

**UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**

**Síndrome confesional agudo: su relación con la reacción  
de fase aguda y con las citocinas proinflamatorias**

**Autor: Ros Vilamajó, Rosa**

**Directores: Francisco Santolaria Fernández  
y Melchor Rodríguez Gaspar**

**Departamento de Medicina Interna**

PROF. DR. DON FRANCISCO SANTOLARIA FERNÁNDEZ,  
CATEDRÁTICO DE PATOLOGÍA GENERAL DE LA UNIVERSIDAD DE  
LA LAGUNA Y JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL  
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS.

CERTIFICO:

Que Doña ROSA ROS VILAMAJÓ, licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a la TESIS DOCTORAL:

“SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDO: SU RELACIÓN CON LA REACCIÓN DE FASE AGUDA Y CON LAS CITOCINAS PROINFLAMATORIAS”.

Revisado el presente trabajo, estimo que corresponde fielmente a los resultados obtenidos y quedo conforme con su presentación para ser juzgado por el tribunal que sea designado para su lectura.

Y para que así conste y surta a los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente certificado en La Laguna, a trece de junio de dos mil dos.

Prof. Dr. F. Santolaria Fernández

DR. DON MELCHOR RODRÍGUEZ GASPAR, MÉDICO ADJUNTO DEL  
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO  
DE CANARIAS.

CERTIFICO:

Que Doña ROSA ROS VILAMAJÓ, licenciada en Medicina y Cirugía,  
ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente  
a la TESIS DOCTORAL:

“SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDO: SU RELACIÓN CON LA  
REACCIÓN DE FASE AGUDA Y CON LAS CITOCINAS  
PROINFLAMATORIAS”.

Revisado el presente trabajo, estimo que corresponde fielmente a los  
resultados obtenidos y quedo conforme con su presentación para ser  
juzgado por el tribunal que sea designado para su lectura.

Y para que así conste y surta a los efectos portunos, en cumplimiento de  
las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente certificado en La  
Laguna, a trece de junio de dos mil dos.

Dr. M. Rodríguez Gaspar

## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que han hecho posible este trabajo, sin su ayuda no lo hubiera podido realizar.

Al Dr. Francisco Santolaria Fernández, Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Canarias, por su ayuda y confianza en mí. Ha sido un placer trabajar con y para él.

Al Dr. Melchor Rodríguez Gaspar, Adjunto del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Canarias, por su colaboración, su constancia y su amistad.

Al Dr. Antonio Martínez Riera, Adjunto del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario, por sus enseñanzas, y su interés en mi persona.

Al servicio del Laboratorio Central por su ayuda para el estudio de las citocinas y al Dr. Antonio Milena y la Dra. M<sup>a</sup> José de la Vega por su colaboración desinteresada.

Gracias a mis hermanos por quererme tal como soy, por sus consejos, su apoyo, su ejemplo, su amistad y su amor.

A los compañeros del “Archivo de historias” y al servicio de enfermería del Hospital Universitario de Canarias, y a los que no menciono pero que tengo presentes, por su ayuda en la recogida de información para éste trabajo.

A mis compañeros del Servicio de Medicina Interna, a mis amigos, y a todos aquellos que saben que su opinión me importa, por su apoyo y su paciencia en todos estos años, realmente me siento “en casa” entre ellos, a pesar de que los míos están un poco lejos.

A MIS PADRES, QUE ME HAN  
ENSEÑADO MUCHAS DE LAS  
MEJORES COSAS DE ÉSTA VIDA.

## ABREVIATURAS

**AA:** Amiloide A.  
**ACV:** Accidente cerebral vascular.  
**ACVisq, ACVISQ:** Accidente cerebrovascular de origen isquémico.  
**ALB:** Albúmina.  
**ALFA1:** Alfa 1 antitripsina.  
**ALUCIN:** Alucinaciones.  
**DIAB:** Diabetes Mellitus.  
**EV:** Enfermedad vascular (ACV o cardiopatía).  
**FAR:** Fármacos.  
**FNGNO:** Fibrinógeno.  
**FRCAR:** Frecuencia cardíaca.  
**FRESP:** Frecuencia respiratoria.  
**HTA:** Hipertensión arterial.  
**INFSEPS:** Infección y sepsis.  
**IL-6:** Interleucina 6.  
**IL10:** Interleucina 10.  
**IL1-ra:** Receptor de la interleucina 1.  
**LEUCOS:** Leucocitos.  
**NEUTR:** Neutrófilos.  
**PCR:** Proteína C reactiva.  
**PCR-FPIA:** Proteína C reactiva por inmunofluorescencia polarizada.  
**PCR-SC:** Proteína C reactiva por aglutinación (semicuantitativa).  
**PENSAM:** Pensamiento desorganizado.  
**Plt:** Plaquetas.  
**PREALB:** Prealbúmina.  
**SAA:** Síndrome de abstinencia alcohólica.  
**SCA:** Síndrome confusional agudo.  
**sIL-2R:** Receptor soluble de la interleucina 2.  
**sTNFR2:** Receptor soluble tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa.  
**SIRS:** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.  
**SIRSL:** Criterio de “leucocitosis” del SIRS.  
**SIRSNUM3:** Presencia de tres o más criterios de SIRS.  
**SIRSFC:** Criterio de “frecuencia cardíaca” del SIRS.  
**SIRSFR:** Criterio de “frecuencia respiratoria” del SIRS.  
**SIRST:** Criterio de “temperatura” del SIRS.  
**TAD:** Tensión arterial diastólica.  
**TAS:** Tensión arterial sistólica.  
**TEMP:** Temperatura.  
**TNF, TNF $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral alfa.  
**TRANSF:** Transferrina.

# ÍNDICE

	Páginas
<b>I. Introducción:</b> .....	<b>1</b>
1. Síndrome confusional agudo.....	2
A. Definición.....	3
B. Clínica.....	6
C. Patogenia:.....	9
a. <i>Mecanismos corticales y subcorticales</i> .....	10
b. <i>Neurotransmisores y mecanismos humorales</i> .....	10
c. <i>Citocinas</i> .....	11
D. Factores de riesgo y precipitantes.....	12
E. Epidemiología.....	13
F. Evolución.....	15
2. SIRS. Infección. Bacteriemia. Sepsis. Sepsis grave. Shock séptico. MODS.....	16
A) Clínica.....	19
B) Fisiopatología.....	22
C) Mediadores de la sepsis.....	24
a. <i>Mediadores celulares</i> .....	26
b. <i>Mediadores humorales o solubles</i> .....	27
<i>Citocinas: TNF; IL-1; IL-6; IL-2; IL-3 e IL-5; IL-4; IL-7; IL-8; IL-10;</i>	
<i>IL-12; IL-13; IL-15</i> .....	27
<i>Interferones</i> .....	39
<i>Metabolitos del Ácido Araquidónico</i> .....	40
<i>Óxido Nítrico</i> .....	41
<i>Integrinas y moléculas de adhesión</i> .....	41
D) Factores pronósticos.....	42
I. Sistemas de evaluación clínica (scores).....	42
II. Valor pronóstico de la alteración de la conciencia.....	43
III. Reactantes de fase aguda (proteínas):.....	45
a. <i>Proteínas de fase aguda</i> .....	45
b. <i>Citocinas</i> .....	47
3. Objetivos.....	54
<b>II. Material y Métodos</b> .....	<b>56</b>
<b>III. Resultados:</b> .....	<b>63</b>
I. DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES.....	63
II. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL SCA: .....	65
1. Edad y sexo.....	65
2. Consumo de alcohol.....	67
3. Sepsis, ACV, Cardiopatía y diabetes.....	68
III. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDO SEGÚN ETIOLOGÍA:.....	71
1. SCA asociado a infección y sepsis.....	71
2. SCA asociado a abstinencia alcohólica.....	72
3. SCA asociado a enfermedad cardiovascular.....	79
IV. ESTUDIO DE LAS CITOCINAS Y DE LA PCR:.....	84
1. Edad y citocinas, PCR.....	85
2. Citocinas y PCR: diferencias entre casos y controles.....	87
3. Relación entre citocinas y PCR en los pacientes infectados.....	90

4. Relación entre citocinas, PCR y otros reactantes de fase aguda.....	92
5. Relación entre citocinas, PCR y la alteración de la función de órganos.....	93
5.1. Mala perfusión y citocinas, PCR.....	94
5.2. Fosfato y citocinas, PCR.....	95
6. Relación entre citocinas, PCR y factores inductores del SCA:.....	98
6.1. Infección.....	99
6.2. SIRS.....	101
6.3. Número de criterios de SIRS.....	103
a) Número de criterios de SIRS e infección.....	108
b) Número de criterios de SIRS y consumo de alcohol.....	109
6.4. Sepsis.....	110
6.5. Secuencia: (1) control, (2) no infección, (3) infección y (4) sepsis.....	113
6.6. SAA:.....	118
a) Correlación entre citocinas, PCR y función hepática.....	121
6.7. Psicofármacos.....	122
6.8. Cardiopatía.....	124
6.9. ACV isquémico.....	126
6.10. HTA.....	129
6.11. Diabetes.....	130
7. Estudio de la PCR. Comparación de dos técnicas:.....	133
V. Diagnóstico de sepsis.....	143
VI. Supervivencia.....	149
1. Mortalidad durante el ingreso.....	149
2. Mortalidad a corto y medio plazo:.....	159
2.1. Análisis de Kaplan-Meier.....	159
2.2. Análisis de Cox.....	162
<b>IV. Discusión.....</b>	<b>164</b>
<b>V. Conclusiones.....</b>	<b>177</b>
<b>VI. Bibliografía.....</b>	<b>179</b>



# **I. INTRODUCCIÓN**

## 1. Síndrome confusional agudo

- A. Definición
- B. Clínica
- C. Patogenia:
  - a. *Mecanismos corticales y subcorticales*
  - b. *Neurotransmisores y mecanismos humorales*
  - c. *Citocinas*
- D. Factores de riesgo y precipitantes
- E. Epidemiología
- F. Evolución

## 2. SIRS. Infección. Bacteriemia. Sepsis. Sepsis grave. Shock séptico. MODS

- A) Clínica
- B) Fisiopatología
- C) Mediadores de la sepsis
  - a. *Mediadores celulares*
  - b. *Mediadores humorales o solubles.*
    - Citocinas: TNF; IL-1; IL-6; IL-2; IL-3 e IL-5; IL-4; IL-7; IL-8; IL-10; IL-12; IL-13; IL-15*
    - Interferones*
    - Metabolitos del Ácido Araquidónico*
    - Óxido Nítrico*
    - Integrinas y moléculas de adhesión*
- D) Factores pronósticos
  - I. Sistemas de evaluación clínica (scores)
  - II. Valor pronóstico de la alteración de la conciencia
  - III. Reactantes de fase aguda (proteínas):
    - a. *Proteínas de fase aguda*
    - b. *Citocinas*

## 3. Objetivos.

Es proverbial la confusión terminológica que caracteriza a la semiología de las funciones cerebrales superiores. A ello han contribuido tanto factores históricos como el desconocimiento íntimo de la fisiopatología de la mayoría de estos procesos.

En el caso que nos ocupa se han utilizado de forma prácticamente indistinta los términos síndrome orgánico cerebral, reacción orgánica aguda, psicosis sintomática, psicosis tóxica, psicosis exógena, delirio tóxico, reacción exógena de Bonhöfer, reacción exógena tipo psicótico, delirium y otros aún menos descriptivos.

La mayoría de cuadros presentan un inicio agudo, un curso fluctuante y habitualmente son reversibles en días o semanas al remitir la causa que los provocó (Lindesay J, 1999; Liptzin B, 1995; Murphy BA, 2000). Aunque no se conoce con precisión su fisiopatología, su presentación traduce una alteración de la función cerebral secundaria a causas tóxicas, metabólicas, anóxicas, infecciosas o neurológicas (Trzepacz PT, 1994). El SCA puede ocurrir a cualquier edad, pero es más frecuente en pacientes de edad avanzada, ya que a la mayor vulnerabilidad secundaria a los cambios fisiológicos del envejecimiento se asocia un incremento de la incidencia de enfermedades médicas y del uso de tratamientos farmacológicos (Francis J, 1990). Por lo tanto, la instauración de un cuadro de SCA suele reflejar una alteración orgánica de la homeostásis. No obstante, habitualmente se solicita colaboración del médico especialista en Psiquiatría para confirmar el diagnóstico (Lipowski ZJ, 1974 y 1981). De su rápida identificación (Tueth MJ, 1993), del estudio de los factores etiológicos implicados y su corrección, así como del adecuado abordaje terapéutico, depende en parte la evolución.

La Sepsis, una de las principales causas de SCA, también plantea problemas a la hora de su definición y los criterios que deben estar presentes para su diagnóstico. Hasta hace poco no existía una definición uniforme. Históricamente, la sepsis se ha relacionado con la presencia de bacteriemia. En 1988 los CDC, dentro de los criterios de definición hospitalaria, incluyeron los referidos a bacteriemia, basados en el diagnóstico microbiológico. Actualmente se ha visto que son criterios poco operativos. Bone en 1987 en el estudio clásico de NEJM que demostró la ineficacia de las dosis altas de glucocorticoides en el shock séptico ya utilizó los criterios de SIRS para definir la sepsis, no fue, sin embargo hasta 1991 (ACCP/SCCM Consensus Conference) que se estableció el consenso, dirigido principalmente a la unificación de criterios para incluir pacientes en los estudios terapéuticos.

## 1. SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDO

En algunos servicios, como el de medicina interna, la incidencia de delirio o síndrome confusional agudo, puede estar en torno al 10% de los ingresos, aumentando en relación con la edad y otros factores (Rudberg MA, 1997; Inouye SK, 1998). Con frecuencia se diagnostica mal y tiene una alta mortalidad (George J, 1997; Inouye, SK 1998).

Que el SCA es un problema complejo lo demuestra la clasificación del DSM-IV que distingue 5 tipos de delirio: 1) por enfermedad médica, 2) por abuso de sustancias, 3) por abstinencia de sustancias, 4) debido a múltiples etiologías, y 5) no especificado para aquellos casos en que no es posible especificar la causa o no encajan en alguna de las anteriores, como por ejemplo el delirio por privación sensorial (Rudberg MA, 1997).

En la mayor parte de los casos se encuentran implicados algunos de los siguientes factores: la edad, y más si existe un estado incipiente de demencia; el aislamiento con pérdida de las referencias; la toma o abstinencia de alcohol o psicofármacos; la insuficiencia de órganos vitales: respiratoria, cardíaca, circulatoria periférica; renal y hepática; problemas inflamatorios agudos, en principio no infecciosos, como un traumatismo con fractura de cadera, tromboflebitis aguda, pancreatitis aguda, trombosis mesentérica..., muchos de los cuales llevarán a una intervención quirúrgica con anestesia general (causa en sí misma de síndrome confusional agudo); y finalmente problemas infecciosos agudos como neumonía, infección urinaria y sepsis. La reacción de fase aguda, o respuesta sistémica ante la inflamación, forma parte fundamental de estos dos últimos grupos de problemas. La reacción de fase aguda, es debida a la liberación de citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1ra, IL-6) las cuales, de la misma manera que actúan sobre el hipotálamo produciendo fiebre, pueden actuar sobre otras partes del sistema nervioso central y ser causa de confusión y delirio.

El análisis de los factores antes mencionados es difícil porque se presentan conjuntamente y se encuentran relacionados entre sí. Además el estudio clínico es problemático a causa del propio delirio ya que el paciente no colabora: ni refiere su historia, ni se deja explorar, ni se presta a la realización de técnicas de imagen, por lo que muchas veces deben posponerse, el estudio es

insuficiente o debe realizarse mediante sedación, lo que añade aún más complejidad al problema. Podría decirse que, a veces, el delirio impide apreciar la enfermedad que lo causa.

Además, en los ancianos, estas enfermedades tan graves pueden presentarse con una sintomatología incompleta o poco expresiva. Por todas estas razones no es de extrañar que el pronóstico del delirio sea malo, con una mortalidad que asciende en los ancianos al 25%. Como es lógico, el pronóstico va a estar en relación con la identificación de las causas del delirio, lo que hará posible, en ocasiones, un tratamiento más específico.

La causa del delirio, o al menos si éste está en relación con un proceso inflamatorio agudo, puede ser investigada a partir de la detección de una reacción de fase aguda. Esta aproximación la podemos realizar en tres niveles. Un primer nivel clínico a partir del concepto de SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) y sus cuatro criterios: temperatura, leucocitosis, frecuencia cardíaca y respiratoria (Bone RC, 1992); un segundo nivel a partir de los datos clásicos de la RFA (Morley JJ, 1982): aumento de proteína C reactiva (PCR), alfa-1-antitripsina, fibrinógeno, haptoglobina..., y disminución de la albúmina; y un tercer nivel (más profundo en la fisiopatología) a partir de los mediadores de la RFA, como son las citocinas proinflamatorias: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6. Además, hay que destacar la posible incorporación en los próximos años de la determinación de algunas de las citocinas proinflamatorias al laboratorio de urgencias lo que podría facilitar o generalizar su uso clínico.

#### A. DEFINICIÓN:

Clásicamente se ha considerado un cuadro transitorio y reversible con tratamiento adecuado, que se caracteriza por la presencia simultánea de trastornos de la conciencia y la atención, la percepción, el pensamiento, la memoria, la psicomotricidad, las emociones y el ciclo vigilia-sueño. Es un cuadro transitorio y de intensidad fluctuante.

Es importante destacar que en presencia de un cuadro de delirium no se puede diagnosticar una demencia ni debe confundirse con un cuadro puramente psiquiátrico, lo que todavía ocurre con frecuencia (las enfermedades psiquiátricas no producen la muerte directamente, pero el delirium se asocia a una elevada mortalidad).

En la actualidad se utilizan casi siempre los criterios diagnósticos de la clasificación DSM-IV (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 1995):

- A. Alteración de la conciencia con disminución de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención.
- B. Cambio de las funciones cognitivas o presencia de una alteración perceptiva que no se explique por la existencia de una demencia previa o en desarrollo.
- C. La alteración se presenta en un corto período de tiempo y tiende a fluctuar a lo largo del día.
- D. Demostración a través de la historia, de la exploración física y de las pruebas de laboratorio de que la alteración es:
  - Un efecto fisiológico directo de una enfermedad médica.
  - Debida al consumo de medicamentos o a intoxicación por alguna sustancia.
  - Debida a un síndrome de abstinencia
  - Debida a múltiples etiologías.
  - No especificado (p.e. privación sensorial)

Otros sistemas utilizados para el diagnóstico del SCA sobre confusión utilizan el DSM-III-R u otros sistemas similares como el MMSE, el Confusión Assessment Method (CAM), Memorial Delirium Assessments Scale, Delirium Rating Scale, Delirium Symptom Interview, y otros, cada uno con puntos débiles y fuertes.

En este sentido Inouye en 1990 desarrolló un nuevo método estandarizado para valorar los estados de confusión, el CAM (Confusión Assessment Method), basado en nueve criterios del DSM-III-R. Cuatro de los criterios tienen valor diagnóstico: (1) inicio agudo o curso fluctuante, (2) inatención, (3) pensamiento desorganizado y (4) alteración del nivel de conciencia. El diagnóstico de delirium se establece con los dos primeros criterios, o con el segundo junto a uno de entre el tercero y el cuarto. En el estudio aplicó el método a 56 pacientes entre 65 y 98 años de dos centros diferentes, y obtuvo una sensibilidad entre el 94 y el 100%, una especificidad del 90-95%, con un valor predictivo positivo del 91-94% y un valor predictivo

negativo entre 90 y 100%, concluyendo que se trata de un método sensible, específico, seguro y fácil de usar para la identificación del SCA.

Pompei P en 1995 estudió 4 tests diferentes para detectar el SCA en los pacientes mayores hospitalizados: Digit Span tests, Vigilance "A" Test, Clinical Assessment of confusion y el Confusión Assessment Method. Aplicó los 4 tests a 432 pacientes, de los cuales el 14.8% (64 pacientes) tenían SCA, y concluye que todos eran útiles para identificar a los pacientes con SCA y que la realización de dos de los tests de forma simultánea no mejora las características de los mismos.

Robertsson R (1997) usó el CSE (Confusional State Evaluation) como método para valorar la severidad del SCA en personas mayores. Se trata de una escala de 22 ítems, se precisan 12 para el diagnóstico de "confusión", y parece un método seguro y válido para el seguimiento de los pacientes con confusión.

