbilidades, incrementa en más de cinco (OR 5,455; IC95% min= 1,054- max=28,239; P=0,029) y siete veces (OR: 7,401; IC95% min=0,744 – 70,780 P=0,048), respectivamente la posibilidad de que la concentración de esta citocina se mantenga elevada durante las primeras 48 horas del ingreso del paciente a la UCI y con ello las alteraciones patológicas observadas en la sepsis (3, 4,).

Se ha demostrado la asociación del FNT- α con la disfunción del miocito cardiaco; lo que explicaría la depresión miocárdica temprana observada en algunos pacientes con sepsis. Es un potente inductor de la sintasa del óxido nítrico inducible (iNOS), la cual representa quizás uno de los mecanismos directos de la depresión miocárdica (5,6).

En el presente estudio se observa una tendencia a incrementar los niveles plasmáticos de FNT- α en los pacientes que fallecieron; estos presentaron un promedio más alto en los niveles plasmáticos del FNT- α (175 pg/ml) al momento de su ingreso a la UCI que los que sobrevivieron (115 pg/ml) a la enfermedad (39). Aunque no fue una variable estadísticamente significativa, se relaciona con lo que plantea Dajana et al, en su estudio del rol de la familia de FNT- α en sepsis; que concluye que los niveles de FNT- α tienen relación con la severidad y peor pronóstico en pacientes con sepsis. (7).

CONCLUSIÓN

Los resultados obtenidos en relación del nivel promedio del FNT- α en el plasma al momento del ingreso del paciente a la UCI, fue ligeramente más alto en los pacientes que permanecieron más de una semana (120 pg/ml) comparado con los que estuvieron menos de una semana (110 pg/ml) en la UCI; sin embargo esta diferencia se hace más notoria después de 48 horas del ingreso del paciente a la UCI, los niveles plasmáticos continuaron altos en los pacientes que permanecieron más de una semana en la UCI (116 pg/ml) y disminuyó a 60 pg/ml en aquellos pacientes cuya permanencia fue menor a una semana, lo que evidencia que la permanencia de más tiempo en la UCI estaría relacionada con la estabilización de las respuesta inflamatoria del paciente; la disminución de citocinas proinflamatorias como el FNT- α durante las primeras 48 horas permite una recuperación más rápida del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jaramillo-Bustamante JC, Marín-Agudelo A, Fernández-Laverde M, Baren˜o-Silva J. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: first Colombian multicenter study. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(5):501–8
2. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care* 2010, 14:R15 <http://ccforum.com/content/14/1/R15>
3. Lixin Lie, “New Biomarkers For Sepsis”, *Revista Medica Intech, China*, 2012.
4. Limongi D, D’Agostini C, Ciotti M. “New Sepsis Biomarkers”. *Revista Asian Pacific de biomedicina tropical Hainan china*. 2016; 6.
5. Kumar Rakesh, Chaudhari Dinesh, Kumar Ritesh. “Biomarkers of sepsis: recent advancements”. *Revista Medicina Apollo India*, 2015;12.
6. Garcia Obregon S, Azkargota M, Seijas Iratxe, Pilar Orive J, Borrego F, Elortza Felix, DM, Astigarraga I. “Identification of a panel of serum protein markers in early stage of sepsis and its validation in a cohort of patients” *Revista de microbiología, Inmunología e infección Taiwan*, 2017. vol. 51.
7. Dajana F. Lendak, Dunja M, Aleksandra S. Novakov. Igor M. Mitic. The role of TNF-alpha superfamily members in immunopathogenesis of sepsis. *Citokines*. 2018; 111.
8. Prado Diaz A, Castillo A, Rojas DM, Chavez Vivas M. “Marcadores moleculares en el diagnóstico y pronóstico de sepsis, sepsis grave y choque séptico”. *Revista de Facultad de Medicina, Bogotá DC. Colombia*, 2017. Vol. 65.
9. Ying Gou, Hongxia Yang, Wei Gao, Tao Li. “Combination of biomarkers in predicting 28-day mortality for septic patients”. *Revista del colegio de médicos y cirujanos de pakistan*, 2018.

10. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: Hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med.* 2006;34:1297-310. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000215112.84523.F0>
11. Quenot JP, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navelou JC, et al. The epidemiology of septic choque in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care.* 2013;17(2):R65. <http://doi.org/bwk2>
12. Cheng AC, Limmathurotsakul D, Chierakul W, Getchararat N, Wuthiekanun V, Stephens DP, et al. A randomized controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of severe sepsis due to melioidosis in Thailand. *Clin Infect Dis.* 2007; 45:308-14. <http://dx.doi.org/10.1086/519261>
13. Peelen L, Keizer NF, Peek N, Sheffer GJ, Van der Voort PHJ. The influence of volume and intensive care unit admitted with sever sepsis a restrospective multicentre cohort study. *Crit Care.*2007;11:R40.
14. Hantrakun V. Clinical epidemiology and outcomes of community acquired infection and sepsis among hospitalized patients in a resource limited setting in Northeast Thailand: A prospective observational study (Ubon-sepsis); *Plos One*; 2018; 13(9).
15. Horvath Z, Kustan P, Mühl D, Ludany A. "Antagonistic Sepsis Markers: Serum gelsolin and actin/gelsolin ratio-*Revista de Bioquímica Clínica* Canada, 2017. Vol. 50.
16. Gotts JE, Matthay MA Fuente: *BMJ* 2016; 353: i1585 Sepsis: pathophysiology and clinical management.
17. Pertuz-Meza Y, Pérez-Quintero C, Pabón-Varela Y. Aspectos epidemiológicos de la sepsis, en unidades de cuidados

- intensivos Santa Marta, Colombia. Duazary. 2016 julio; 13 (2): 126 – 132.
18. Johnson A, Aboab J, Raffa J, Pollard, T. “A Comparative Analysis of Sepsis Identification Methods in an Electronic Database”, Revista Medica Critical Care vol. 46, Boston, USA, 2018
 19. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012;10(6): 701-706.
 20. Cartwright M. A broad-spectrum infection diagnostic that detects pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) in whole blood. EBioMedicine. 2016 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396416302584>
 21. Sánchez R, J. Monserrat Sanz, A. Prieto Martín, E. Reyes Martín, M. Álvarez de Monsoto Y M. Sánchez García, Balance entre citocinas pro y antiinflamatorias en estados sépticos, Med Intensiva, 29(3):151-8, Madrid, España 2010
 22. Alberto J. Alteraciones de la ventilacion en la sepsis severa; medisan;2011; 5(1):58-61.