



## CARTAS AL DIRECTOR

### Factores que influyen en la concentración de interleucina-6 en el paciente crítico

#### Factors influencing interleukin-6 concentration in the critical patient

Sr. Director:

He leído con interés el artículo publicado en *MEDICINA INTENSIVA* por Miguel-Bayarri et al. sobre el papel que los biomarcadores representan en el pronóstico de la sepsis grave<sup>1</sup>. Varios estudios han relacionado la interleucina-6 (IL-6) con el desarrollo de la sepsis, asociándose sus niveles plasmáticos elevados a un peor pronóstico y a una mayor mortalidad. La afirmación de que la IL-6, sobre todo al tercer día de ingreso, es un buen predictor de la mortalidad en la sepsis es conveniente matizarla con prudencia con base en los factores que pueden haber influido en sus resultados. La IL-6 es una citoquina pleiotrópica que frecuentemente se produce a nivel local y es liberada a la circulación en respuesta a una agresión, participando activamente y de forma sinérgica con otras citoquinas, como el factor de necrosis tumoral, estimulando la producción de reactantes de fase aguda. Las citoquinas están implicadas en la patogenia de numerosas enfermedades en el enfermo crítico. En la sepsis se encuentra elevada al igual que la producción de la IL-1 $\beta$  y el TNF $\alpha$  y los niveles altos de estas citoquinas tienen importantes implicaciones pronósticas, asociándose con mayor mortalidad y peor pronóstico.

La estrategia ventilatoria o modo de ventilación mecánica aplicado, el tratamiento con esteroides, la instauración de terapias de reemplazo renal, el desarrollo del síndrome de distrés respiratorio, el estado inmunológico previo al ingreso e incluso los diferentes focos de la infección o el antecedente de intervención quirúrgica pueden influir en la producción de citoquinas sistémicas y, por tanto, han de tenerse en cuenta en los estudios clínicos sobre citoquinas en el enfermo crítico.

A pesar de que Miguel-Bayarri et al. comparan 2 grupos en función de su evolución a fracaso multiórgano desconocemos cuántos desarrollaron el síndrome de distrés respiratorio, complicación en la que se ha documentado una elevación de la IL-6 mayor que en otras enfermedades<sup>2</sup>.

Por otro lado, se ha comunicado que la ventilación mecánica influye sobre la liberación de marcadores proinflamatorios de forma que una estrategia ventilatoria protectora se ha relacionado con una disminución de los niveles de citoquinas proinflamatorias sistémicas<sup>3</sup>.

Desconocemos el porcentaje de enfermos sépticos en los que se utilizaron corticoides, tratamiento que pudo haber influido en la liberación de mediadores proinflamatorios como documentan Seam et al. en una reciente publicación<sup>4</sup>. La necesidad de terapias de reemplazo renal suele ser un tratamiento habitual en el paciente séptico que desarrolla fracaso renal. La hemofiltración venovenosa continua ha demostrado ser un tratamiento que influye en la concentración de citoquinas sistémicas<sup>5</sup>.

Parece relevante especificar si en el análisis de este grupo de enfermos sépticos fueron excluidos los pacientes con síndrome de distrés respiratorio, tratamiento con corticoides o hemofiltración venovenosa continua, si la estrategia ventilatoria fue homogénea con base en un protocolo de ventilación mecánica y conocer si se incluyeron pacientes inmunodeprimidos.

### Bibliografía

1. Miguel-Bayarri V, Casanoves-Laparra EB, Pallás-Beneyto L, Sancho-Chinesta S, Martín-Orsorio LF, Tormo-Calandín C, et al. Valor pronóstico de los biomarcadores procalcitonina, interleucina-6 y proteína C reactiva en la sepsis grave. *Med Intensiva*. 2012;36:556-62.
2. Meduri GU, Kohler G, Headley S, Tolley E, Stentz F, Postlethwaite A. Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS. Persistent elevation over time predicts poor outcome. *Chest*. 1995;108:1303-14.
3. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, de Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282:54-61.
4. Seam N, Meduri GU, Wang H, Nylén ES, Sun J, Schultz MJ, et al. Effects of methylprednisolone infusion on markers of inflammation, coagulation, and angiogenesis in early

Véase contenido relacionado en DOI:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2012.01.014>

acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2012;40:495-501.

5. Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Arias-Verdú D, Granados MM, Domínguez JM, Navarrete R, et al. A comparison of the effect of convection against diffusion in hemodynamics and cytokines clearance in an experimental model of septic shock. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73:855-60.

A. Estella

*Servicio de Medicina Intensiva, Hospital SAS de Jerez, Jerez de la Frontera, Cádiz, España*  
*Correo electrónico: litoestella@hotmail.com*