Rudberg MA (1997) realizó un estudio para valorar la incidencia, el curso y la duración del SCA en los pacientes mayores hospitalizados; para el diagnóstico usó los criterios del DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), y la DRS (Delirium Rating Scale) para describir las características clínicas. De 432 pacientes de > 65 años incluidos en el estudio, el 15 % se diagnosticaron de SCA. El 61 % de ellos iniciaron el cuadro desde el primer día de ingreso. Las características clínicas eran más evidentes en los pacientes con SCA desde el primer día, y también en los que la clínica duraba varios días, reflejando la heterogenicidad en el curso y la presentación del mismo.

Navinés R (2001), usó el ICD-10 para el diagnóstico de SCA en las interconsultas de psiquiatría de un hospital general.

Recientemente Ely EW (2001) ha propuesto un método de diagnóstico para los pacientes de UCI con ventilación mecánica (CAM- ICU) en el cuál no se usa el lenguaje verbal.

En definitiva, todos los métodos utilizan una serie de ítems para definir el SCA, sin que exista grandes diferencias entre ellos, basados principalmente en el DSM-III-R y su versión actualizada, el DSM-IV.

### B). CLÍNICA:

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, pues los estudios de laboratorio, radiológicos, electroencefalográficos u otros, no determinan el diagnóstico.

En general, los SCAs se caracterizan principalmente por la alteración de la conciencia, la atención y la percepción, lo que interfiere con la velocidad, claridad y coherencia del pensamiento, la formación de recuerdos y la capacidad para dirigir la actividad hacia un fin concreto de forma mantenida.

Por supuesto, no todos los pacientes presentan el cuadro clínico completo y en un mismo paciente suele oscilar la intensidad y el tipo de su semiología.

Los principales hallazgos que podemos observar son los siguientes:

#### I. Alteración del nivel de conciencia.

El nivel de alerta frente a estímulos externos puede estar aumentado o disminuido, y suele ser oscilante.

#### II. Alteración de la atención.

Probablemente el trastorno nuclear del síndrome. El paciente presenta una dificultad importante para mantener, dirigir y fijar la atención, de tal forma que estímulos importantes e irrelevantes son tratados de forma equivalente por el paciente, haciendo que éste se distraiga constantemente (se puede explorar pidiendo al paciente que repita una serie de dígitos o que cuente desde 20 hacia atrás).

#### III. Alteraciones de la memoria.

En pacientes con alteración de la atención y de la percepción, la información no puede ser



registrada correctamente, por lo que difícilmente podrá ser recuperada con posterioridad (amnesia anterógrada). Por lo tanto, existirá una afectación importante de la memoria inmediata y reciente. Por el mismo motivo se explica que tras la resolución del cuadro haya amnesia completa del episodio. Existe, por otra parte, un déficit en la capacidad de recuperar la información que fue almacenada antes del inicio del cuadro (amnesia retrógrada). Se pueden observar también falsos reconocimientos (identifican a personas desconocidas como familiares) y confabulaciones (el paciente ofrece información personal falsa en el contexto de un déficit de memoria reciente; por ejemplo, puede explicarnos con toda suerte de detalles que el día anterior estuvo comprando con su mujer, cuando en realidad lleva varios días hospitalizado).

IV. Trastornos del pensamiento. El  
pensamiento de un paciente se puede examinar a través del análisis de su producción verbal a lo largo de la conversación. El curso del pensamiento se encuentra enlentecido. Por lo que respecta al contenido, se pierde la capacidad de abstraer, el discurso lógico se fragmenta, apareciendo perseveraciones y estereotipias. Por otra parte carece de coherencia interna, es poco lógico, contaminado por falsas interpretaciones. Puede cambiar constantemente de un tema a otro con poca o nula relación, antes de haber terminado con el discurso lógico del primero. Son frecuentes los delirios (falsas creencias mantenidas a pesar de la existencia de evidencias manifiestas en contra), que característicamente son transitorios, fragmentados, poco elaborados y frecuentemente de tipo persecutorio u ocupacional.

V. Alteraciones de la senso-percepción.  
Entendemos por percepción el proceso de adquisición del conocimiento del mundo externo y de uno mismo a través de los sentidos. Para ello, una vez más es necesario mantener y focalizar la atención sobre estímulos significativos. Los pacientes con SCA presentan ilusiones y alucinaciones con afectación predominante de la modalidad visual: metamorfopsias (distorsión en el tamaño percibido de los objetos), dismorfopsia (alteraciones en la forma), poliopsia (un objeto único percibido como múltiple), microzoopsias. No son infrecuentes las ilusiones sobre la propia imagen corporal. El paciente reacciona frente a estímulos que no son percibidos por el examinador.

VI. Alteraciones del humor.

En forma de irritabilidad, agitación, agresividad, ansiedad, depresión, euforia.

Lógicamente se observan reacciones ansiosas secundarias a la actividad alucinatoria y delirante. El paciente puede cambiar rápidamente de un estado a otro, llegando incluso en situaciones graves a la apatía con escasa reactividad emocional.

VII. Hiperactividad o hipoactividad psicomotriz.

El enfermo puede estar agitado, intentando quitarse las vías, las sondas. La ropa e incluso agrediendo físicamente al personal que lo atiende. Los estados de hiper o hipoactividad psicomotriz pueden alternar a lo largo del día en el mismo paciente.

VIII. Hiperactividad del sistema nervioso autónomo.

Con diaforesis, hipertermia, temblor, taquicardia, hipertensión arterial, enrojecimiento facial, alteraciones pupilares.

IX. Alteraciones del ciclo vigilia-sueño.

Durante el día alternan la vigilia con períodos de sueño, y durante la noche empeoran la confusión y la agitación, con insomnio pertinaz.

X. Otros:

Disartria, ataxia, liberación de reflejos de la línea media y alteración del ritmo respiratorio.

Se distinguen tres tipos clínicos de SCA: hiperactivo, hipoactivo y mixto. El SCA hiperactivo (típico de los pacientes que consumen excesiva cantidad de alcohol o fármacos sedantes) se caracteriza por agitación y alucinaciones (la agitación se suele asociar con hiperactividad del sistema nervioso simpático) y es fácilmente reconocible, en contraste con el SCA hipoactivo que se presenta como una disminución del nivel de conciencia con somnolencia y puede confundirse con la sedación por el efecto de los opiáceos o la obnubilación de los estados terminales. En el tipo mixto hay alteraciones entre una fase agitada y otras de quietud, pudiendo ser también difícil de reconocer (Lipowski ZJ, 1989).

C). PATOGENIA:

La etiopatogenia es incierta. En la mayoría de los casos parece de origen multifactorial y sería la suma de las alteraciones sistémicas y cerebrales (Jacobsosn SA, 1997).

La hipótesis más aceptada es que consiste en un déficit del metabolismo cerebral oxidativo. Dentro de este déficit global, el sistema colinérgico está particularmente implicado. Algunos problemas metabólicos como la hipoxia o la hipoglucemia se asocian a una disminución significativa de la síntesis de acetilcolina. La serotonina y el glutamato son otros de los neurotransmisores relacionados con el SCA. También se han visto alteraciones de la tasa de triptófano, cortisol, endorfinas y de los metabolitos de la fenilalanina y se ha relacionado con el impacto cerebral directo de ciertas linfocinas (Pfitzenmeyer P, 1994).

Las zonas neuroanatómicas principalmente relacionadas con el SCA son la formación reticular del tronco, reguladora de la atención, los circuitos del hipocampo y el lóbulo frontal. La vía involucrada es la vía tegmental dorsal, que proyecta desde la formación reticular mesencefálica al tectum y al tálamo (Kaplan HI, 1996).

Los pacientes con demencia tienen una predisposición a desarrollar SCA en relación con la marcada pérdida neuronal, los déficits en la neurotransmisión colinérgica, adrenérgica y serotoninérgica, y a la disminución del flujo sanguíneo cerebral que conlleva una disminución del aporte de oxígeno, glucosa y otros nutrientes.

Aunque los factores psicológicos o ambientales no pueden por sí mismos causar SCA en sujetos sanos, sí pueden estar implicados y actuar como precipitantes en pacientes con deterioro cognitivo previo (Vilalta Franch J, 1996). Todo depende del sutil equilibrio entre la intensidad de los factores desencadenantes y la vulnerabilidad cerebral del paciente; así sobre un terreno frágil (p.e. una demencia) un factor en sí leve, como el cambio de domicilio, puede desencadenar un SCA.

Las bases biológicas se conocen muy poco. Es difícil estudiar a los pacientes graves con los tests electropsicológicos convencionales, las pruebas de imagen cerebral o con análisis de neurotransmisores. A pesar de estas limitaciones los datos más relevantes en la fisiopatología del delirium se exponen a continuación:

*a) Mecanismos corticales y subcorticales:*

Seminal en la década de los cuarenta comprobó que en el EEG de los pacientes con SCA había una alteración global de las funciones corticales, caracterizada por un ritmo con actividad basal anormal de ondas lentas y desaparición del ritmo alfa. Estos hallazgos se relacionaron con el nivel de conciencia y otras alteraciones de conducta que sin tener en cuenta la etiología subyacente, mostraban una alteración neurológica común excepto en los pacientes con delirio por alcoholismo o tras retirada de sedantes, en los cuales predomina una actividad de onda rápida (aumento de la actividad beta). Dichos hallazgos fueron tan concluyentes que en la actualidad se pueden usar para el diagnóstico de los pacientes con duda de SCA.

Más recientemente, los resultados con potenciales evocados y de neuroimagen, corroboran que en la patogenia del SCA se implican tanto estructuras corticales como subcorticales (p.e. tálamo, ganglios basales y formación reticular del tronco). Además, dichos estudios, correlacionados con los datos clínicos, evidencian que los pacientes con ictus subcorticales y alteraciones de los ganglios basales (incluyendo la enfermedad de Parkinson) tienen mayor susceptibilidad de presentar SCA.

*b) Neurotransmisores y mecanismos humorales:*

La acetilcolina juega un importante papel en la patogenia del SCA. Los fármacos anticolinérgicos lo causan cuando se administran a voluntarios sanos y más aún cuando se administran a pacientes con edad avanzada. Este efecto se revierte con inhibidores de la colinesterasa como la fisostigmina.

La importancia de la acetilcolina en la patogénesis del SCA se refleja también en las condiciones que lo precipitan, que incluyen la hipoxia, la hipoglucemia, el déficit de tiamina y el descenso de la síntesis de acetilcolina en el sistema nervioso central. Además, la actividad anticolinérgica sérica, medida con muestras de receptores muscarínicos cerebrales purificados, se correlaciona con la gravedad del SCA en pacientes médicos y postoperados. Añadir, que en la enfermedad de Alzheimer, (que se caracteriza por una pérdida de neuronas colinérgicas), aumenta el riesgo de SCA cuando se administran fármacos anticolinérgicos.

Algunos pacientes con SCA de edad avanzada que no reciben administración exógena de drogas anticolinérgicas, tienen altas concentraciones séricas de actividad anticolinérgica, planteando la posibilidad de una síntesis endógena de sustancias con esta actividad en los pacientes con SCA.

Existen muchos fármacos agonistas o antagonistas de otros neurotransmisores que pueden producir efectos similares a un SCA, sin embargo es muy difícil determinar dichos sistemas de neurotransmisión. Varios estudios con líquido cefalorraquídeo de pacientes con SCA muestran alteraciones en neuropéptidos (p.e. somatostatina), endorfinas, serotonina, norepinefrina y GABA entre otras (Trzepacz PT, 1994). Sin embargo es difícil excluir los efectos sobre la confusión, de la enfermedad subyacente o la posible presencia de demencia.

*c) Citocinas:*

Las interleucinas y los interferones, también pueden tener un papel en la patogenia del SCA. Se ha demostrado que tienen importantes efectos sobre el sistema nervioso central cuando se inyectan de forma experimental en animales o cuando se usan como tratamiento en humanos (p.e. el interferón en las hepatitis crónicas; la IL-2 en el tratamiento del carcinoma renal). La activación de citocinas ocurre en los pacientes con SCA cuando se acompaña de sepsis (donde los cambios mentales preceden a la fiebre) y "bypass" cardiopulmonar (aumento de la IL-6). Se ha hablado de una encefalopatía de la sepsis (Eidelman LA, 1996)

En la literatura revisada (MEDLINE) no hemos encontrado ningún estudio que trate de relacionar el síndrome confusional agudo del anciano con las citocinas, si bien existen estudios que describen el delirio y la confusión como un efecto secundario a la administración de citocinas para el tratamiento de neoplasias (Karp BI, 1996; Vetto JT, 1987), y de hepatitis crónica por virus C (Renault PF, 1987; Nozaki O, 1997; Malaguarnera M, 2001)

En general podemos decir que el sustrato fisiopatológico básico del SCA consiste en una reducción global del metabolismo oxidativo encefálico, que daría lugar a una insuficiencia encefálica global, donde se ven alteradas tanto las funciones corticales como las subcorticales, y entre éstas especialmente el sistema activador de la vigilia

D). FACTORES DE RIESGO Y PRECIPITANTES

Cualquier enfermedad médica o quirúrgica lo suficientemente grave, y en las circunstancias adecuadas, puede dar lugar en último término a una insuficiencia cerebral global aguda que se manifieste como un SCA. En el 5-20% de los casos, no se encuentra una etiología específica a pesar de un estudio correcto.

En muchas ocasiones, sobre todo en el anciano, la etiología puede ser múltiple, por lo que no debemos conformarnos con la identificación de una causa, si ésta no es de la suficiente intensidad como para justificar el cuadro clínico.

Es necesario un alto índice de sospecha en todos aquellos pacientes ancianos que presenten alguno de los siguientes *factores de riesgo o predisponentes* (Gaudet M, 1996; Chebili S, 1994):

- Deterioro cognitivo
- Déficits neurosensoriales (deterioro visual...).
- Trastorno neurológico previo (Parkinson...).
- Antecedentes de otros episodios confusionales.
- Enfermedad grave.
- Carga de comorbilidad.
- Depresión.
- Alcoholismo...

y tener en cuenta aquellas situaciones que con frecuencia desencadenan un SCA, también llamados *factores precipitantes*:

- Enfermedades agudas como:
  - \*Infecciones. Principalmente broncopulmonares y urinarias.
  - \*Enfermedades metabólicas. Deshidratación, hiponatremia, trastornos del metabolismo fósforo-calcio, hipoglucemia, insuficiencia renal o hepática, anemia, hipoxemia,...
  - \*Enfermedades cardiovasculares. Insuficiencia cardíaca, arritmias, infarto de miocardio, tromboembolismo pulmonar,...

- Intoxicación medicamentosa. El SCA causado por toxicidad anticolinérgica (psicosis atropínica) por el uso de fármacos anticolinérgicos como los antidepresivos, algunos hipnóticos, neurolépticos de baja potencia, antiparkinsonianos y antihistamínicos. También el SCA inducido por litio.
- Postoperatorios.
- Factores psicoambientales, como el cambio del marco usual de vida con pérdida de las referencias habituales (síndrome de la ruptura de anclajes), situaciones de pérdida de apoyo social, la mala relación con el equipo cuidador, un duelo, el distanciamiento de los familiares, el aislamiento social, la sobreestimulación o carencia sensorial y la privación del sueño.
- Síndromes de abstinencia de alcohol o drogas.

#### E). EPIDEMIOLOGÍA:

Existe una gran variabilidad en las cifras de incidencia y prevalencia referida en los diferentes estudios. Esto depende principalmente de las diferencias en los criterios utilizados para el diagnóstico y el tipo de población estudiada.

La prevalencia en estudios en la comunidad se sitúa en torno al 0.4% para el grupo de edad comprendido entre los 18 y 74 años. En el grupo de mayores de 55 años, la prevalencia alcanza el 1.1% (Ballabriga Planas J, 1998).

Por otra parte, el 10% de los pacientes ingresados presentan un SCA en el transcurso de su estancia hospitalaria (Lipowski ZJ, 1990). Si consideramos sólo a los pacientes ancianos ingresados, esta cifra aumenta al 17-50% (Levkoff S, 1991). Dentro del grupo de pacientes ingresados, los que sufren intervención quirúrgica por fractura de cadera, son los que con más frecuencia presentan un SCA (50%). El SCA es aún más frecuente entre los pacientes con antecedentes de demencia, independientemente de la edad de éstos: en el 50% de los pacientes ancianos hospitalizados que desarrollan un SCA existe el antecedente de demencia.

Además de ser una complicación frecuente, su aparición implica un grave riesgo de éxitus (en los pacientes ancianos, la mortalidad asciende al 25%). Se estima que la aparición de un síndrome confusional durante el ingreso duplica la probabilidad de éxitus en la fase aguda. El diagnóstico y tratamiento correctos pueden evitar en muchos casos un desenlace fatal. Se trata, pues, de una entidad frecuente, grave y tratable (Taylor D, 1993).

Inouye SK (1994), en su revisión sobre el tema, refiere que el SCA ocurre entre el 14% y el 56% de los pacientes ancianos hospitalizados. Este autor, en un trabajo realizado con 107 pacientes hospitalizados de 70 años o más, observa una incidencia del 25 % (Inouye SK, 1993). Johnson JC (1990) aporta cifras del 15 al 40% en pacientes quirúrgicos, 20-40% en unidades de cuidados críticos, 20-30% en la interconsulta de psiquiatría y neurología y 15-20% en medicina general. Pompei P (1994), en un estudio en pacientes mayores de 65 años ingresados en dos hospitales universitarios, encontró tasas del 15 y 26% respectivamente. El mismo autor, un año más tarde, en otro estudio sobre 432 sujetos mayores de 65 años hospitalizados encontró que el 14.8% presentaban SCA.

Levkoff SE (1992), en un estudio prospectivo sobre 409 pacientes mayores de 65 años procedentes de un centro de rehabilitación de larga estancia y de la comunidad, diferencia la prevalencia en el momento del ingreso hospitalario (11%) de la incidencia a lo largo de la hospitalización (31%). Un hallazgo notable del estudio fue que muchos pacientes (34%) presentaban varios síntomas de SCA pero no progresaban a un SCA completo que cumpliera todos los criterios diagnósticos, lo que denominó síndrome parcial, y apunta que esta entidad requiere investigaciones futuras. Observó también, que la población institucionalizada es particularmente vulnerable como consecuencia de la gran prevalencia de enfermedad cerebral subyacente. Esto coincide con otros autores que describen una alta prevalencia de SCA en residencias e instituciones psiquiátricas (Forstl H, 1994).



F). EVOLUCIÓN:

El inicio es agudo en horas o días, y con frecuencia de predominio nocturno. Puede identificarse un período prodrómico, que consiste en: malestar general, irritabilidad, fatiga, alteraciones del sueño, pesadillas, hipersensibilidad a estímulos y dificultad de concentración.

La intensidad suele ser fluctuante, incluso con intervalos lúcidos durante el día y empeoramiento nocturno. Tal es así que si exploramos al paciente durante uno de los períodos de lucidez podríamos no darnos cuenta de su estado. Es fundamental el interrogatorio a acompañantes y la colaboración con el personal de enfermería. Aunque se trata por lo general de un cuadro reversible, si el proceso etiológico no se corrige, el cuadro puede evolucionar hacia el estupor, coma y muerte.

En muchos pacientes ancianos el delirium evoluciona negativamente persistiendo la disfunción cognitiva y asociándose a prolongadas estancias hospitalarias, altos índices de dependencia e institucionalización al alta, y mayores tasas de mortalidad (Inouye SK, 1993; Pompei P, 1994; Fortsl H, 1994; Cole MG, 1993). Son factores de mal pronóstico la edad avanzada y la coexistencia de múltiples enfermedades. No obstante debemos tener en cuenta que la clínica puede persistir durante varios días tras haber solucionado el factor causal.

Con frecuencia el cuadro remite espontáneamente tras corregir las causas sin que sea necesario realizar un tratamiento sintomático. Sin embargo, en otras ocasiones la intensidad de la sintomatología, sobre todo la presencia de agitación psicomotriz, ideas delirantes o alucinaciones, justifica el uso de tratamiento farmacológico sintomático. El tratamiento de los pacientes con SCA con psicofármacos viene determinado más por la gravedad de las alteraciones de conducta y facilidad del manejo del paciente que por el grado de confusión (Meagher DJ, 1996).

En caso de recuperación, ésta se suele producir antes de una semana de iniciado el cuadro. En cualquier caso siempre habrá amnesia más o menos completa del episodio. En ocasiones, el paciente se recupera con un síndrome cerebral orgánico crónico como secuela (demencia, psicosis de Korsakoff...).

**2. SIRS. INFECCIÓN. BACTERIEMIA. SEPSIS. SEPSIS GRAVE. SHOCK SÉPTICO. MODS.**

**SIRS.**

Se denomina así a aquel síndrome clínico que implica una respuesta inflamatoria y puede aparecer ante una gran variedad de lesiones con inflamación y que incluye, al menos a dos o más de las siguientes manifestaciones clínicas:

- a) Temperatura corporal  $> 38^{\circ}\text{C}$  ó  $< 36^{\circ}\text{C}$ .
- b) Frecuencia cardíaca  $>90$  lpm.
- c) Taquipnea: frecuencia respiratoria  $> 20$  ó hiperventilación ( $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg).
- d) Recuento de leucocitos  $> 12.000/\text{mm}^3$  ó  $< 4.000/\text{mm}^3$  ó presencia de  $> 10\%$  de neutrófilos inmaduros.

Estos cambios fisiológicos deben aparecer de forma aguda en ausencia de otras causas conocidas de estas anormalidades tales como neutropenia o leucopenia inducida por quimioterapia.

La respuesta inflamatoria sistémica puede aparecer ante una gran variedad de agresiones tisulares y puede asociarse a un gran número de situaciones clínicas de naturaleza no infecciosa que incluyen:

- Pancreatitis
- Politraumatismos
- Golpe de calor
- Isquemia
- Shock hemorrágico
- Daño tisular por mediadores inmunes
- Administración exógena de mediadores de la inflamación como la endotoxina (LPS), el factor de necrosis tumoral u otras citocinas.

### INFECCIÓN

Fenómeno microbiológico caracterizado por una respuesta inflamatoria debida a la presencia de microorganismos o la invasión de tejidos normalmente estériles en el huésped.

### BACTERIEMIA

Presencia de bacterias viables en sangre. La presencia de hongos, virus, parásitos u otros patógenos en la sangre se describe de la misma manera (viremia, fungemia,...). Pueden ser:

- Transitorias: por técnicas instrumentales en tracto genitourinario, técnicas endoscópicas o extracciones dentales.
- Sostenidas o continuas: se demuestran cuando varios hemocultivos positivos están separados en el tiempo de varias horas a días. Sugieren procesos intravasculares tales como endocarditis o tromboflebitis.
- Intermitentes: implica la obstrucción intermitente (biliar, genitourinaria) o manipulaciones intermitentes de una fuente extravascular.

### SEPSIS

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociado a un proceso infeccioso documentado. La sepsis es la respuesta inflamatoria ante un proceso infeccioso en el huésped. El uso de una definición amplia, basada en la clínica, facilita el estudio de los mecanismos patogénicos involucrados en la producción de la respuesta inflamatoria ante la infección y la realización de ensayos clínicos, ya que no limita el concepto a la presunción de bacteriemia. Es más operativo para el clínico.

### SEPSIS GRAVE

Se define como una sepsis asociada a disfunción orgánica, hipotensión o hipoperfusión. Los déficits de perfusión pueden manifestarse como acidosis láctica, oliguria o alteración aguda del estado mental. La hipotensión asociada a la sepsis se define por la presencia de tensión arterial

sistólica inferior a 90 mmHg o la reducción de 40 mmHg sobre la tensión arterial basal en ausencia de otras causas de hipotensión (shock cardiogénico, etc.). La hipotensión mejora con la reposición de volumen en el caso de sepsis grave.

### SHOCK SÉPTICO

Sepsis grave con hipotensión mantenida a pesar de un adecuado aporte de fluidos, asociada con anomalías en la perfusión tales como acidosis láctica, oliguria o alteración del estado mental, requiriendo aporte de agentes inotrópicos o vasopresores.

Una vez puesta en marcha la respuesta inflamatoria, ésta junto con la persistencia de la infección perpetúan la gravedad del proceso por ello el concepto de sepsis grave y shock séptico son fases evolutivas de un mismo proceso (Parrillo J, 1990).

### SINDROME DE DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA (MODS)

Se refiere a la presencia de la alteración de la función de órganos en el paciente enfermo de forma aguda cuya homeostasis no puede ser mantenida sin una intervención.

Se prefiere el término disfunción al de fallo por entender que éste puede llevar a error al presentar la "dualidad" de fallar o no, mientras que la disfunción es un continuo proceso fisiopatológico en el cual la función del órgano no es capaz de mantener la homeostasis.

La disfunción de órganos:

Primaria: es el resultado de un insulto bien definido por el cual ocurre la disfunción ya que puede atribuirse directamente al insulto en sí mismo (p.e. fallo renal debido a rhabdomiólisis).

Secundaria: aparece, no en respuesta directa a un insulto, sino a la respuesta del huésped ante ese insulto y se encuentra enmarcado en el contexto del síndrome de disfunción multiorgánica (MODS).

En el contexto de la definición de SIRS y sepsis, el MODS representa la situación final más grave dentro del espectro de gravedad del SIRS y la sepsis.

A). CLÍNICA:

Las manifestaciones clínicas de la sepsis van desde una bacteriemia transitoria asintomática hasta infecciones fulminantes con shock séptico y muerte en pocas horas. Algunos de los signos y síntomas más comunes son:

- Fiebre
- Escalofríos
- Hiperventilación
- Hipotermia
- Lesiones cutáneas
- Alteraciones del estado mental

que pueden conllevar complicaciones como:

- Hipotensión
- Hemorragia
- Leucopenia
- Trombocitopenia
- Disfunción orgánica: Pulmonar: cianosis, acidosis  
Renal: oliguria, anuria, acidosis  
Hepática: ictericia  
Cardíaca: fallo congestivo, shock

Clásicamente se considera que el paciente con septicemia tiene escalofríos, temblores, sudoración, fiebre, postración y ocasionalmente náuseas y vómitos; la piel puede estar fría dependiendo de si existe vasodilatación o vasoconstricción.

En los casos graves puede aparecer hipotensión seguida de oliguria, anuria y shock, usualmente de 4 a 10 horas después de las manifestaciones iniciales.

Incluso antes de la elevación de temperatura o presencia de escalofríos el primer síntoma de la sepsis es en muchos casos la hiperventilación con alcalosis respiratoria. A veces, la sepsis se asocia con hipotermia implicando un peor pronóstico vital. Otros síntomas importantes de

sepsis en ausencia de fiebre son: confusión, agitación, estupor e hipotensión, por lo que el clínico debe estar alerta ante la posibilidad de que una hipotensión, una disminución de la diuresis, disminución del número de plaquetas circulantes, procesos hemorrágicos puedan ser manifestaciones de una sepsis.

Algunos pacientes pueden desarrollar un estado de shock como manifestación inicial de una sepsis fulminante o progresar rápidamente en horas. Más frecuentemente la instauración aparece de forma progresiva después de unas horas de inestabilidad hemodinámica.

En las sepsis por bacilos gramnegativos se producen con frecuencia alteraciones pulmonares: síndrome de distrés respiratorio agudo. En él se producen alteraciones en el intercambio de gases, que conduce a una hipoxemia refractaria a la administración convencional de oxígeno. Es producido por una lesión de la membrana alveolo-capilar que ocasiona un aumento de su permeabilidad, produciéndose un edema intersticial y alveolar rico en proteínas con inactivación del surfactante y colapso alveolar. Se produce así un edema pulmonar no cardiogénico.

El "síndrome" de disfunción multiorgánica en este contexto describe múltiples y progresivos síntomas y signos que están patogénicamente relacionados:

- Trastornos en la circulación.

Se produce afectación de la autorregulación metabólica produciéndose alteraciones en la capacidad de mantener el equilibrio en la oxigenación tisular. Se producen mediadores vasoactivos que provocan una vasodilatación e incrementan la permeabilidad a nivel microvascular en el lugar de la infección y a distancia. Algunos de estos mediadores son el óxido nítrico (NO) (Nemeth ZH, 1998) y las prostaciclina, los cuales se producen en las células endoteliales. El NO además inhibe a la cadena de citocromos de la mitocondria.

- Aparato respiratorio.

Se producen alteraciones en el flujo capilar con aumento de permeabilidad, dando como resultado un edema intersticial y alveolar. La consecuencia clínica es el edema pulmonar con alteración en la relación ventilación/perfusión e hipoxemia arterial.

- Aparato gastrointestinal.

Los trastornos de la microcirculación además de lesiones agudas de la mucosa gástrica ("ulcus de estrés"), que acontecen en la sepsis pueden alterar la barrera intestinal y producirse una traslocación bacteriana y liberación de endotoxinas a la circulación sistémica aumentando el cuadro séptico.

- Alteraciones hepáticas.

La disfunción hepática puede impedir la eliminación de endotoxinas entéricas y derivados de productos bacterianos, lo cual puede alterar la normal respuesta local de las citocinas y permite verter directamente estos productos potencialmente dañinos a la circulación sistémica.

- Alteraciones renales.

Los mecanismos por los que la sepsis y la endotoxemia desarrollan insuficiencia renal no son del todo bien conocidos. La hipotensión sistémica, la vasoconstricción renal, la liberación de citocinas tales como el TNF- $\alpha$  y la activación de los neutrófilos, entre otros, contribuyen al daño renal.

- Alteraciones en el sistema nervioso.

Durante la sepsis se produce una alteración sensorial con aparición de encefalopatía y neuropatía periférica. La patogenia es poco conocida. Con frecuencia el primer signo de shock séptico es una alteración en el estado mental del paciente con confusión y desorientación. Conforme se agrava el paciente se vuelve estuporoso evolucionando hacia el coma.

El término "Encefalopatía séptica" (atribuido a Eidelman LA, 1996) se refiere a un síndrome clínico caracterizado fundamentalmente por una disminución global del nivel de

conciencia que tiene su origen en una infección. Ésta puede ser reversible cuando se corrige precozmente la causa, en caso contrario puede evolucionar a coma y causar daño neuronal irreversible. Suele ser una urgencia médica, con problemas de diagnóstico diferencial. El núcleo del síndrome clínico es una alteración en el nivel de conciencia que puede ser de intensidad moderada (inatención, confusión, desorientación) o grave (estupor, coma). A la alteración en la vigilia a menudo se le añaden crisis comiciales, movimientos involuntarios (temblor, asterixis, mioclonías) y signos focales. En ocasiones, se manifiesta como un síndrome confusional caracterizado por agitación psicomotriz, insomnio, alucinaciones visuales e hiperactividad vegetativa, al que denominamos delirio, y cuyo máximo exponente es el delirium tremens desencadenado por una brusca abstinencia alcohólica.

#### B). FISIOPATOLOGÍA.

La respuesta normal del huésped ante la infección es un complejo proceso el cual sirve para localizar y controlar la invasión bacteriana e iniciar la reparación de la lesión tisular. Este proceso inflamatorio se caracteriza normalmente por la activación, circulación y fijación de células fagocíticas y por la generación de mediadores proinflamatorios.

El SIRS aparece cuando la respuesta inflamatoria ante una agresión se generaliza y extiende afectando a otros tejidos que se encuentran lejos del lugar donde se ha producido la agresión. Se trata pues de una respuesta inflamatoria generalizada. Cuando este proceso es debido a una infección hablamos de sepsis. Por tanto, al definir la sepsis como una respuesta sistémica a la infección se entiende el papel principal que esta infección va a tener en el inicio de la respuesta del huésped. La sepsis se ha definido como "una inflamación intravascular maligna" en el sentido de respuesta generalizada del endotelio vascular, lejos de la puerta de entrada y sin probabilidad de localizar en un foco al agente agresor.

Cuando un tejido es lesionado o infectado se produce de forma simultánea la liberación de elementos proinflamatorios y antiinflamatorios. El equilibrio entre estas señales contrarias, facilita la reparación de los tejidos. Sin embargo cuando este equilibrio se pierde puede aparecer daño tisular a distancia a través de esos mediadores que ejercen efectos sistémicos.



- Las consecuencias de una reacción sistémica proinflamatoria incluyen daño endotelial, disfunción microvascular y una alteración de la oxigenación de los tejidos.
- Cuando hay un predominio de respuesta antiinflamatoria se produce una situación de anergia e inmunodepresión.
- Como consecuencia de la inflamación se va a producir una liberación de mediadores con un sistema de amplificación en cascada que de no ser controlados desencadenarán un proceso irreversible de daño endotelial generalizado con fracaso hemodinámico que conduce a la muerte. Así, una vez iniciada la sepsis por la proliferación de microorganismos en el foco infeccioso, estos pueden llegar a invadir directamente el torrente circulatorio (bacteriemia) o no hacerlo, pero, en cualquier caso, liberan al mismo productos capaces de actuar sobre células específicas del organismo (monocitos-macrófagos, neutrófilos, células endoteliales) provocando la liberación de mediadores que poseen una amplia gama de efectos biológicos.

En los gérmenes gram negativos, el lipopolisacárido de la pared celular es el factor desencadenante de la activación de diversas estirpes celulares y la liberación de los mediadores de la sepsis. Se localiza en la porción más externa de la pared y se identifica como la clásica "endotoxina" de las bacterias gram negativas. Una de las principales características de esta endotoxina es que induce la liberación de TNF.

El LPS muestra cierta heterogeneidad entre distintos géneros y especies de bacterias gram negativas. Actúa uniéndose a determinados tipos celulares mediante receptores específicos. Se ha identificado el CD14, presente sobre todo en las células de estirpe monocito-macrófago y en menor cuantía en los PMN. La consecuencia de la interacción del LPS con el CD14 o con otros receptores es la activación celular, que conlleva la producción por el monocito-macrófago de distintas citocinas que actúan como mediadores de la sepsis.

Las bacterias gram positivas carecen de LPS pero pueden desencadenar sepsis y shock séptico por la acción de productos originados en su pared (péptidoglicano, ácido teicoico) y de proteínas intrabacterianas (proteína M, estreptocinasa, alfa-toxina, enterotoxinas) liberadas al medio.

Por un lado, el péptidoglicano, los ácidos teicoicos y las proteínas de superficie, son capaces de estimular la vía alterna del complemento y la liberación de TNF y distintas interleucinas como la IL-1 y la IL-6 actuando como superantígenos.

Por otro lado, las toxinas son capaces de iniciar la cascada inflamatoria. Así, la toxina del síndrome del shock tóxico, producida por *Stafilococcus aureus*, es un estimulador de los monocitos más potente que el LPS de los gram negativos.

### C). MEDIADORES DE LA SEPSIS:

- Factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ )
- Interleucinas: IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10
- Factor de activación de plaquetas
- Eicosanoides:
  - Leucotrienos B4, C4, D4, E4
  - Tromboxano A2
  - Prostaglandinas E2, I2
  - Prostaciclina PGI2
- Interferon gamma
- Factor estimulador de colonias de los granulocitos-macrófagos (GM-CSF)
- Factor relajante derivado del endotelio
- Endotelina 1
- Factores del complemento C3a, C5a
- Óxido Nítrico
- Células polimorfonucleares:
  - Radicales de oxígeno tóxicos
  - Enzimas proteolíticas
- Moléculas de adhesión:
  - Endotelio-Leucocitaria ELAM-1
  - Adhesión Intracelular ICAM-1
- Factor de crecimiento transformador beta-1
- Factor de permeabilidad vascular

- Citocinas inflamatorias y procoagulantes derivadas de macrófagos
- Bradicinina
- Trombina
- Factores de coagulación
- Fibrina
- PAI-1
- Sustancia depresora del miocardio
- Beta-endorfina
- Proteínas "heat-shock"

La respuesta sistémica ante la infección está mediada por citocinas, factores solubles proteicos producidos por diversos tipos celulares, cuyo blanco final está en receptores de órganos (Ertel W, 1991; Haupt W, 1999).

Esta respuesta es altamente específica. Tras reconocer la agresión el organismo responde produciendo proteínas solubles y moléculas lipídicas proinflamatorias que activan la defensa celular.

La respuesta de las citocinas es una intrincada red de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios (Harc CEI 1992; Kasai, 1997). Estos mediadores inician un proceso complejo (debido a la redundancia y pleiotropismo de las citocinas) que influye en mecanismos endoteliales, hemodinámicos, de la coagulación y del aparato cardiovascular (Liaw YS, 1997) La liberación de muchos de estos mediadores es a menudo local (acción autocrina y paracrina de las citocinas).

El concepto de sepsis da más peso a la importancia de la producción local de citocinas como parte fundamental de la respuesta total (Bone RC, 1992; Moore, 1993). La duración de la enfermedad también puede alterar la asociación de los mediadores, conduciendo a un estado de alteraciones metabólicas en las cuales el organismo pierde el control sobre su propia respuesta inflamatoria (Horn KD, 1998). Si el equilibrio no puede restablecerse y la homeostasis no se restaura se producirá una reacción masiva proinflamatoria. Esta es la base fisiopatológica de la aparición del síndrome de disfunción multiorgánico (Bone RCI, 1997; Headley AS, 1997).

*a. Mediadores Celulares:*

Son esencialmente las células de defensa monocito-macrófago y los polimorfonucleares. Últimamente han adquirido relevancia las células endoteliales consideradas, cada vez más, un elemento activo con capacidad de liberación de numerosas sustancias (prostaglandinas, factores de adhesión, trombomodulina, factor tisular,...), y no sólo una simple barrera. El endotelio puede considerarse el órgano de "choque" durante la sepsis. Las plaquetas también están implicadas.

El monocito-macrófago participa en la defensa a través de varios mecanismos:

- Es capaz de sintetizar numerosos mediadores solubles de la inflamación como TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, factor estimulante de crecimiento de las colonias (GM-CSF), productos del ácido araquidónico, etc.
- Ejerce acciones directas a través de la fagocitosis y la destrucción intracelular de microorganismos presentes en el foco inflamatorio.
- Participa en la regulación de la respuesta inmune mediante la presentación antigénica a los linfocitos T en presencia de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (linfocitos CD4+) o de clase I (linfocitos CD8+). Sin embargo, para realizar estas acciones es preciso que el monocito-macrófago se active, lo que fundamentalmente se produce a través de la secreción de interleucinas específicas (interferón  $\gamma$ ) por los linfocitos T (Gordon S, 1986).

Los polimorfonucleares son capaces de liberar, una vez activados, mediadores bactericidas como la mieloperoxidasa, la lisozima, las defensinas o la hidrolasa entre otros, responsables últimos del daño tisular que se produce en la sepsis (Fujishima S, 1995).

Los linfocitos, cuya función en la respuesta inmune está bien establecida, no tienen clara su implicación en la sepsis. Cabe destacar su participación en la producción de mediadores solubles que activan a los macrófagos, una vez activados ellos mismos, por el macrófago y el material antigénico desencadenante de la sepsis (Horejsi V, 1991).

La importancia de las células endoteliales radica en:

- Pueden ser activadas por mediadores de la sepsis como TNF- $\alpha$  o la IL-1, liberando a su vez gran cantidad de mediadores primarios y secundarios como el tromboxano A<sub>2</sub>,

prostaglandinas, factores de coagulación, citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-1, GM-CSG), óxido nítrico y la endotelina.

- Una vez dañadas inducen la adhesión leucocitaria a través de receptores específicos (moléculas de adhesión, ICAM-1) que interaccionan con integrinas (Cd11a/CD18, CD11b/CD18) presentes en la membrana leucocitaria
- Promueven la agregación plaquetaria con liberación de sus productos y activación de la cascada de la coagulación (factor tisulr, trombomodulina,...) (Marsh CB, 1996; Ruoslahti E, 1991).

*b. Mediadores humorales o solubles.*

#### Citocinas:

Diversos experimentos realizados en ratones a mediados de la década de 1980 ya pusieron de relieve la importancia del TNF como mediador principal. Posteriormente se han ido identificando otros muchos mediadores de la inflamación que participan como corresponsables de la respuesta inflamatoria sistémica que se da en la sepsis (Bone RC, 1996; Marsh CB, 1996; Tracey KJ, 1993). Éstos constituyen globalmente la denominada cascada de la sepsis. Entre los mediadores solubles, además del TNF y las interleucinas 1, 2, 6, 8 y 10, se encuentran el óxido nítrico, los eicosanoides (leucotrienos, tromboxanos y prostaglandinas), la endotelina 1, el interferón gamma, los factores del complemento, el factor activador de plaquetas, etc.