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2012.11.006>

## Consideraciones en relación con el valor pronóstico de la procalcitonina en la sepsis grave y el shock séptico

### Prognostic value of procalcitonin in severe sepsis and septic shock

*Sr. Director:*

Hemos leído con gran interés los manuscritos de Miguel-Bayarri et al.<sup>1</sup> y de Ruiz-Rodríguez et al.<sup>2</sup> recientemente publicados en *MEDICINA INTENSIVA*. Apreciamos y valoramos ambos estudios que ponen de manifiesto, en mayor o menor medida, la utilidad de los biomarcadores en los pacientes con infección grave (bacteriemia y sepsis grave o shock séptico) tanto en una determinación inicial única como al valorar el aclaramiento o el incremento proporcional en la línea de múltiples publicaciones en los últimos 2 años<sup>3-5</sup>. En el estudio de Ruiz-Rodríguez et al.<sup>2</sup> se concluye que la persistencia de concentraciones elevadas de procalcitonina (PCT) se asocia a una mayor mortalidad, de forma que encontraron diferencias entre supervivientes y no supervivientes respecto al aclaramiento de la PCT a las 24 h (73,9 vs. 22,7%,  $p < 0,05$ ), a las 48 h (81,6 vs. -7,29%,  $p < 0,05$ ) y a las 72 h (91,9 vs. -109,21%,  $p = 0,05$ ), lo que refuerza los resultados de Suberviola et al.<sup>5</sup> donde se demuestra que un aclaramiento del 70% de la PCT a las 72 h se corresponde con una menor mortalidad ( $p < 0,05$ ) en los pacientes con sepsis grave y shock séptico. Por el contrario, nos llama la atención que en el trabajo de Miguel-Bayarri et al. sí se obtuvieran diferencias significativas al comparar los niveles al ingreso y a las 72 h de la IL-6 y del lactato (con mediciones cuantitativas) entre los supervivientes y los no supervivientes ( $p < 0,001$  para ambos) pero no para la PCT (8,1 ng/ml vs. 7 ng/ml a las 72 h,  $p = 0,68$ ). Pensamos que quizás el factor determinante más importante para no haber obtenido diferencias significativas (además del tamaño muestral) se origina en la técnica de determinación de la PCT que según explican los autores es semicuantitativa y por la tecnología TRACE empleada solo ofrece sensibilidad de 0,5 ng/ml y depende de una validación en intervalos, proporcionando resultados de los valores de  $< 0,5$  ng/ml (determinación denominada «normal»), de 0,5-2 ng/ml, de 2-10 ng/ml y valores  $> 10$  ng/ml. La determinación cuantitativa de la PCT tiene una sensibilidad de 0,02 ng/ml y los estudios realizados con esta técnica generalmente nos muestran puntos de corte menores y mucho más ajustados para pronosticar la mortalidad, la progresión a sepsis grave o shock séptico o la bacteriemia<sup>3</sup> que con la determinación semicuantitativa. Por lo tanto, y como se

refleja en una revisión pendiente de ser publicada<sup>6</sup>, no resultan comparables estudios o determinaciones de la PCT con distintas técnicas (cuantitativas y semicuantitativas), por lo que la ausencia del valor pronóstico de la PCT al comparar las determinaciones al ingreso y al tercer día en el estudio de Miguel-Bayarri et al.<sup>1</sup> no pueden originar conclusiones definitivas en nuestra opinión ni los resultados ser comparados, sin asumir este sesgo, con otros estudios relacionados con la PCT<sup>2,5</sup> o con otros biomarcadores que utilizan técnicas cuantitativas como la IL-6 o el lactato en su propio estudio. En nuestro centro analizamos retrospectivamente las historias clínicas de 52 pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias con sepsis grave y shock séptico (según criterios de la Conferencia de Consenso SCCM/ESIMC/ACCP/ATS/SIS de 2001) en los que se obtuvieron determinaciones de la PCT cuantitativas al ingreso al hospital y a las 72 h durante el año 2010 y que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o en planta. Los pacientes tenían una edad media de  $62,7 \pm 18,4$  con un APACHE II de  $16 \pm 5,5$  a su ingreso. Utilizamos el paquete SPSS 11 v para Windows (el contraste de proporciones se realizó con la prueba de la Chi-cuadrado y cuando se requirió el test exacto de Fisher, en el caso de variables continuas el test de la t de Student o de la U de Mann-Whitney, considerando significativa una  $p < 0,05$ ). Entre los 38 pacientes supervivientes y los 14 fallecidos se encontraron diferencias significativas en el aclaramiento de la PCT (86 vs. -12%,  $p < 0,05$ ) respecto a la mortalidad y también se encontró una relación significativa como predictor de ingreso en la UCI cuando se produjo un incremento de la PCT (98% en los que requirieron ingreso en la UCI en la evolución vs. 12% en los que no,  $p < 0,05$ ). En función de estos resultados y de los obtenidos por Rodríguez et al.<sup>2</sup> y Suberviola et al.<sup>5</sup> con técnicas cuantitativas pensamos que el aclaramiento de la PCT tiene un valor pronóstico y una utilidad estimable en los pacientes con sepsis grave y shock séptico.

### Bibliografía

- Miguel-Bayarri V, Casanoves-Laparra EB, Pallás-Beneyto L, Sancho-Chinesta S, Martín-Osorio LF, Tormo-Calandrin C, et al. Valor pronóstico de los biomarcadores procalcitonina, interleukina-6 y proteína C reactiva en la sepsis grave. *Med Intensiva.* 2012;36:556-62.
- Ruiz-Rodríguez JC, Caballero J, Ruiz-Sanmartin A, Tibas VJ, Pérez M, Bóveda JL, et al. Usefulness of procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in septic shock. A prospective pilot study. *Med Intensiva.* 2012;36:475-80.
- Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol JM, Domínguez J, Giménez M, et al. Biomarcadores para la predicción en urgencias de infección bacteriana, bacteriemia y gravedad. *Emergencias.* 2012;24:348-56.