El sistema inmune está constituido por un complejo entramado de células y moléculas cuya característica fundamental es el reconocimiento específico de antígenos. La "discriminación entre lo propio y lo ajeno" es un aspecto fundamental del sistema inmune. Sin embargo, como en cualquier órgano, los mecanismos homeostáticos que lo regulan pueden fracasar y dar lugar a diversas enfermedades (inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes y neoplasias).

Las citocinas (CK) son factores solubles proteicos "hormona like" producidos por muy diversos tipos celulares. Su importancia es crucial para el normal funcionamiento del sistema inmunitario, y su expresión puede verse alterada en los estados patológicos. Participan en la

regulación del crecimiento y del desarrollo así como en la activación de las células del sistema inmunitario y en la medición de la respuesta inflamatoria.

Las citocinas incluyen a los interferones (IFN), a las interleucinas (IL), a los factores de crecimiento y a varios factores con actividad estimuladora o inhibidora para macrófagos y células dendríticas.

Suelen tener una vida media muy corta y se caracterizan por su unión a receptores específicos de alta afinidad, siendo activas a concentraciones muy bajas (picomolar). La mayoría de las citocinas conocidas actúan de forma paracrina, pero algunas de ellas lo hacen de forma autocrina, es decir sobre las mismas células productoras, como es el caso de la IL-2 que actúa sobre el mismo clon de linfocitos T que la produce en respuesta a un antígeno determinado. Otras pueden actuar a distancia, como la IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral, en la coordinación de la cascada inflamatoria que se produce en situaciones de inflamación sistémica. Por tanto pueden realizar acciones autocrinas, paracrinas y endocrinas (Abbas AK, 1999).

Las citocinas poseen características comunes a todas ellas, entre las que destacan:

- Considerable redundancia, en el sentido de que diferentes citocinas comparten idénticas funciones.
- Dos citocinas pueden tener efecto sinérgico o antagónico.
- Muchas son pleiotrópicas, es decir, son capaces de actuar sobre muy diversos tipos de células induciendo sobre ellas muy diversos efectos. Este pleiotropismo deriva de la expresión en múltiples tipos celulares de receptores para la misma citocina.
- Un tipo de citocina influye sobre la síntesis de otra.
- Una única célula presenta receptores para múltiples citocinas.
- La unión de una citocina a su receptor altera la expresión de receptores tanto para la propia citocina como para otras.

Además resultan esenciales para la regulación de la amplitud, la duración y el tipo de respuesta inmune, así como la intensidad y la naturaleza de la inflamación local y/o sistémica que provoca dicha respuesta.

La nomenclatura de las citocinas ha sido objeto de confusión históricamente. El término linfocina se concibió para denominar a los mediadores derivados de linfocitos, las monocinas eran los mediadores producidos por los monocitos y macrófagos, sin embargo esta nomenclatura ha quedado en desuso ya que algunas son producidas por muchos tipos celulares incluyendo macrófagos, linfocitos, fibroblastos y células endoteliales. Es más, algunas "monocinas" son expresadas por linfocitos y algunas "linfocinas" son producidas por monocitos. Para evitar estas confusiones se ha impuesto el término de citocina.

### **Clasificación funcional de las citocinas**

(es una clasificación artificial debido a que cada citocina tiene múltiples acciones y pertenece, por tanto, a más de una categoría):

a) Reguladoras de la activación linfocitaria.

Son citocinas inmunorreguladoras, que participan en la activación, crecimiento y diferenciación de los linfocitos y los monocitos. Estas se producen mayoritariamente por linfocitos CD4 en respuestas específicas de antígeno. Entre ellas se encuentran: IL-2, IL-4, IL-10, INF- $\gamma$  y factor beta transformador de crecimiento (TGFB).

b) Mediadoras de la inmunidad natural.

La mayoría de ellas están implicadas en la mediación de la inflamación aguda y de las defensas antes de que se inicie la respuesta inmunitaria.

Son las llamadas citocinas proinflamatorias, que son producidas predominantemente por fagocitos mononucleares en respuesta a agentes infecciosos.

Algunos ejemplos son la IL-1, el factor de necrosis tumoral (FNT) alfa y la IL-6; así como la familia de quimiocinas de las citocinas inflamatorias, a la que pertenece la IL-8; las proteínas quimiotácticas de monocitos 1 (MCP-1, MCP-2 y MCP), las proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP-1 alfa y MIP-1 beta) y las citocinas de regulación por activación, expresadas y secretadas en células T normales o RANTES.

c) Citocinas que regulan el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos inmaduros.

Están implicadas en la hematopoyesis y en el crecimiento y diferenciación de las células progenitoras de la médula ósea. Colectivamente se denominan factores estimulantes de colonias (CSF), dado que tienen la propiedad de estimular la formación de colonias celulares en cultivos de médula ósea. Entre ellas están la IL-3, IL-7, IL-9, IL-11, el factor

estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), factor estimulador de colonias de monocitos (M-CSF), etc.

En general las citocinas ejercen sus efectos influyendo sobre la activación genética que conduce a la activación, crecimiento y diferenciación celular, expresión de moléculas de superficie de células funcionales y función de células efectoras. En este sentido, las citocinas pueden tener efectos espectaculares sobre la regulación de las respuestas inmunitarias y el tratamiento de diversas enfermedades.

*Factor de necrosis tumoral, TNF:*

El TNF es un polipéptido de 17.000 D sintetizado fundamentalmente por monocitos, macrófagos y linfocitos activados por otros estímulos (sobre todo por el LPS). Se sabe que tras la administración de endotoxina en sujetos voluntarios sanos se detectan niveles aumentados de TNF durante los primeros 90-180 minutos, lo que coincide con la aparición de fiebre, cefaleas, mialgias, etc. (Michie HRI, 1988). En estudios llevados a cabo en animales se ha podido constatar que la administración de TNF reproduce los mismos efectos hemodinámicos, metabólicos e histopatológicos que la administración de endotoxina. Además, en los sujetos con sepsis se ha demostrado un aumento en el TNF circulante en suero. La administración de anticuerpos anti-TNF a animales disminuye la actividad de la endotoxina o la evita, aunque en estudios controlados amplios no ha mejorado la supervivencia (Hinshaw LB, 1992). Entre sus acciones biológicas destacan la antitumoral, procoagulante y caquectizante, la inducción de liberación de citocinas y la producción de fiebre (Tracey KJ, 1993).

El TNF- $\alpha$  se identificó al estudiar una proteína producida por animales infectados que poseía efectos citotóxicos sobre células tumorales, y de modo independiente al aislar el principal factor responsable de la caquexia que acompaña a las situaciones de diseminación tumoral y de infección crónica, de ahí la denominación de caquectina.

Existen dos moléculas con estas actividades codificadas por genes homólogos: una producida por monocitos-macrófagos y linfocitos denominada TNF- $\alpha$  y otra producida por linfocitos



denominada TNF- $\beta$  (linfotoxina), cuya función fundamental es activar los PMN (Tracey KJ, 1993). Se conocen al menos dos receptores para esta citocina con funciones diferentes, uno de 55KD y otro de 70-80 KD.

Los efectos biológicos del TNF- $\alpha$  dependen en gran parte del estímulo inductor:

- *A bajas concentraciones* actúa sobre leucocitos y células endoteliales en los que induce:

- La expresión de genes que codifican para moléculas de adhesión endoteliales, de manera que el endotelio se vuelve adhesivo para los leucocitos, acción que contribuye a la acumulación de leucocitos en los sitios de la inflamación.
- La activación de neutrófilos y eosinófilos.

- *Si la producción de TNF es mayor*, penetra por la corriente sanguínea y actúa como una hormona. En esta situación los efectos fisiológicos más importantes son:

- Actúa sobre el CTR del hipotálamo induciendo fiebre como pirógeno endógeno.
- Actúa sobre los hepatocitos incrementando la síntesis de ciertas proteínas, como el amiloide A, y junto con la IL-1 y la IL-6 induce en el hepatocito una serie de proteínas que conjuntamente se denominan reactantes de fase aguda.
- Actúa sobre las células endoteliales y fagocíticas induciendo la producción de IL-1 e IL-6 y produce una cascada de citocinas que comparten muchas actividades biológicas.
- Produce anorexia, proteinolisis e inhibición de la lipoproteinlipasa (caquectina) (Beutler B, 1993).

En la sepsis por gram negativos se producen cantidades masivas de TNF, lo que origina colapso circulatorio, coagulación intravascular diseminada y fallo multiorgánico (actúa a través de la síntesis de PG y NO) (Haupt W, 1997).

INTERLEUCINA1, IL-1

Comparte características funcionales y biológicas con el TNF. Es sintetizada principalmente por los macrófagos. Similar al TNF alfa, la IL-1 es un potente inductor de los mediadores secundarios de la sepsis como IL-2, 6 y 8, GM-CSF, metabolitos del ácido araquidónico, óxido nítrico, etc. Además induce directamente fiebre, sueño, anorexia y la liberación de neuropéptidos, como CRH y ADH (Marsh CB, 1996).

Forma parte de las llamadas citocinas proinflamatorias. Tiene muchas propiedades redundantes con el TNF, ya que también es producida por células mononucleares fagocíticas, aunque también se produce por células endoteliales y fibroblastos. Sin embargo, hay diferencias funcionales importantes entre ambos como, por ejemplo, que la IL-1 no produce lesión tisular por sí misma, tampoco provoca necrosis hemorrágica ni fallo multiórgano (Marsh CB, 1996).

Acciones:

- Sobre los endotelios:
  - \* actividad procoagulante.
  - \* producción de prostaciclina.
  - \* expresión de moléculas de adhesión que favorecen la adhesión de los leucocitos y su extravasación.
  - \* producción de factores quimiotácticos para los leucocitos.
- Produce neutrofilia.
- Sobre el SNC:
  - \* somnolencia, anorexia y fiebre.
- Sobre hepatocitos:
  - \* síntesis de proteínas de fase aguda, disminución de la síntesis de albúmina.
- Otros:
  - \* aumento de la reabsorción ósea, caquexia, degradación del cartílago.

Desde el punto de vista diagnóstico es difícil de detectar y su elevación es inconsistente.

### INTERLEUCINA 6, IL-6

Producida por monocitos, macrófagos, linfocitos y fibroblastos, induce la síntesis de proteínas de fase aguda (AA, proteína C reactiva) en el hígado y actúa como factor hematopoyético. En estudios experimentales con animales y humanos, se libera a las 4-6 horas de la inyección de LPS, desapareciendo a las 24-48 horas (Marsh CB, 1996). Se sintetiza en respuesta a la IL-1 y en menor medida al TNF.

Es una citocina inflamatoria, caracterizada por su pleiotropismo y redundancia de acción. En su descubrimiento se identificó por su actividad estimulante de las células B.

Aparte de sus efectos hematológicos, inmunes y hepáticos tiene muchas acciones endocrinas y metabólicas. Es un potente estimulador del eje hipotálamo-pituitario-adrenal produciendo ACTH y está bajo control negativo de los glucocorticoides. De forma aguda estimula la GH e inhibe la secreción de TSH y disminuye las concentraciones séricas de lípidos. Además es secretada durante el estrés y es estimulada por las catecolaminas (Damas P, 1992). La administración de IL-6 produce fiebre, anorexia y fatiga. La IL-6 inhibe la secreción de TNF- $\alpha$  y de IL-1 y activa la producción de reactantes de fase aguda por el hígado.

En este sentido la IL-6 es una citocina tanto proinflamatoria como antiinflamatoria. Es producida no sólo por las células inmunes y las células accesorias del sistema inmune (monocitos, macrófagos, linfocitos, células endoteliales, fibroblastos, astrocitos, microglía) sino también por muchas células y órganos no inmunes (osteoblastos, células del estroma de la médula ósea, queratinocitos, condrocitos, células del epitelio intestinal, células de Leydig de las testículos, células del estroma endometrial, trofoblasto, etc.)(Takeuchi E, 1996; Van Leeuwen M, 1995; Xing Z, 1998).

#### Acciones:

- Contribuye a la estimulación de células B activadas para la producción de anticuerpos.
  - \* Estimula el crecimiento de las células del mieloma.
  - \* Es un factor coestimulante de los linfocitos T y tiene efectos sistémicos que se solapan con la IL-1 y el TNF.

- Eje hipotalámico-pituitario-adrenal:
  - \* Los niveles elevados de IL-6 estimulan el eje, y el cortisol ejerce un feed-back negativo sobre el TNF $\alpha$ , la IL-1 $\beta$  y la IL-6 (Soni A, 1995)
- La elevación de IL-6 produce aumento de la temperatura corporal.
  - \* En animales se ha comprobado que el uso de agentes antiinflamatorios no esteroideos inhibe la termogénesis inducida por la IL-6 lo que sugiere que este efecto está regulado por prostanoideos.
- Síndrome de privación corticoidea:
  - \*Fiebre, cefaleas, fatiga, somnolencia, anorexia y otros (artralgias y mialgias).
  - \*Estos síntomas están en relación con la reducción brusca de niveles de cortisol, y en estos pacientes los niveles de IL-6 están elevados.
  - \*En voluntarios a los que se les ha administrado IL-6 se reproducen los mismos síntomas, lo que sugiere que la IL-6 participa en la patogénesis del síndrome de privación corticoidea.
- Liberación de ADH por la hipófisis posterior:
  - \*Es controlada por los cambios en el volumen intravascular y la osmolaridad.
  - \*El SIADH puede ser causado por múltiples alteraciones (infecciones, ciertos tipos de traumas y la inflamación). Durante este síndrome se produce un incremento de los niveles de citocinas incluida la IL-6 por lo que probablemente ésta participe en la patogenia de éste síndrome.
- Participa en el estrés:
  - \*La administración de adrenalina produce elevación de los niveles de IL-6. Estos datos indican que la IL-6 se secreta durante el estrés en relación con receptores Beta-adrenérgicos.
- Disminuye la secreción de TSH y disminuye los niveles de triiodotironina.
- Es el principal responsable de la síntesis de los reactantes de fase aguda (Bell MJ, 1997; Papanicolau DA, 1998; Van Leeuwen M, 1995).

### INTERLEUCINA 2, IL-2

Es producida fundamentalmente por los linfocitos T CD4 en respuesta al estímulo antigénico (IL-1). En su origen fue denominada factor de crecimiento de linfocitos T (TCGF), actúa de forma autocrina sobre otras poblaciones celulares tales como los linfocitos T CD4 y en menor cuantía sobre los linfocitos T CD8.

Las principales funciones son:

- Es un factor de crecimiento para linfocitos T, y la cantidad de IL-2 sintetizada por las células T CD4 activadas es un determinante importante de la intensidad de las respuestas inmunitarias mediadas por células T. La IL-2 estimula también la síntesis de otras citocinas producidas por las células T, como el IFN- $\gamma$  y la linfoxina. La falta de síntesis de IL-2 causa de anergia de células T específicas de antígeno.
- Estimula el crecimiento de las células NK y aumenta su capacidad citolítica. Esta propiedad ha sido utilizada terapéuticamente en la producción de células LAK.
- Actúa sobre los linfocitos B tanto como factor de crecimiento como en la síntesis de anticuerpos. No parece producir cambios de isotipos.
- Aumenta la permeabilidad capilar dando lugar al síndrome de escape capilar.

### INTERLEUCINAS 3 Y 5, IL-3 E IL-5

En el hombre compiten entre sí por el receptor. Son producidas sobre todo por los linfocitos T activados, si bien los mastocitos, los monocitos, los fibroblastos y las células endoteliales pueden también producirlas.

La IL-3 (o hematopoyetina multiespecífica) promueve el crecimiento de los progenitores hematopoyéticos de todas las series hemáticas (eritroide, granulocitos-macrófagos, eosinófilos, megacariocitos, basófilos) e incrementa la actividad funcional de los eosinófilos y monocitos maduros, pero no la de los neutrófilos.

La *IL-5* tiene un efecto restringido sobre los eosinófilos, de los que constituye el principal regulador de su crecimiento y activación. No está claro que promueva la proliferación de linfocitos B activados y su maduración hacia células secretoras de inmunoglobulinas. La *IL-5* forma parte del espectro de citocinas que secretan las células T CD4+ Th2.

#### INTERLEUCINA 4, IL-4

Es producida por células CD4, aunque también por mastocitos y basófilos.

Acciones:

- Se requiere su presencia para la producción de IgE.
  - \*Es la citocina principal en el estímulo del cambio de isotipo (conformación de cadenas pesadas) a la producción de IgE en un linfocito B. Los animales en los que el gen que codifica para la *IL-4* ha sido alterado son incapaces de producir IgE.
  - \*Es el principal mediador de los fenómenos de hipersensibilidad (defensa frente a helmintos) y el aumento de producción de *IL-4* se considera como un mecanismo principal en el desarrollo de ciertas alergias.
- Inhibe:
  - \*La activación de macrófagos y la mayor parte de los efectos activadores del IFN- $\gamma$  sobre los macrófagos, como la producción de *IL-1* junto a la *IL-10*. Induce la diferenciación de los CD4 a Th2 e inhibe la diferenciación a Th1.

#### INTERLEUCINA 7, IL-7

Es producida por las células de la estroma de la médula ósea y se cree que es un factor importante en el desarrollo de los progenitores linfoides B y T. Promueve la proliferación de los precursores inmaduros de los linfocitos B, mientras que los linfocitos B maduros, incluso los activados con antiinmunoglobulina no responden. Así mismo, promueve la proliferación de los timocitos más inmaduros (CD4, CD8) por un mecanismo independiente de la *IL-2*. En los linfocitos T periféricos maduros causa proliferación si están co-estimulados con mitógenos. En este último caso, la *IL-7* parece promover la proliferación dependiente de *IL-2* (incrementando la producción de *IL-2* y/o la expresión de su receptor).

### INTERLEUCINA 8, IL-8

Pertenece a la familia de las quimiocinas o citocinas quimiotácticas, que tienen un papel crítico como iniciadoras y promotoras de las reacciones inflamatorias.

Tienen un peso molecular bajo (8-10 KD) y se han dividido en dos subfamilias, alfa y beta, basándose en criterios estructurales y en la localización cromosómica (cromosoma 4, las alfa; cromosoma 17, las beta). Cada subfamilia está constituida por varios miembros, entre los que está la IL-8, que es la más conocida y forma parte de la subfamilia alfa.

La IL-8 es producida por monocitos-macrófagos, neutrófilos, fibroblastos, células endoteliales y linfocitos T, y es un potente factor quimiotáctico para los neutrófilos, basófilos y una pequeña población de linfocitos T CD4+ y CD8+.

- En los neutrófilos causa su activación y aumenta la expresión de integrinas (beta-2), lo que determina su adhesión al endotelio facilitando su diapédesis y extravasación.
- No provoca fiebre ni induce proteínas de fase aguda, pero causa neutrofilia.
- Se detecta en la circulación de pacientes con enfermedades inflamatorias (Ozaran K) y traumatismos extensos, en los focos inflamatorios de diversas enfermedades, como la sinovial de la artritis reumatoide y las lesiones psoriásicas (Friedland JS, 1992).

### INTERLEUCINA 10, IL-10

Es una interleucina con potentes propiedades inhibitorias sobre unas células y estimulantes sobre otras. Es producida por los linfocitos T activados, así como por otros muchos tipos celulares (células B activadas, macrófagos, linfomas de células de queratinocitos).

Es una de las citocinas producidas por las clonas de células T CD4+ del tipo Th2.

Acciones:

- Inhibe:

\*La proliferación de las células Th1 y la secreción de citocinas por estas células y por las células NK.

\*La secreción de citocinas proinflamatorias (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8) por los monocitos-macrófagos (Montravers P, 1999).

\*La expresión de moléculas MCH de clase II por los monocitos-macrófagos y su función de célula presentadora de antígeno (APC).

- Estimula:

\*Los linfocitos B, promoviendo su liberación y maduración hacia células secretoras de inmunoglobulinas.

\*El crecimiento de los mastocitos.

El virus de Epstein-Barr codifica un péptido de 17 kD que tiene gran analogía con la IL-10 (Derkx B, 1995; Doughty L, 1998; Lehmann AK, 1995).

Varios estudios en animales sugieren un papel importante de la IL-10 en la protección del huésped frente al fallo multiórgano y la muerte, sobre todo producidos por sepsis por gramnegativos. Esta protección parece estar en relación con la inhibición de la producción de TNF- $\alpha$ , IL-1, 6 y 8, INF- $\gamma$ , óxido nítrico y prostaglandinas. En estudios en fase 1 en humanos se ha observado tras la administración de IL-10 una inhibición del 65-95% en la producción de TNF- $\alpha$  e IL-1 por células de sangre periférica de los pacientes. En contraste, en pacientes con sepsis meningocócica se ha observado que los niveles altos en suero de IL-10 se asocian con una mayor mortalidad (Marsh CB, 1996; Chernof AE, 1995; Derkx B, 1995).

### INTERLEUCINA 12, IL-12

Se conoce también como factor estimulante de las células NK. Establece una conexión entre la inmunidad inespecífica y la específica. Es una citocina heterodimérica producida sobre todo por monocitos-macrófagos en respuesta a bacterias, productos bacterianos o parásitos, si bien puede ser producida por linfocitos B activados.

Tiene varios efectos sobre los linfocitos T y las células NK, en los que promueve la activación, proliferación y secreción de citocinas particularmente IFN- $\gamma$ , siendo una citocina de presencia obligada junto con el IFN- $\gamma$  para que se generen células Th1. Por el contrario, la IL-10 y la IL-4 (producidas por células Th2) ejercen efectos negativos sobre su producción.

La IL-12 tiene importancia crítica para que se generen respuestas de tipo Th2.



INTERLEUCINA 13, IL-13

Es una de las últimas citocinas caracterizada. Se ha visto que es parecida a la IL-4 en sus efectos y en su estructura. Se localiza en el cromosoma 5.

INTERLEUCINA 15, IL-15

Producida por monocitos-macrófagos activados así como por una amplia variedad de tejidos. No la producen los linfocitos T.

Actúa como factor de crecimiento de células T similar a la IL-2; utiliza la cadena beta del receptor de IL-2 para la unión y la transducción de señal; potencia la función citotóxica de las células NK y T CD8+.

Interferones:

Se distinguen tres tipos:

- Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), producido mayoritariamente por los fagocitos.
- Interferón- $\beta$  (INF- $\beta$ ) obtenido fundamentalmente de leucocitos y fibroblastos.
- Interferón- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) o inmune, producido por células CD4, CD8 y NK.

El IFN- $\alpha$  es una proteína mientras que el INF- $\beta$  y el INF- $\gamma$  son glucoproteínas.

Comparten ciertas funciones (antivírica, antiproliferativa, inmunomoduladora, antiangiogénica, antifibrótica e inducción de la diferenciación celular), pero tienen también efectos diferentes.

Acciones del IFN- $\alpha$ :

- Inhibe la replicación vírica debido a la secreción de una serie de enzimas que interfiere en la replicación del virus y también en la proliferación celular.
- Aumenta el potencial lítico de las células NK, y por tanto, también contribuye a la capacidad citotóxica de estas células para destruir células infectadas por el virus.

- Modula la expresión de las glucoproteínas del CMH, sobre todo de la clase I, y por tanto, la eficiencia de las células citolíticas CD8.
- El IFN- $\alpha$  incrementa también la expresión de antígenos del CMH de clase II.

Acciones del INF- $\gamma$ :

- Es un potente activador de las células mononucleares fagocíticas, induciendo la síntesis de enzimas implicados en el metabolismo oxidativo, en la destrucción de células tumorales y en la fagocitosis.
- Induce la diferenciación de linfocitos T.
- Está implicado en la diferenciación de las células CD4 hacia la subpoblación Th1 e inhibe la proliferación de Th2.
- Activa la expresión de moléculas del CMH-II.

Derivados lipídicos y Metabolitos del Ácido Araquidónico:

El *factor activador de las plaquetas (PAF)*, se secreta en respuesta al LPS por monocitos, macrófagos, células mesangiales y células endoteliales. Entre sus efectos destacan el estímulo de la producción de TNF- $\alpha$ , IL-1, óxido nítrico inducible, factor tisular, activación y adherencia leucocitaria y agregación plaquetaria. Además en estudios en fase I, pacientes con sepsis por gramnegativos tratados con antagonistas del receptor del PAF presentaron una supervivencia mayor (Camussi G, 1995), pero no en estudios controlados.

El *leucotrieno B4* es un derivado del ácido araquidónico, que se produce en respuesta a patógenos bacterianos y tiene efectos de activación y quimiotaxis sobre los neutrófilos. En la sepsis se ha observado una relación entre concentraciones altas de leucotrieno B4 circulantes, con secreción de citocinas, disfunción del endotelio vascular y muerte (Nakae H, 1994).

Óxido Nítrico (NO):

El óxido nítrico está producido a partir de la L-arginina por la enzima constitutiva NO sintetasa presente en las células endoteliales. Además las células monocitos-macrófagos poseen una NO sintetasa inducible que es estimulada por el LPS, TNF e IL-1.

En la sepsis el NO es el responsable de la hipotensión inducida por el LPS y la depresión miocárdica. También posee propiedades citotóxicas y bactericidas (Payen D, 1996). Inhibe la cadena de citocromos.

Integrinas y moléculas de Adhesión:

Las integrinas son una familia de proteínas de las superficies celulares que median la adhesión celular en la respuesta inflamatoria del huésped. Después de la estimulación con el LPS las células endoteliales expresan varias moléculas de adhesión como la ICAM-1, la cual se une a la integrina CD11b/CD18 de los neutrófilos favoreciendo el acceso de éstos al foco inflamatorio. En estudios experimentales se ha observado que el bloqueo del ligando CD11b/CD18 disminuye las lesiones tisulares inducidas por el LPS (Ruoslahti E, 1991).

## D). FACTORES PRONÓSTICOS.

### I. Sistemas de evaluación clínica (scores).

Uno de los objetivos del uso y estudio de distintos scores en los pacientes agudos es evaluar e intentar definir el pronóstico de estos pacientes. La mayoría de los scores que se utilizan hoy en día están diseñados sobre todo para evaluar a pacientes ingresados en unidades de cuidados críticos por lo que no son operativos para evaluar a pacientes que no están en dichas unidades. Las escalas de puntuación de gravedad intentan integrar datos clínicos en una única variable numérica con capacidad para predecir el curso de un paciente. La utilidad de dichas escalas es ampliamente aceptada. Cuando estos sistemas se aplican en la investigación, los resultados pueden ser comparados más fácilmente y los ensayos clínicos son más objetivos y reproducibles. Además, las puntuaciones pueden utilizarse en la evaluación de la calidad y las comparaciones de la mortalidad esperada y observada pueden ser usadas para evaluar la eficacia de la UCI.

El score más utilizado hoy en día es el APACHE (Acute physiologic and Chronic Health Evaluation). Ha sido ampliamente utilizado en Estados Unidos (Covwen JS, 1994). Se han realizado varias versiones de él; el APACHE II y el APACHE III son las más utilizadas.

- El APACHEII es la versión más usada, valora la enfermedad de base así como la presencia de enfermedades crónicas, además se miden 12 variables durante las 24 horas tras el ingreso en la UCI y se asigna una puntuación según la edad. Es fácil de realizar. Sin embargo tiene defectos ya que disminuye su capacidad predictiva cuando se aplica a pacientes que ingresan procedentes de otras áreas de hospitalización ( Escarce JJ, 1990).
- El APACHE III, es otra versión más amplia que mejora ciertas deficiencias del APACHE II (Kanus W, 1991). Incluye nuevas variables tales como el tratamiento inicial, la enfermedad que ocasionó el ingreso en UCI, la edad del paciente y la historia de enfermedades crónicas. Tiene una puntuación de hasta 47 puntos. Durante las 24 horas tras el ingreso se puntúan 17 variables con un total de hasta 252 puntos.

El APACHE tiene una excelente capacidad de discriminación pero poca capacidad de calibración, en concreto el APACHE III infraestima la mortalidad en pacientes poco graves y por el contrario sobrestima la mortalidad en pacientes muy graves (Zimmerman JE, 1998).

## II. Valor pronóstico de la alteración de la conciencia (Escala de Glasgow).

Los estados confusionales y el coma figuran entre los problemas más frecuentes en la medicina general. La situación no natural de disminución del grado de alerta y de la capacidad de respuesta es un espectro continuo que, en su forma extrema, caracteriza el estado análogo al sueño profundo del que el paciente no puede ser despertado, denominado coma. El coma indica un estado del que el paciente no puede ser despertado mediante estimulación, y en que el enfermo pierde la capacidad para evitar estímulos dolorosos (Young GB, 1990 y 1997).

El coma de origen metabólico se produce por la interrupción del aporte de sustratos energéticos (hipoxia, isquemia, hipoglucemia) o por alteración de las respuestas neurofisiológicas de las membranas neuronales (intoxicación por drogas o alcohol, metabolitos endógenos tóxicos, anestesia o epilepsia). Estas mismas alteraciones pueden provocar disfunción difusa de las neuronas corticales y dar lugar a un estado confusional agudo. De esta forma es posible contemplar la confusión aguda y el coma como parte de un proceso continuo en la encefalopatía metabólica.

En la actualidad, ningún conjunto de signos clínicos, excepto los de la muerte cerebral, predice de forma segura el pronóstico del coma, aunque ciertos conjuntos de signos tienen valor pronóstico. La Escala del Coma de Glasgow se diseñó con el fin de recoger información pronóstica (valor predictivo) de un gran número de pacientes con traumatismo craneoencefálico. El 85% de los pacientes con una puntuación de 3 ó 4 fallece en las 24 horas siguientes. No obstante, sobreviven algunos pacientes con un pronóstico inicial desfavorable, incluida la ausencia de respuesta pupilar a la luz, lo que sugiere que está justificado un tratamiento agresivo en la totalidad de los casos (Jennet B, 1979).

El pronóstico del coma no traumático es difícil por la heterogeneidad de las enfermedades que lo causan (Levy DE, 1981), sin embargo varios investigadores han demostrado que la disfunción cerebral, expresada como una baja puntuación en la escala de Glasgow está asociada a una alta mortalidad en los pacientes con sepsis (Knaus WA, 1992).

- Young GB (1990), estudió a 69 pacientes con fiebre y cultivos positivos. Del total de pacientes, 32 presentaron disfunción cerebral grave, 17 tenían datos de encefalopatía y 20 pacientes no presentaron alteraciones cerebrales. Las alteraciones cerebrales graves se asociaron a SDRA, mortalidad, elevación del BUN, creatinina, fosfatasa alcalina y K+, y a un descenso de la albúmina y de la tensión arterial.
- Knaus WA (1992), encontró que los pacientes que fallecieron presentaban con más frecuencia alteraciones del estado mental respecto a los que sobrevivieron de manera significativa, entendiéndose como alteración una puntuación inferior a 15 (óptimo) en la escala de Glasgow.
- Eidelman LA (1996), observó, en 50 pacientes con sepsis grave, que la presencia de bacteriemia se relacionaba con la encefalopatía, y que la mortalidad se relacionaba con el Glasgow, de manera que los pacientes con un Glasgow de 15 presentaron una mortalidad del 16%, los que presentaban valores de 13 a 14 tuvieron una mortalidad del 20%, en los pacientes con una puntuación de 9 a 12 fallecieron el 50% y los que presentaron valores de 3 a 8 fallecieron el 63%.
- Bossink AW (1998), analizó distintos parámetros de laboratorio, demográficos y clínicos en 300 pacientes con fiebre, como predictores de mortalidad, en comparación con los criterios del síndrome de respuesta inflamatoria. Encontraron que la disminución de la albúmina, la presencia de fiebre adquirida en el hospital, la taquipnea y el descenso del Glasgow tenía mayor capacidad predictiva de mortalidad en los pacientes febriles que los criterios de SIRS.

En los pacientes con sepsis la valoración del nivel de conciencia tiene importancia pues el deterioro de la misma es un signo de encefalopatía secundaria a la sepsis y por tanto expresión de la disfunción multiórgano.

### III. Reactantes de fase aguda (proteínas)

Durante la inflamación se producen en el organismo un gran número de cambios a distancia del lugar de la inflamación que afectan a muchos órganos y sistemas (Kushner I, 1982).

En 1930 se descubrió la proteína C reactiva (su nombre se debe a que reacciona con el polisacárido C del neumococo) en el plasma de pacientes durante la fase aguda de una neumonía por neumococo (Tillet WS, 1930).

A esta serie de cambios en las proteínas se les ha denominado reactantes de fase aguda, aunque estos cambios se pueden ver en pacientes con procesos inflamatorios crónicos y neoplásicos (Kushner I, 1993). Hay proteínas que aumentan y otras que disminuyen (Kosmas EN, 1997; Gabay C, 1999).

#### **a. Proteínas de fase aguda**

*-Proteínas que incrementan sus niveles:*

- Sistema del complemento:  
C3, C4, C9, Factor B, C1 inhibidor, C4b-transportador de proteínas.
- Sistema de la coagulación y del fibrinógeno:  
Fibrinógeno, Plasminógeno, Urokinasa, Proteína S, Vitronectina, Activador tisular del plasminógeno (TPA), Inhibidor del plasminógeno (PAI).
- Antiproteasas:  
Inhibidor de la  $\alpha$ -1 antitripsina, Inhibidor del secretor pancreático de tripsina.
- Proteínas transportadoras:  
Ceruloplasmina, Haptoglobina, Hemopexina.
- Participantes en la respuesta inflamatoria:  
Antagonista del receptor de la IL-1, Proteína transportadora de lipopolisacárido, Factor estimulante de colonias de granulocitos, Secretor de fosfatasa A2.
- Otros:  
Proteína C reactiva, Amiloide sérico A, Fibronectina, Ferritina, Angiotensinógeno.

*-Proteínas que disminuyen su concentración:*

- Albúmina.
- Transferrina.
- Proteína transportadora de tiroxina (Prealbúmina).
- IGF-1 (Somatomedina C).
- PCA (Proteína C activada)
- Antitrombina III.
- Factor XII.

Dentro de las proteínas de fase aguda hay un grupo que incrementa sus niveles en plasma (proteínas de fase aguda positivas), y hay otro grupo que desciende (proteínas de fase aguda negativas) hasta un 25% durante los estados inflamatorios (\*Morley JJ et al, 1982). Estos cambios reflejan su producción por parte de los hepatocitos en caso de aumento (\*Ruot B et al, 2000). La magnitud de estos incrementos de las proteínas de fase aguda pueden oscilar desde un 50% en el caso de la ceruloplasmina y de varios componentes del complemento, hasta aumentar 1000 veces como en el caso de la Proteína C reactiva o el amiloide sérico A.

La PCR (proteína C reactiva) se ha estudiado como factor pronóstico y posible marcador diagnóstico de la sepsis. Se ha visto que sus niveles suelen estar elevados en los pacientes con sepsis.

- Pova P en 1998 realizó un estudio para valorar si la PCR, la temperatura corporal y el recuento de leucocitos eran útiles para detectar la sepsis en los pacientes ingresados en UCI, y encontró que los niveles plasmáticos de PCR > 50 mg/dl son sugestivos de sepsis con una sensibilidad del 98% y una especificidad de 75,5 %, y también de mortalidad. El mismo autor ha publicado recientemente (2002) una revisión sobre el uso y las utilidades de la PCR, en la que confirma su valor diagnóstico independientemente de su cifra alcanzada.
- Hausfater P en 2002 publicó un estudio realizado en pacientes con infección o enfermedades inflamatorias que ingresaban en un servicio de urgencias, en el que los



niveles de procalcitonina fueron la única variable independiente (en el análisis multivariante) asociada al diagnóstico de infección sistémica, al contrario que la PCR. Todos los pacientes que fallecieron tuvieron niveles de procalcitonina mayores de 0.5 ng/mL, y dichos niveles fueron significativamente superiores a los de los pacientes que sobrevivieron.

- Claeys R (2002) realizó un estudio para valorar la relación entre los niveles sanguíneos de procalcitonina, PCR, leucocitos y calcio en los pacientes con shock séptico, y comparar el valor pronóstico y diagnóstico de la procalcitonina y la PCR. Observó que los niveles de procalcitonina se relacionaban con la gravedad de la enfermedad (APACHE II) y con la inflamación (PCR) pero no con los niveles de calcio. Los niveles iniciales de PCR y procalcitonina *per se* tenían escaso poder predictivo, pero el descenso de sus niveles se asoció con una mayor probabilidad de supervivencia. Además la procalcitonina se detecta más precozmente que la PCR

## **b. Citocinas**

Las citocinas que se producen durante la inflamación son las grandes estimuladoras de la síntesis de reactantes de fase aguda (Marie Cl, 1997 y 1998; Norrby-Teglund A, 1995).

Durante los últimos años se ha intentado relacionar la asociación de las citocinas con la respuesta inflamatoria (Stoelben El, 1996; Waage A, 1989) y valorar qué citocinas y qué reactantes de fase aguda tienen valor pronóstico ante un cuadro de SIRS (Rodríguez Gaspar M, 2001; Marano MI, 1990; Marchant A, 1995; Meduri GU, 1995; Ohzato H, 1992; Puren AJ, 1995; Rixen D, 1996; Sulliva J, 1992; Tormo A, 1999).

Diversos estudios han intentado relacionar las citocinas, los reactantes de fase aguda y los scores como factores pronósticos en la sepsis:

- Caladra T et al (1990) analizaron los niveles de IL-1, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  en 70 pacientes con shock séptico. Encontraron que los niveles de IFN- $\alpha$  y IFN- $\gamma$  no se relacionaban con la evolución, sin embargo los niveles séricos de TNF- $\alpha$  y en menor medida la IL-1 $\beta$  estaban elevadas, en el grupo de pacientes que falleció. En este grupo, los niveles de TNF- $\alpha$  persistían elevados en determinaciones sucesivas a lo largo del ingreso.
- Dofferhoff AS en 1992 estudió el papel de las citocinas, TNF- $\alpha$ , IL-6 y de la PCR y amiloide A en 20 pacientes con sepsis, comparándolos con un grupo de pacientes con shock no séptico. El grupo de pacientes con shock séptico presentó niveles elevados de TNF- $\alpha$ , PCR y amiloide sérico A con diferencias significativas respecto al grupo de pacientes con shock no séptico ( $p < 0.05$ ). Observó que el TNF es el principal mediador implicado en la patogénesis del shock, que el PAI-1 está significativamente elevado en los pacientes sépticos y está involucrado en la patogenia de la CID asociada a la sepsis, y que además la IL-6 está implicada en las complicaciones de la sepsis.
- Martin C (1994) estudió los niveles de TNF- $\alpha$  e IL-6 en 30 pacientes con shock séptico ingresados en una unidad de cuidados intensivos. Encontró que el descenso de los niveles de TNF- $\alpha$  se asoció a una evolución favorable, mientras que los pacientes que presentaron niveles elevados de forma persistente presentaron una evolución desfavorable. No encontró valor pronóstico a los cambios de los niveles de IL-6. En el análisis multivariante sólo las concentraciones plasmáticas de TNF- $\alpha$  tuvieron valor pronóstico. La IL-6 está asociada a la fisiopatología del shock séptico pero no pudo encontrar una asociación en relación con la evolución.
- Patel RT (1994) valoró los niveles de citocinas y endotoxinas circulantes en 41 pacientes con sepsis abdominal. A todos les aplicaron el APACHE II. Encontró que todos los pacientes tenían elevados los niveles de IL-6. La sensibilidad de la IL-6 para predecir la mortalidad fue de 86.4% con una especificidad de 78.9%. La IL-6 fue mejor predictor de mortalidad que el APACHE II. Los niveles de IL-1 $\beta$ , TNF y endotoxinas no se relacionaron con la mortalidad.

- Friedland JS (1996) realizó un estudio en un total de 251 pacientes no seleccionados ingresados en una UCI valorando las distintas citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8), los trastornos fisiológicos y la supervivencia. Los resultados indicaban que los niveles de IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8, al ingreso, estaban más elevados con diferencias significativas en los pacientes que fallecieron respecto a los que sobrevivieron ( $p < 0.02$ ,  $p < 0.01$  y  $p < 0.02$  respectivamente). El APACHE III fue el mejor predictor independiente de mortalidad (riesgo 3.17;  $p = 0.02$ ). Los niveles de citocinas en plasma en los pacientes graves eran fluctuantes y poseían poco valor para predecir la evolución. Sólo el TNF- $\alpha$  poseía valor predictivo independiente de mortalidad.
- Marecaux G et al (1996) estudiaron a un total de 38 pacientes con shock séptico de los cuales 18 sobrevivieron y 20 fallecieron. Analizaron los niveles séricos de ácido láctico, IL-6 y TNF- $\alpha$ . El objetivo del estudio era definir su valor predictivo. Los niveles de TNF presentaban una tendencia a estar más elevados en los pacientes que fallecieron. Los resultados indicaban que había una gran variabilidad en los niveles de TNF- $\alpha$  e IL-6 lo que limitaba su valor pronóstico en los pacientes con shock séptico.
- Carlstedt F (1997) estudió los niveles de IL-6 y TNF- $\alpha$  y su relación con la mortalidad y la gravedad de la enfermedad en pacientes ingresados en un servicio de urgencias. Recogió un total de 140 pacientes que presentaban múltiples enfermedades: Ictus, EPOC, IC, IAM, angina de pecho, enfermedades infecciosas y procesos abdominales agudos. A todos se les aplicó el APACHE II. Encontró que las concentraciones de las citocinas proinflamatorias medidas en el momento de ingresar en el servicio de urgencias estaban relacionadas con la gravedad de la enfermedad y con la mortalidad hospitalaria.
- Damas (1997) analizó los niveles de IL-8, IL-6 y TNF- $\alpha$  en 50 pacientes con sepsis. Los pacientes que desarrollaron sepsis grave o shock séptico presentaban niveles superiores de todas las citocinas estudiadas, además existían diferencias significativas respecto a los pacientes que no desarrollaron cuadros clínicos tan graves.

- Martin C et al (1997) evaluó el papel de la IL-6 y del TNF- $\alpha$  en dos procesos clínicos asociados a SIRS: el shock séptico y los politraumatismos (con y sin shock hemorrágico). Incluyó a 25 pacientes con shock séptico y a 60 con traumatismos múltiples. Encontró niveles elevados de TNF- $\alpha$  e IL-6 en los pacientes con shock séptico. En los pacientes con politraumatismos encontró elevación de niveles de IL-6 pero no de TNF- $\alpha$ . Las concentraciones de TNF- $\alpha$  y de IL-6 fueron más elevadas en los pacientes que fallecieron con shock séptico ( $p < 0.001$ ) respecto a los pacientes que fallecieron con politraumatismos ( $p < 0.001$ ). Los niveles de IL-6 fueron mucho más elevados en los pacientes con shock séptico que en los pacientes con politraumatismo ( $p < 0.0001$ ). La elevación de los niveles de IL-6 y de TNF- $\alpha$  en los pacientes con shock séptico se relacionaba con el pronóstico, sin embargo en los pacientes con politraumatismo aunque aparecen elevaciones de los niveles de IL-6, estas elevaciones no se relacionan con la evolución.
- Presterl E en 1997 realizó un estudio para valorar la correlación de las citocinas con el APACHE III y con el MPM (Mortality Prediction Model) en pacientes con sepsis determinando los niveles de IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-12, PCR y TNF-sR. Encontró que los niveles de TNF-sR, IL-6 y PCR estaban elevados en los pacientes que fallecieron respecto a los que sobrevivieron en relación con el tiempo de evolución. Las puntuaciones del APACHE III y MPM fueron más altas de forma significativa en los pacientes que fallecieron que en los que sobrevivieron ( $p < 0.01$ ). Obtuvo los mismos resultados al analizar el grupo de shock séptico respecto al de sepsis.
- Van Dissel JT en 1998 estudió a 464 pacientes con fiebre. Al menos en 339 de ellos constató un proceso infeccioso. Analizó las concentraciones plasmáticas de IL-10 y TNF $\alpha$  en todos ellos, y encontró que las concentraciones de IL-10 eran significativamente mayores en los que fallecieron. En los que no desarrollaron deterioro hemodinámico en las primeras 24 horas (406), los pacientes que fallecieron presentaban concentraciones de IL-10 superiores y de TNF $\alpha$  inferiores que las de los pacientes que sobrevivieron. La relación entre la IL-10 y el TNF $\alpha$  resultó superior entre los fallecidos que entre los supervivientes.

- Glynn P y cols. (1999) en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) estudiaron citocinas (IL-6 y la IL-10) y marcadores de gravedad. Incluyeron a un total de 38 pacientes con CAP divididos en grupos según si presentaban o no los criterios de SIRS (28=SIRS y 10=no SIRS). Encontraron que los pacientes con criterios de SIRS presentaban niveles elevados de IL-6 y de IL-10 de manera significativa respecto a los pacientes que no presentaron criterios de SIRS. Así mismo vio que ambas citocinas se correlacionaban con el APACHE II. Encontró que las personas mayores presentaban igual respuesta inflamatoria. La elevación de la IL-10 en los pacientes con CAP y criterios de SIRS se relaciona con la gravedad de la enfermedad.
- Tormo A et al (1999) realizaron un estudio en el que incluyeron 119 pacientes con problemas heterogéneos (tanto infecciosos como no), ingresados en una unidad de cuidados intermedios. Analizaron su estado de nutrición, así como los niveles de IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-6 además de otros parámetros nutricionales y funcionales. Los pacientes presentaban niveles elevados de IL-6 respecto a los controles. Los niveles de TNF- $\alpha$  se encontraron más elevados con diferencias significativas en los pacientes que presentaron fallo o disfunción de al menos un órgano. Encontraron como predictores de mortalidad un peor estado de nutrición, la elevación de la IL-6 así como otros parámetros bioquímicos (BUN, creatinina, prealbúmina, albúmina...), además de la presencia de disfunción de órganos (CID; uso de ventilación mecánica; coma...). En el análisis multivariante el valor predictivo de la IL-6 fue desplazado por los parámetros de disfunción multiórgano siguiendo una estrecha relación.
- Gogos CA y cols. (2000) midieron los niveles de TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-1ra y sTNFR2 en 65 pacientes con sepsis grave. Tanto las citocinas proinflamatorias como las antiinflamatorias estaban elevadas en los pacientes con sepsis. Los niveles elevados de IL-10 y TNF $\alpha$  y un alto cociente entre la IL-10 y el TNF $\alpha$  se asociaron con la mortalidad.
- Rodríguez-Gaspar M y cols. (2001) realizaron un estudio con 174 pacientes con criterios

de SIRS, 45 con sepsis, 8 con sepsis grave y 13 con shock séptico. Analizaron los niveles en sangre de PCR, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 e IL-10, y encontraron que en los pacientes con SIRS aumentaba la PCR y todas las citocinas estudiadas incluso en aquellos casos en que no se pudo documentar la infección. Dicho aumento de las citocinas fue proporcional a la gravedad del proceso clínico (sepsis, sepsis grave y shock séptico). La IL-6 fue la citocina cuyo aumento se relacionó mejor con el deterioro clínico: peor estado de nutrición, disminución de albúmina, de la hemoglobina, aumento del BUN, del APACHE II y disminución de la conciencia. Los pacientes que fallecieron tenían aumentada la PCR y todas las citocinas, respecto los que sobrevivieron. El aumento de IL-10 fue mayor en los pacientes con sepsis grave o shock séptico, y también en los que fallecieron. Se relacionaron con un peor pronóstico: el aumento de la PCR y de las citocinas, así como la mayor edad, el peor estado de nutrición, la disminución de la albúmina, de la hemoglobina y de la protrombina, el aumento del APACHE II, del BUN y de la creatinina y la disminución de la conciencia. En el análisis multivariante, el aumento de las citocinas IL-6 e IL-10, la disminución del área muscular del brazo, el aumento del BUN y la ausencia de fiebre se relacionaron de forma independiente con el pronóstico.

- Schroder J (1998) analizó la susceptibilidad ante la sepsis en relación al sexo. Estudió a un total de 52 pacientes (19 mujeres y 33 varones) con sepsis quirúrgica, midiendo los niveles de testosterona, 17 $\beta$ -estradiol, IL-6, IL-10 y TNF- $\alpha$  los días 1, 3, 5, 7, 10 y 14 tras el diagnóstico de sepsis. No encontró diferencias en cuanto a la edad o a los datos de gravedad de la sepsis. Sin embargo el pronóstico de la sepsis fue claramente diferente en ambos sexos. Las mujeres con sepsis de origen quirúrgico tenían una menor mortalidad respecto a los hombres (26% vs 70%). Los niveles de TNF- $\alpha$  continuaron en ascenso en los varones tras el diagnóstico de sepsis con diferencias significativas respecto a las mujeres. No encontró diferencias en cuanto a los niveles de IL-6. Los niveles de IL-10 fueron más altos en las mujeres con diferencias significativas respecto a los varones. Sugiere que existe una mayor respuesta antiinflamatoria por parte de las mujeres.

- Majetschack J y cols. (2000) analizaron a 84 pacientes (25 mujeres y 59 hombres) con traumatismos midiendo la producción de IL-6, IL-8, IL-4 e IL-10, así como los niveles de testosterona, estradiol y progesterona. Los varones que desarrollaron sepsis precoz presentaron niveles significativamente más elevados de citocinas proinflamatorias que las mujeres. No se encontraron diferencias en las cifras de hormonas entre los distintos subgrupos de mujeres, sin embargo los varones que desarrollaron sepsis presentaban descensos de las cifras de testosterona e incremento de las cifras de estradiol. No se encontraron diferencias entre los niveles de citocinas antiinflamatorias entre las mujeres y hombres que desarrollaron sepsis.

### **3. OBJETIVOS:**

La orientación de la causa del delirio hacia un problema inflamatorio, posiblemente infeccioso, mediante los datos de la RFA y las concentraciones de citocinas puede ser de gran ayuda para el clínico, en especial en el paciente anciano oligosintomático. Se dispone en la actualidad de sistemas rápidos (unas dos horas) para el análisis de las citocinas en suero. Es necesario, por tanto, estudiar su posible utilidad en situaciones de urgencia y si deberían incorporarse al laboratorio de urgencias.

En la literatura revisada (MEDLINE) no hemos encontrado ningún estudio que relacione el síndrome confusional agudo del anciano con las citocinas, si bien existen estudios que describen el delirio y la confusión como un efecto secundario a la administración de citocinas para el tratamiento de neoplasias (Karp BI et al 1996, Vetto JT et al 1987), y de hepatitis crónica por virus C (Renault PF, 1987, Nozaki O, 1997, Malaguarnera M, 2001)

#### **OBJETIVOS:**

- 1) Analizar, en un servicio médico general (medicina interna), las causas del síndrome confusional agudo desde un punto de vista factorial (edad, presencia o abstinencia de psicofármacos y/o alcohol, gravedad de la enfermedad e insuficiencia de órganos y sistemas, y reacción de fase aguda de origen infeccioso y no infeccioso).
  
- 2) Dado que los procesos inflamatorios pueden, en ocasiones, presentar dificultades para el diagnóstico en el contexto de un síndrome confusional conocer
  - 2.1) en que medida las citocinas se encuentran aumentadas, y si tienen relación con:
    - la intensidad del proceso
    - el SCA
    - el coma (escala de Glasgow)
  - 2.2) si este aumento se relaciona con la presencia de procesos inflamatorios agudos
  - 2.3) si la determinación de las citocinas presenta alguna ventaja diagnóstica respecto a los clásicos reactantes de fase aguda
  - 2.4) si la determinación de citocinas proinflamatorias tiene valor pronóstico a corto y largo plazo



## **II. MATERIAL Y MÉTODOS**

## DATOS CLÍNICOS

Para el desarrollo del presente estudio prospectivo, se han incluido 95 pacientes, 67 varones y 28 mujeres, de edad media de 60.2 años, procedentes del servicio de Urgencias del Hospital Universitario de Canarias, e ingresados en el servicio de Medicina Interna, con síndrome confusional agudo. Para el diagnóstico del SCA se han utilizado los criterios definitorios del DSM-IV. Para ser incluidos el SCA debía iniciarse en las primeras 72 horas del ingreso. Se recogieron datos de, SIRS, sepsis y disfunción de órganos.

### Criterios para el diagnóstico de SCA. DSM IV:

- A) Alteración de la conciencia con disminución de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención.
- B) Cambio de las funciones cognoscitivas o presencia de una alteración perceptiva que no se explique por la existencia de una demencia previa o en desarrollo.
- C) La alteración se presenta en un corto período de tiempo y tiende a fluctuar a lo largo del día.
- D) Demostración a través de la historia, de la exploración clínica y de las pruebas de laboratorio de que la alteración es:
  - Un efecto fisiológico directo de una enfermedad médica.
  - Debida al consumo de medicamentos o a intoxicación por alguna sustancia.
  - Debida a un síndrome de abstinencia.
  - Debida a múltiples etiologías.
  - No especificado (p.e. privación sensorial).

### Criterios de exclusión:

- 1) edad superior a 90 años,
- 2) diagnóstico previo de demencia,
- 3) ingreso en situación terminal para cuidados paliativos,
- 4) negativa de la familia a participar en el estudio

Todos los pacientes fueron valorados al comienzo del síndrome confusional recogiendo los datos que figuran a continuación. Al inicio del síndrome confusional (en un plazo siempre menor de 12 horas) se extrajo sangre para análisis de la que se almacenaron 5 cc de suero a -30°C para la ulterior determinación de citocinas TNF $\alpha$ , IL-6, sIL-2r, sTNFRII, IL-1ra e IL-10, y PCR. En todos los casos se realizó una radiografía de tórax y análisis del sedimento urinario y, cuando procedía hemocultivos y técnicas de imagen cerebral (TAC o RNM)

Se realizó un protocolo de estudio en el que se incluyeron los siguientes datos:

- 1.Nombre y apellidos
- 2.Edad
- 3.Teléfono
- 4.Diagnósticos al ingreso
- 5.Antecedentes personales
- 6.Fármacos
- 7.Alcohol (g/d) y duración del consumo
- 8.Exploración del paciente al ingreso
- 9.Alteración de funciones vitales
  - respiratoria: PaO<sub>2</sub> y PaCO<sub>2</sub>
  - cardíaca: datos de insuficiencia cardíaca
  - circulatoria: perfusión periférica y presión arterial
  - renal: BUN, Cr, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, pH, CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup>, Ca<sup>++</sup> y P
  - hepática: Tiempo de Protrombina, Bilirrubina, ASAT/ALAT, GGT, y FA
- APACHE II
- 10.Criterios de SIRS: leucocitos, % Neutrófilos, FC, FR, PaCO<sub>2</sub>, T<sup>a</sup> (°C)
- 11.Reactantes de Fase Aguda: PCR,  $\alpha$ 1antitripsina, fibrinógeno, Plaquetas, C3, C4, haptoglobina, albúmina, prealbúmina y transferrina
- 12.Citocinas: TNF $\alpha$ , RsTNFRII, IL-1ar, IL-6, IL-8 e IL-10
- 13.Valoración nutricional subjetiva: AT, BB, MS, MI, GS
- 14.Infección (diagnosticados al ingreso según datos clínicos)

- 15.Cultivos (extraídos según indicación clínica)
- 16.Evolución: alta del hospital y recuperación mental
- 17.proceso infeccioso diagnosticado después de iniciado el SCA y tiempo
- 18.criterios del delirio
- 19.comienzo brusco y curso fluctuante (aumenta por la noche)
- 20.falta de atención
- 21.pensamiento desorganizado
- 22.alteración de la conciencia
- 23.Diagnósticos al alta
- 24.Factores potenciales de delirio: edad, fármacos psicotropos, anticolinérgicos, alcohol, abstinencia de fármacos, abstinencia de alcohol, funciones vitales, procesos inflamatorios no infecciosos, infecciones

25.evolución del estado de confusión a lo largo del ingreso (8 días)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Glasgow									
Agitación psicomotriz									
Orientación									
Atención									
Alucinaciones (A/V)									
Lenguaje incoherente									
Pensamiento desorganizado									
Sujeción mecánica									
Psicofármacos (sedación)									

### ESTUDIO NUTRICIONAL

Se realizó mediante el siguiente método:

\*Valoración Nutricional Subjetiva: Método desarrollado por Baker y cols.(1982), una variante simplificada del mismo y que se utiliza de forma sistemática en los pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna. Consiste en la suma de la puntuación asignada por el explorador de cinco ítems descritos a continuación:

- 1. MMSS: masa muscular de los miembros superiores: por inspección (volumen) y palpación (consistencia) de los grupos musculares de hombros, brazo y antebrazo.
- 2. MMII: masa muscular de los miembros inferiores: el mismo examen para cadera, muslo y piernas.
- 3. MT: músculo temporal: valoración por inspección de la pérdida de masa muscular de la fosa temporal así como la valoración del volumen muscular después de la contracción producida por la masticación.
- 4. BB: grasa de Bichat: analizada por la inspección y palpación de la mejilla, la pérdida dentaria frecuentemente muestra una depresión en la mejilla que debe ser diferenciada de la pérdida de grasa.
- 5. GS: grasa subcutánea: medida por inspección y palpación de la grasa de la pared abdominal anterior.

Cada uno de los ítems se puntúa de "0" a "2" de tal forma que a la pérdida intensa del parámetro analizado se le asigna 2 puntos, la moderada 1 punto y la ausencia de pérdida 0 puntos. Esto proporciona un score nutricional entre 0 (mejor estado nutricional) y 10 (peor). (\*Tormo A, 1994).

## **DATOS BIOQUÍMICOS**

Los parámetros analíticos que se realizaron fueron:

- Hemograma: mediante impedancia bioeléctrica, citometría de flujo y tecnología láser se determinó el recuento total de hematíes, leucocitos, fórmula leucocitaria y plaquetas (células/mm<sup>3</sup>). La hemoglobina (g/dl) se determinó por análisis colorimétrico. Todo ello en un analizador Coulter STKS.
- BUN, Creatinina, Albúmina, Sodio, Potasio y gasometría arterial.
- Niveles séricos de Proteína C reactiva (PCR) con dos técnicas: (1) semicuantitativa por aglutinación (técnica habitual del laboratorio de microbiología) por inmunoensayo y (2) inmunoanálisis de fluorescencia polarizada (FPIA) de ABBOT LABORATORIES, U.S.A.

### **DETERMINACIÓN DE CITOCINAS**

Se analizaron los niveles plasmáticos del TNF  $\alpha$ , IL-6, IL10, IL-1ra, sTNF-RII e IL2R.

- IL-6, IL2R, IL-1 $\beta$  y TNF  $\alpha$  se determinaron por inmunometría quimioluminiscencia con el sistema EURO/DPC, Glyn Rhonwy, Reino Unido.
- IL-10 se determinó por inmunoenzimometría en microplacas de MILENIA BIOTEC GmbH, Bad Nauheim, Alemania.
- sTNF-RII e IL-1ra por inmunoenzimometría en microplacas de BIOSOURCE Europe S.A., Bélgica.
- Para la comparación del valor de estas citocinas, se utilizó un grupo de hemodonantes (37 varones y 15 mujeres con una edad media de 49 años) a los que se les extrajo sangre para la determinación de las mismas citocinas por el mismo método.

### **ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS**

- Se analizaron los resultados de los hemocultivos y otros cultivos solicitados siempre según criterios clínicos..
- Se dividieron en: positivos, negativos y no realizados.

### **EVOLUCIÓN CLÍNICA**

La evolución del paciente durante la estancia fue seguida sin intervención en las decisiones diagnósticas ni terapéuticas indicadas por el médico directamente responsable del paciente.

Se evaluó el estado confusional durante 8 días consecutivos desde el inicio del cuadro, siempre por el mismo observador.

Durante el resto del ingreso hubo un seguimiento hasta la resolución del cuadro, la muerte, el traslado a otro centro o el alta hospitalaria.

En los meses siguientes al alta, mediante contacto telefónico, se valoró la evolución y se agruparon en tres categorías: muerto, deterioro mental y vivo sin deterioro.

## MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Los datos obtenidos en el presente estudio fueron analizados con la ayuda del programa estadístico SPSS versión 9.0.

Las variables cuantitativas se expresan en media  $\pm$  E.E.M. (error estandar de la media) y las variables cualitativas en porcentajes.

Para analizar se la distribución se ajustaba a la curva normal, las variables cuantitativas fueron sometidas a la prueba de Kolmogorov-Smirnof. Como la mayoría de las variables no se ajustaban a la distribución normal se ha utilizado, de preferencia, pruebas no paramétricas, en caso de utilizar pruebas paramétricas se realizó una transformación logarítmica previa.

Para estudiar la existencia de asociaciones entre variables categóricas se utilizó la prueba de  $X^2$ , aplicando la corrección de continuidad de Yates cuando la tabla de contingencia era de 2x2, y la prueba exacta de Fisher si alguna de las frecuencias esperadas era menor de 5.

Para analizar la existencia de significación en las diferencias entre las medias de las variables cuantitativas entre dos grupos independientes, se empleó la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney. Para la comparación de variables cuantitativas en más de dos grupos independientes se empleó el test de Kruskal-Wallis. Se estableció el nivel de significación estadística si  $p < 0.05$ . Para analizar que datos tenían capacidad de discriminar entre pacientes afectados de sepsis y no, se realizó análisis de función discriminante.

Se realizó el análisis de supervivencia según el método de Kaplan-Meier para las variables cualitativas. Para analizar las cuantitativas se utilizó el modelo de regresión con covariantes de riesgos proporcionales de Cox. Dado el reducido número de pacientes y fallecidos se utilizó de modo univariante.

### **III. RESULTADOS**



## **I. Distribución de las variables.**

### **II. Factores que influyen en el SCA:**

1. Edad y sexo
2. Consumo de alcohol
3. Sepsis, ACV, cardiopatía y diabetes.

### **III. Características clínicas del Síndrome Confusional Agudo según etiología:**

1. SCA asociado a infección y sepsis.
2. SCA asociado a abstinencia alcohólica.
3. SCA asociado a enfermedad cardiovascular.

### **IV. Estudio de las citocinas y de la PCR:**

1. Edad, citocinas y PCR
2. Citocinas y PCR: diferencias entre casos y controles.
3. Relación entre citocinas y PCR en los pacientes infectados.
4. Relación entre citocinas y PCR y otros reactantes de fase aguda.
5. Relación entre citocinas y PCR y la alteración de la función de órganos.
  - 5.1. Mala perfusión y citocinas y PCR.
  - 5.2. Fósforo y citocinas y PCR.
6. Relación entre citocinas y PCR y factores desencadenantes y/o precipitantes del SCA:
  - 6.1. Infección
  - 6.2. SIRS
  - 6.3. Número de criterios de SIRS
    - a) Número de criterios de SIRS e infección
    - b) Número de criterios de SIRS y consumo de alcohol
  - 6.4. Sepsis
  - 6.5. Secuencia: (1) control, (2) no infección, (3) infección y (4) sepsis
  - 6.6. SAA:
    - a) Correlación entre citocinas, PCR y función hepática.
  - 6.7. Psicofármacos
  - 6.8. Cardiopatía
  - 6.9. ACV isquémico
  - 6.10. HTA
  - 6.11. Diabetes
7. Estudio de la PCR. Comparación de dos técnicas:

## **V. Diagnóstico de sepsis.**

### **VI. Supervivencia:**

1. Mortalidad durante el ingreso (pacientes sin SAA).
  1. Análisis de Kaplan-Meier.
  2. Análisis de Cox.

## I. DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES

Como ya se explicó en el apartado de material y métodos se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para el análisis de la distribución de las variables, observándose que la mayoría (especialmente las citocinas) seguían una distribución no normal y por tanto se utilizaron para el análisis de los resultados principalmente pruebas no paramétricas o paramétricas previa transformación logarítmica.

En la siguiente tabla se describen los resultados de la Prueba de Kolmogorov-Smirnov, en la que la  $p < 0.05$  significa que la distribución no es normal.

	N	Z de Kolmogorov-Smirnov	p
edad	95	1,2	,091
temperatura	95	1,4	,045
frecuencia respiratoria	95	2,0	,001
presión arterial de CO <sub>2</sub>	93	,82	,513
frecuencia cardiaca	95	1,4	,044
leucocitos	95	1,2	,137
neutrófilos	95	1,2	,104
Nº criterios SIRS	95	2,1	,000
tensión arterial sistólica	95	1,5	,025
tensión arterial diastólica	95	1,3	,058
glucemia	95	2,4	,000
BUN	95	2,2	,000
creatinina	95	2,0	,001
cociente BUN/Cr	95	1,3	,071
sodio	95	,89	,414
potasio	95	1,3	,081
calcio	91	,84	,475
fósforo	88	,70	,716
tiempo de protrombina	94	1,9	,002
bilirrubina	90	3,0	,000
ASAT	93	2,5	,000
ALAT	93	3,1	,000
GGT	88	2,9	,000
fosfatasa alcalina	88	1,6	,016
pH	93	,83	,498
bicarbonato	93	,89	,413
presión arterial de CO <sub>2</sub>	93	,82	,513

**Tabla nº 1: Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra**

	<b>N</b>	<b>Z de Kolmogorov- Smirnov</b>	<b>p</b>
apache	95	,68	,742
hemoglobina	95	,84	,480
hematocrito	95	,99	,284
PCR (semicuantitativa)	89	3,0	,000
alfa 1 antitripsina	82	1,3	,053
fibrinógeno	92	,74	,645
plaquetas	95	,86	,458
complemento C3	83	,89	,414
complemento C4	83	,59	,874
haptoglobina	85	,59	,879
albúmina	89	,64	,814
prealbúmina	82	1,2	,117
transferrina	85	,47	,979
glasgow	95	4,3	,000
duración en días	90	1,8	,004
TNF	94	4,2	,000
IL-6	94	3,3	,000
sIL-2R	94	2,0	,001
IL10	95	3,2	,000
sTNFR2	94	2,3	,000
IL1-ra	92	1,9	,002
PCR (fluorescencia)	90	2,4	,000
LgTNF	94	1,7	,005
LgIL6	94	2,0	,000
LgSIL2R	94	,97	,299
LgIL10	95	1,5	,026
LgSTNFR2	94	,93	,352
LgIL1-ra	92	,50	,964
LgPCR	90	,89	,414

**Tabla nº 1 (continuación): Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra.**

## II. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL SCA:

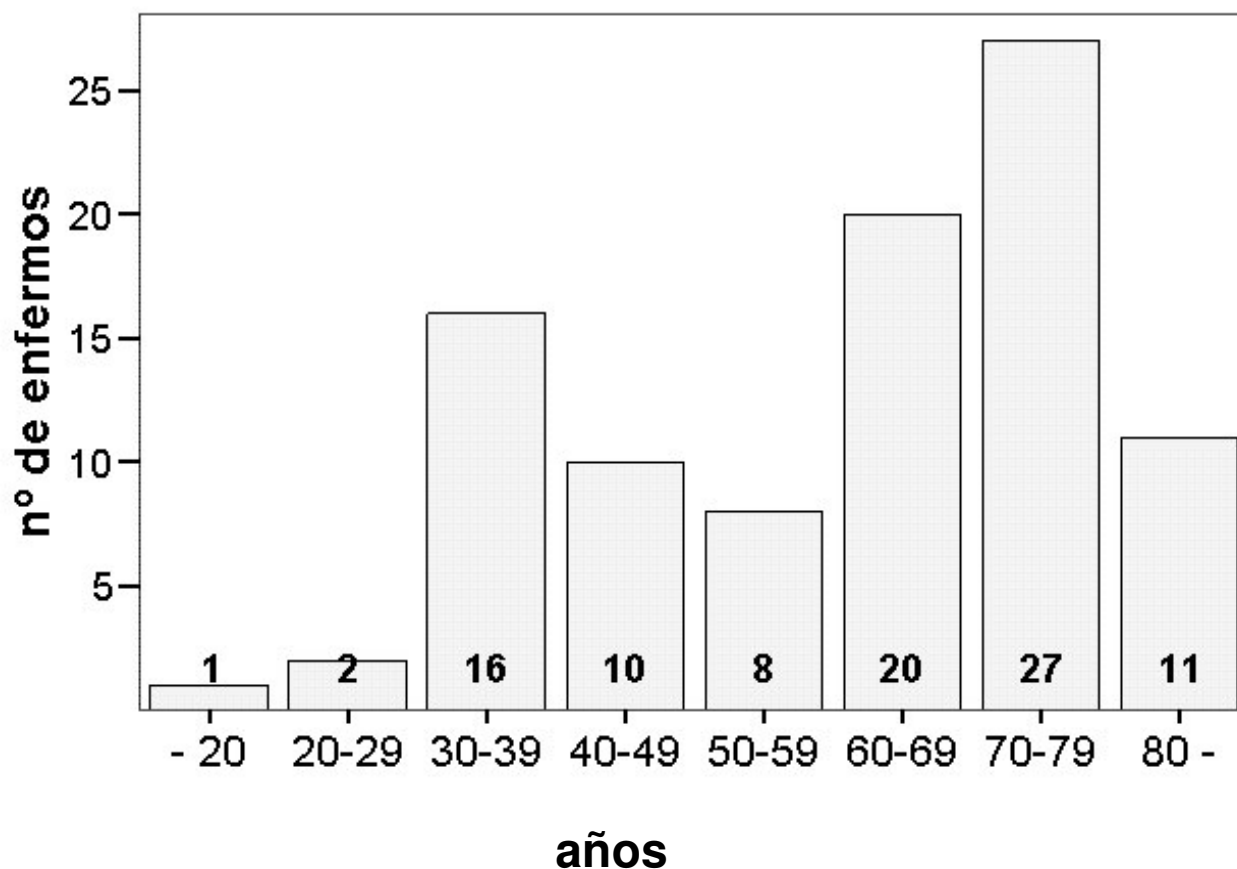
1. Edad y sexo
2. Síndrome de abstinencia alcohólica
3. Sepsis, ACV, cardiopatía y diabetes.

### 1. Edad y sexo:

Estudiamos a un total de 95 pacientes, ingresados por síndrome confusional agudo. La mayor parte eran varones (71%), que tenían una edad significativamente inferior a la de las mujeres.

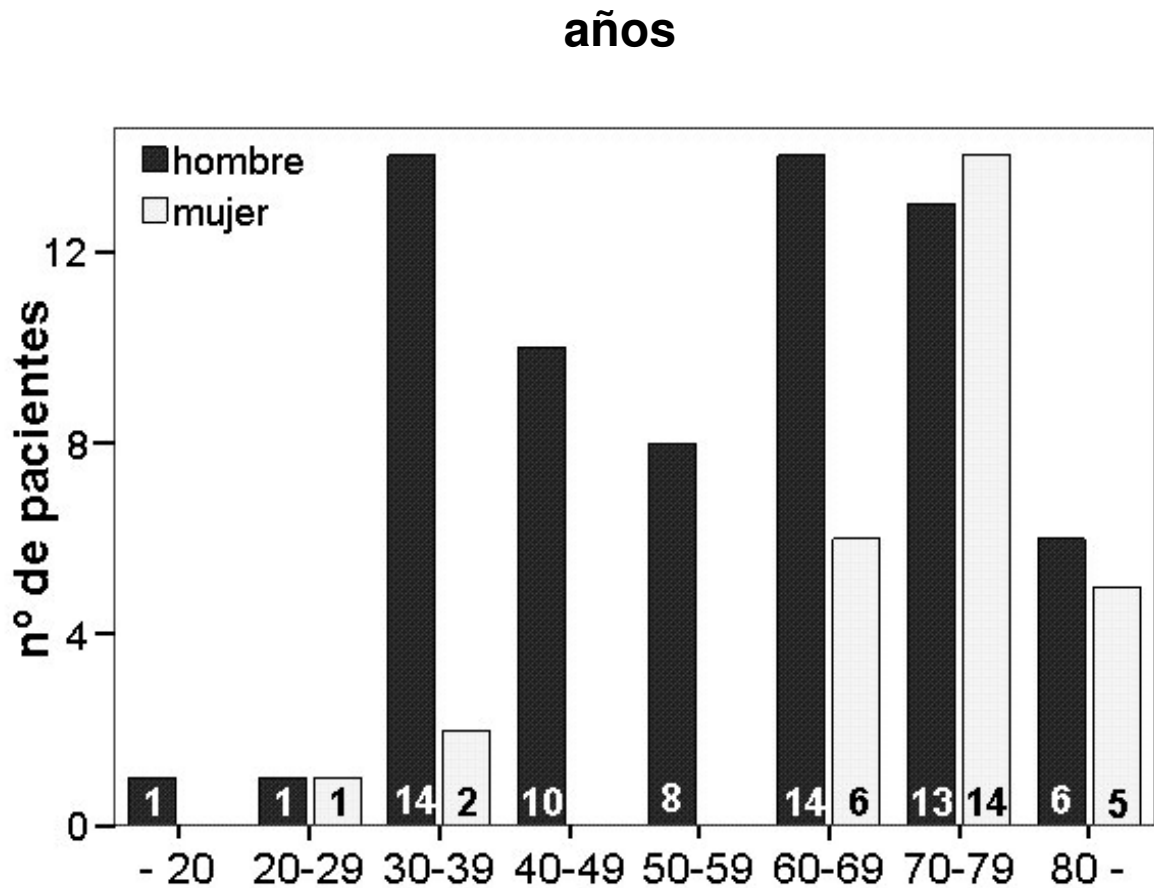
	<b>F=12.1 p=0.001</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típica</b>	<b>Error típico</b>
Hombre		67	56,3	1,8	0,21
Mujer		28	69,5	1,5	0,28
Total		95	60,2	1,7	0,18

**Tabla nº 2: Edad media por sexos.**



**Gráfica nº 1: Distribución etaria bimodal, con un pico en los 30 y otro en los 70 años.**

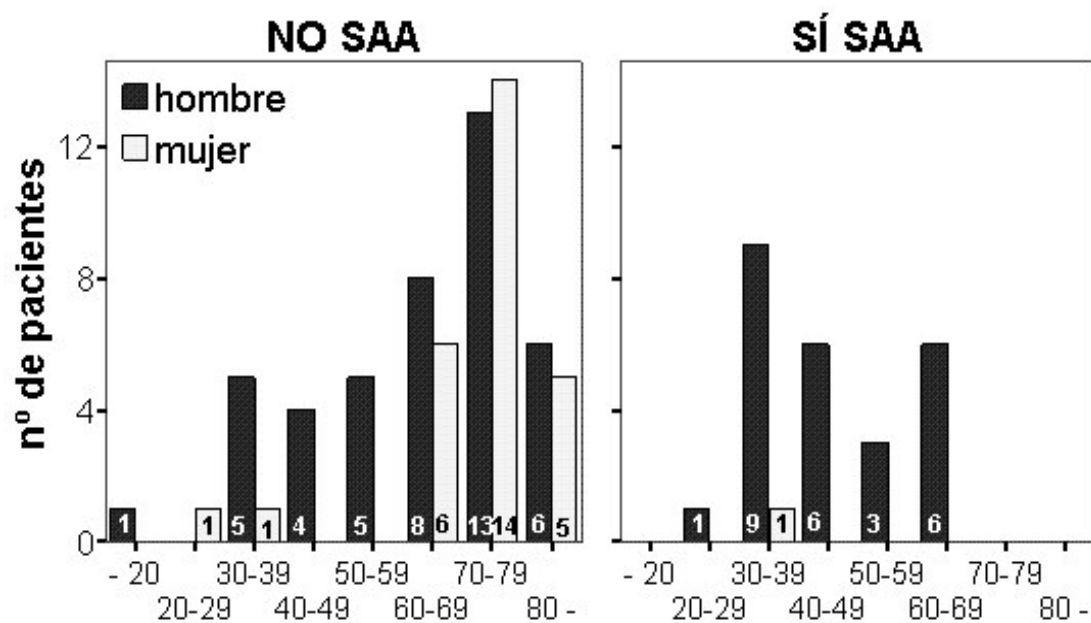
La edad siguió una distribución bimodal, con un primer pico en la década de los 30 años, en la que predominaban los varones alcohólicos, y un segundo pico, más numeroso, en los 70, en el que predominan los casos de sepsis, predominando en este caso de forma relativa las mujeres. Como es obvio, diabetes, HTA, cardiopatía y ACV predominaron en las edades avanzadas.



**Gráfica nº 2: Distribución por sexos, donde se observa que los varones eran significativamente más jóvenes que las mujeres.**

## 2. Síndrome de abstinencia alcohólica (edad y sexo):

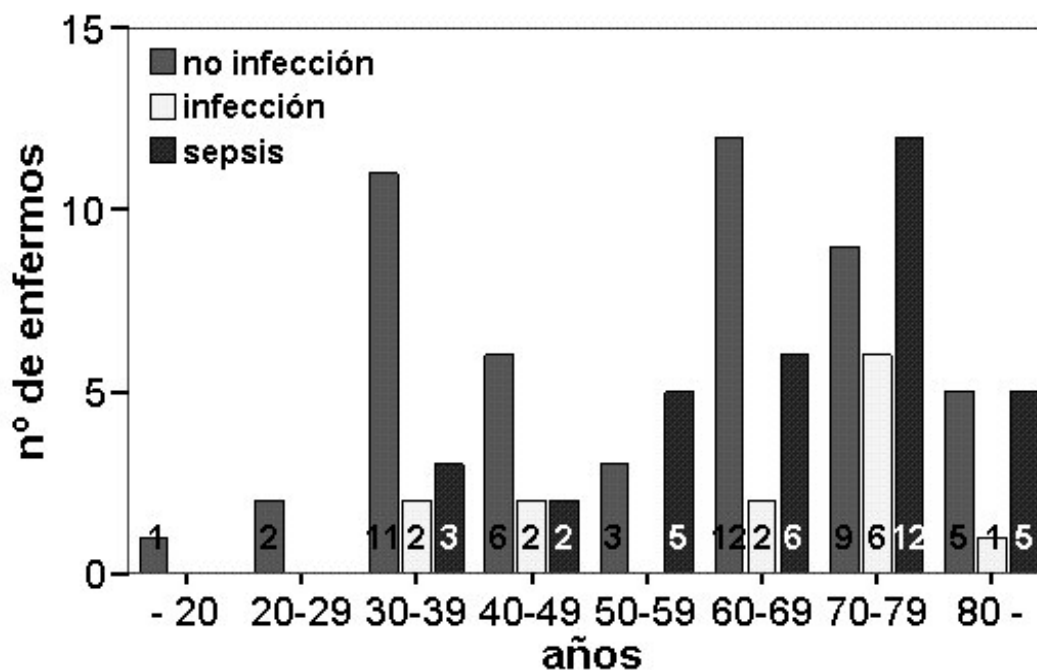
El síndrome confusional agudo por síndrome de abstinencia alcohólica (SCA) ocurre en pacientes jóvenes y varones.



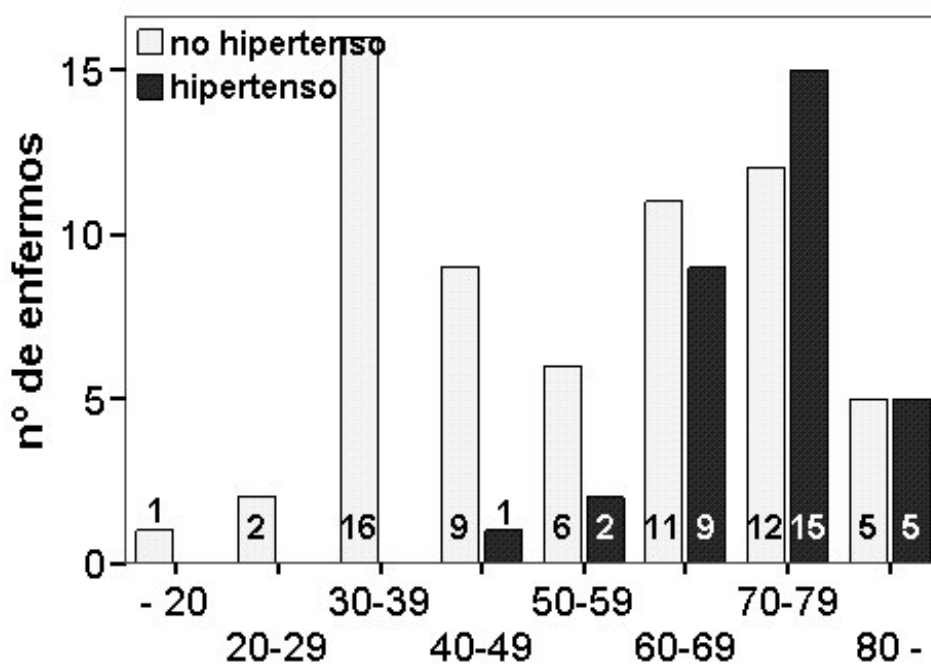
**Gráfica nº 3: El SCA por SAA ocurre preferentemente en pacientes varones jóvenes.**

**3. Sepsis, ACV, cardiopatía y diabetes (edad):**

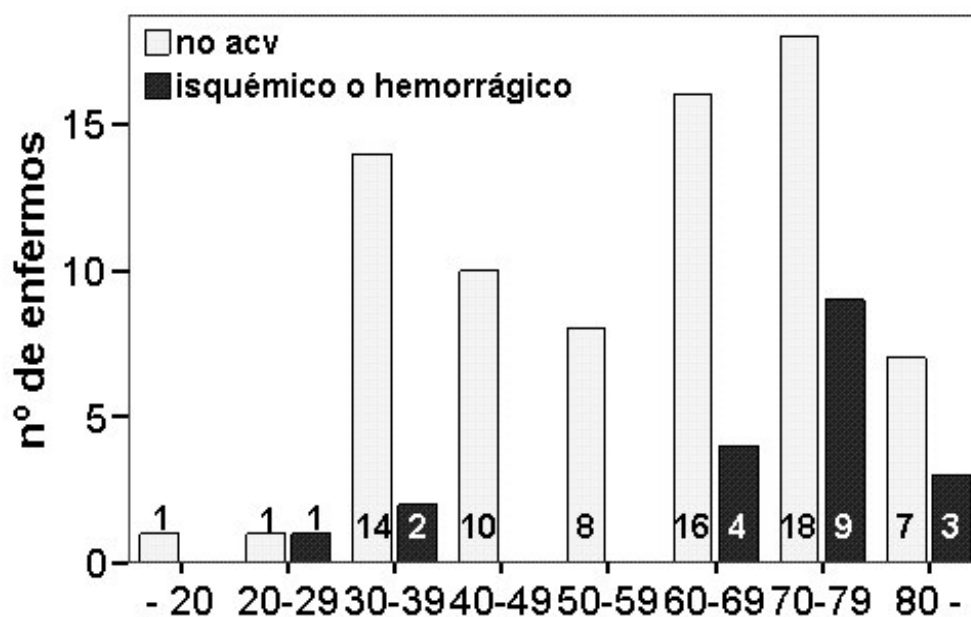
En los pacientes de mayor edad predominan la sepsis, HTA, ACV, cardiopatía y diabetes, como causas más frecuentes del SCA, como se muestra en las gráficas 5, 6, 7 y 8.



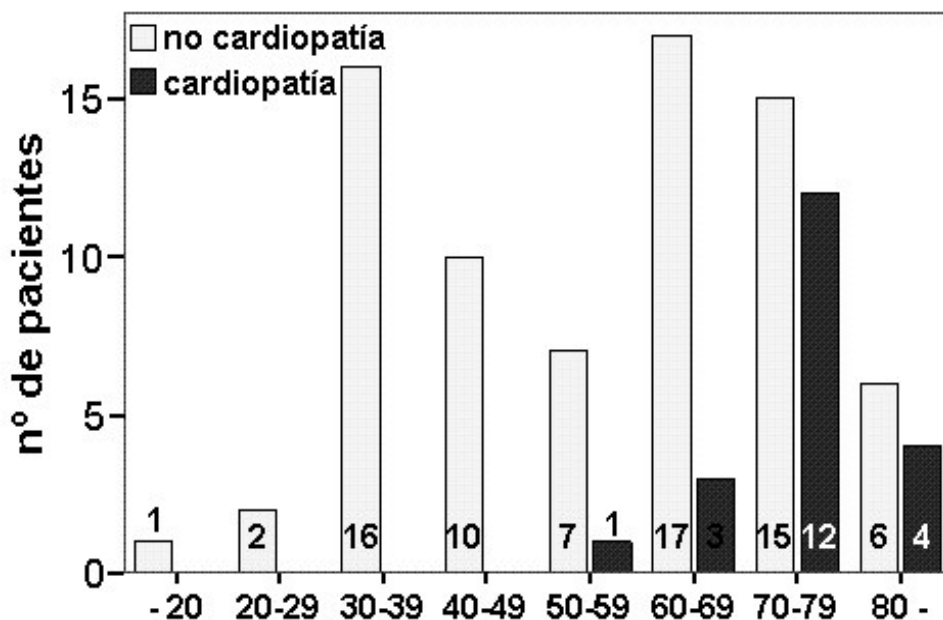
**Gráfica nº 4: SEPSIS.** Los casos de sepsis predominan en el pico de edad de los 70, sin que en éste caso existan diferencias entre sexos.



**Gráfica nº 5: HTA.** La hipertensión arterial se presenta con más frecuencia en edades avanzadas.



**Gráfica nº 6: ACV** La presencia de ACV isquémico o hemorrágico se presenta con más frecuencia en edades avanzadas.



**Gráfica nº 7: Cardiopatía.** La cardiopatía se presenta con más frecuencia en edades avanzadas.



En nuestro estudio de un total de 95 pacientes con SCA, 39 pacientes (41 %) bebían más de 80 gramos de alcohol /día y 26 (27 %) presentaron un síndrome de abstinencia alcohólica. Se constató una infección en 46 pacientes (48 %), con criterios de SIRS en 42 pacientes (44 %), y de sepsis en 33 pacientes (35 %).

La mitad de los pacientes estudiados (49 %) consumían algún fármaco con actividad anticolinérgica (N=47). Con antecedentes de cardiopatía había 20 pacientes, 16 con ACV isquémico, 32 con HTA y 33 con diabetes. Un total de 11 pacientes (12 %) tenían algún antecedente psiquiátrico (8 con depresión, 1 con trastorno psicótico, 1 con neurosis y 1 con trastorno bipolar) y 5 pacientes (5 %) ingresaron con diagnóstico de deshidratación hiperosmolar.

### III. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDO SEGÚN ETIOLOGÍA:

1. SCA asociado a infección y sepsis.
2. SCA asociado a abstinencia alcohólica.
3. SCA asociado a enfermedad cardiovascular

Así pues, dentro de todas las etiologías posibles, analizamos las características clínicas del síndrome confusional agudo de nuestros pacientes, en función de la etiología (factor predisponente y/o precipitante en cada caso) con la finalidad de clasificar en hiperactivo o hipoactivo.

#### 1. SCA asociado a infección y sepsis:

Las características clínicas del síndrome confusional agudo debido a infección y sepsis respecto a otras causas de síndrome confusional agudo:

\*es más frecuente el deterioro de la conciencia (Glasgow 14)

\*se asocia con diabetes

\*es menos frecuente en los pacientes con el SAA

No encontramos relación con:

\*inicio brusco

\*fluctuación

\*agitación psicomotriz

\*lenguaje incoherente

\*alucinaciones

\*desorientación

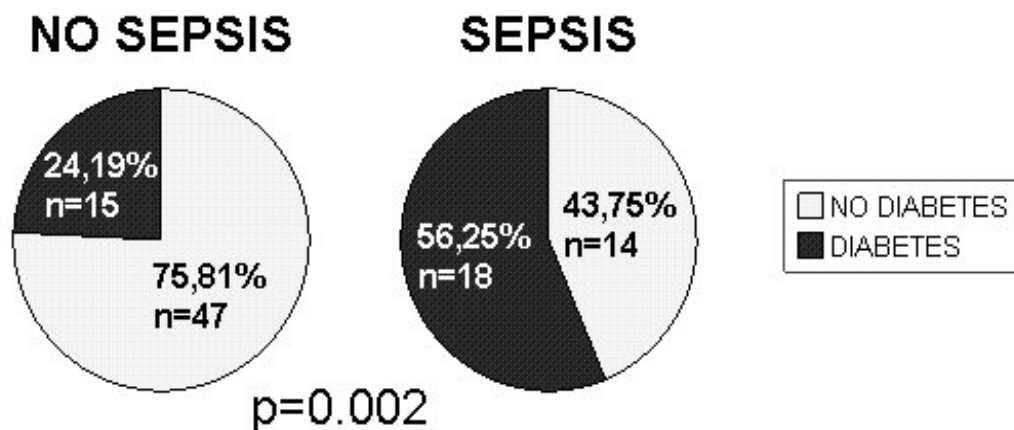
Y tampoco entre sepsis y

Cardiopatía (Chi-cuadrado de Pearson,  $p= 0.667$ )

HTA (Chi-cuadrado de Pearson,  $p= 0.154$ )

ACV isquémico (Chi-cuadrado de Pearson,  $p= 0.773$ )

Enfermedad vascular (Chi-cuadrado de Pearson,  $P= 0.952$ )



**Gráfica n° 8: El SCA por infección y sepsis se asocia con diabetes.**

## **2. SCA asociado a abstinencia alcohólica:**

Las características clínicas del síndrome de abstinencia alcohólica (SAA) respecto a otras causas de síndrome confusional son:

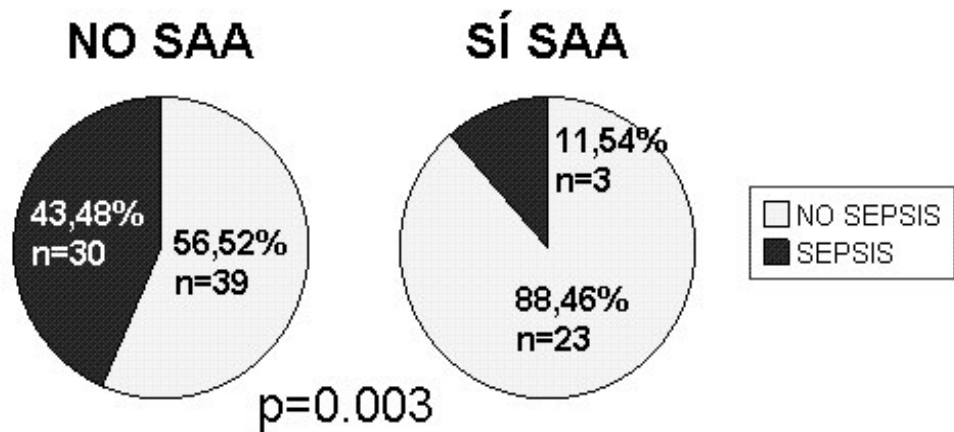
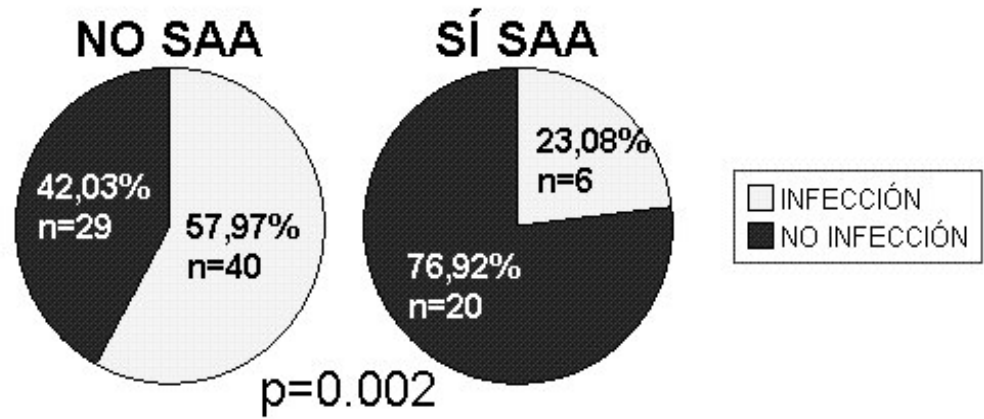
- \*menor edad
- \*menor cifra de neutrófilos
- \*mejor APACHE II
  - mejor glucemia
  - mejor BUN y creatinina
  - mejor estado de nutrición (albúmina y prealbúmina)
  - mejor Glasgow
- \*plaquetas más bajas
- \*ASAT, ALAT y GGT más elevados.
- \*inicio brusco
- \*lenguaje incomprensible
- \*menor incidencia de procesos infecciosos
- \*menor deterioro de la conciencia vigil
- \*mayor frecuencia de agitación psicomotriz
- \*son frecuentes las alucinaciones
- \*más frecuente uso terapéutico de sedantes.

Y además tienen:

- \*menor frecuencia de diabetes
- \*menor frecuencia de HTA
- \*menor frecuencia de cardiopatía
- \*menor frecuencia de enfermedad vascular
- \*menor frecuencia de infecciones

A continuación se muestran dichos análisis con tablas para cada una de dichas características.

SAA: Menor frecuencia de infecciones y sepsis



**Gráficas nº 9 y 10: Los pacientes con SCA por SAA tienen menos sepsis.**

*SAA: Menor frecuencia de infecciones*

		infección		
			sí infección	no infección
SAA	NO	Recuento	40	29
		% de SAA	58,0%	42,0%
		% de infección	87,0%	59,2%
	SÍ	Recuento	6	20
		% de SAA	23,1%	76,9%
		% de infección	13,0%	40,8%

	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	9,2	1	,002
Corrección de continuidad	7,9	1	,005

**Tabla nº 3: Los pacientes con SCA por abstinencia alcohólica, tienen menor frecuencia de procesos infecciosos.**

*SAA: Menor frecuencia de sepsis*

		SEPSIS		
			no sepsis	sí sepsis
SAA	NO	Recuento	39	30
		% de SAA	56,5%	43,5%
		% de SEPSIS	62,9%	90,9%
	SÍ	Recuento	23	3
		% de SAA	88,5%	11,5%
		% de SEPSIS	37,1%	9,1%

	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	8,5	1	,004
Corrección de continuidad	7,1	1	,008

**Tablas nº 4: Los pacientes con SCA por abstinencia alcohólica, tienen menor frecuencia de sepsis.**

*SAA: Menor frecuencia de ACV ISQUÉMICO*

		ACVISQ		
			no ACV isq	ACV isq
SAA	NO	Recuento	54	14
		% de SAA	79,4%	20,6%
		% de ACV isq	69,2%	87,5%
	SÍ	Recuento	24	2
		% de SAA	92,3%	7,7%
		% de ACV isq	30,8%	12,5%

	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	2,22	1	,137
Corrección de continuidad	1,40	1	,237

**Tabla nº 5: Los pacientes con SCA por SAA tienen menor frecuencia de ACV isquémico (no significativo).**

*SAA: Menor frecuencia de DIABETES*

			DIAB		
			no	sí	
SAA	NO	Recuento	37	31	
		% de SAA	54,4%	45,6%	
			% de DIAB	60,7%	93,9%
	SÍ	Recuento	24	2	
% de SAA		92,3%	7,7%		
		% de DIAB	39,3%	6,1%	

	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	11,9	11	,001
Corrección de continuidad	10,3		,001

**Tabla nº 6: Los pacientes con SCA por SAA tienen menor frecuencia de diabetes.**

*SAA: Menor frecuencia de HTA*

			HTA		
			no	sí	
SAA	NO	Recuento	39	29	
		% de SAA	57,4%	42,6%	
			% de HTA	62,9%	90,6%
	SÍ	Recuento	23	3	
% de SAA		88,5%	11,5%		
		% de HTA	37,1%	9,4%	

	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	8,11	1	,004
Corrección de continuidad	6,78	1	,009

**Tabla nº 7: Los pacientes con SCA por SAA tienen menor frecuencia de HTA.**

*SAA: Menor frecuencia de cardiopatía*

			CARDIOPA		
			no	sí	
SAA	NO	Recuento	48	20	
		% de SAA	70,6%	29,4%	
			% de CARDIOPA	64,9%	100,0%
	SÍ	Recuento	26		
% de SAA		100,0%			
		% de CARDIOPA	35,1%		

	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	9,71	1	,002
Corrección de continuidad	8,04	1	,005

**Tabla nº 8: Los pacientes con SCA por SAA tienen menor frecuencia de cardiopatía.**

*SAA: Menor frecuencia de enfermedad vascular*

			Enfermedad Vascular	
			no	sí
SAA	NO	Recuento % de SAA % de EV	41 60,3% 63,1%	27 39,7% 93,1%
	SÍ	Recuento % de SAA % de EV	24 92,3% 36,9%	2 7,7% 6,9%

	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	9,04	1	,003
Corrección de continuidad	7,60	1	,006

**Tabla nº 9: Los pacientes con SCA por SAA tienen menor frecuencia de enfermedad vascular.**

*SAA: Menor frecuencia de deterioro de la conciencia vigil*

			glasgow	
			<15	15
SAA	NO	Recuento % de SAA % de glasgow	21 30,4% 91,3%	48 69,6% 66,7%
	SÍ	Recuento % de SAA % de glasgow	2 7,7% 8,7%	24 92,3% 33,3%

	Valor	p
Chi-cuadrado de Pearson	5,33	,021
Corrección de continuidad	4,16	,041

**Tablas nº 10: En el SAA es menos frecuente el deterioro de la conciencia vigil.**

*SAA: Inicio brusco*

			inicio brusco	
			sí	no
SAA	NO	Recuento % de SAA % de inicio brusco	43 62,3% 64,2%	26 37,7% 92,9%
	SÍ	Recuento % de SAA % de inicio brusco	24 92,3% 35,8%	2 7,7% 7,1%

	Valor	p
Chi-cuadrado de Pearson	8,17	,004
Corrección de continuidad	6,79	,009

**Tablas nº 11: El comienzo del SAA suele ser brusco cuando se compara con otras causas de SCA.**

*SAA: Mayor agitación psicomotriz*

			agitación psicomotriz	
			si	no
SAA	NO	Recuento	4	25
		% de SAA	63,8%	36,2%
	% de agitación psicomotriz		66,7%	86,2%
	SI	Recuento	22	4
% de SAA		84,6%	15,4%	
% de agitación psicomotriz		33,3%	13,8%	

	Valor	p
Chi-cuadrado de Pearson	3,87	,049
Corrección de continuidad	2,95	,086

**Tablas nº 12: El SAA se asocia a agitación psicomotriz respecto a otras causas.**

*SAA: Mayor frecuencia de alucinaciones*

			ALUCINACIONES	
			si	no
SAA	NO	Recuento	14	55
		% de SAA	26,3%	79,7%
	% de ALUCINACIONES		50,0%	82,1%
	SI	Recuento	14	12
% de SAA		53,8%	46,2%	
% de ALUCINACIONES		50,0%	17,9%	

	Valor	p
Chi-cuadrado de Pearson	10,2	,001
Corrección de continuidad	8,68	,003

**Tablas nº 13: Las alucinaciones son más frecuentes en el SAA.**

*SAA: Menor frecuencia de lenguaje comprensible*

			LENGUAJE INCOMPRESIBLE	
			si	no
SAA	NO	Recuento	24	45
		% de SAA	34,8%	65,2%
	% de LENGUAJE		88,9%	66,2%
	SI	Recuento	3	23
% de SAA		11,5%	88,5%	
% de LENGUAJE		11,1%	33,8%	

	Valor	p
Chi-cuadrado de Pearson	5,02	,025
Corrección de continuidad	3,94	,047

**Tablas nº 14: El lenguaje incomprensible no es frecuente en el SAA.**



*SAA: Más uso de sedantes*

		psicofármacos		
		si	no	
SAA	NO	Recuento	15	54
		% de SAA	21,7%	78,3%
	% de psicofármacos		55,6%	79,4%
	SÍ	Recuento	12	14
% de SAA		46,2%	53,8%	
% de psicofármacos		44,4%	20,6%	

	Valor	p
Chi-cuadrado de Pearson	5,53	,019
Corrección de continuidad	4,40	,036

**Tablas nº 15: El uso terapéutico de sedantes es más frecuente en el SAA que en otras causas de SCA.**

### 3. SCA asociado a enfermedad vascular:

Las características clínicas del síndrome confusional en pacientes con enfermedad vascular (ACV o cardiopatía) respecto a otras causas de síndrome confusional (probablemente por la edad) son:

- \*La enfermedad cardiovascular se asocia con HTA
- \*La enfermedad cardiovascular presenta asociación inversa con el SAA
- \*En la enfermedad vascular es menos frecuente la alteración de la atención, el pensamiento desorganizado, la agitación psicomotriz y las alucinaciones

A continuación se muestran las tablas de dichas asociaciones:

#### *Asociación con ACVISQ-- HTA*

			HTA	
			no	sí
ACV-ISQ	NO	Recuento	56	22
		% de ACVISQ	71,8%	28,2%
		% de HTA	90,3%	68,8%
	SÍ	Recuento	6	10
	% de ACVISQ	37,5%	62,5%	
	% de HTA	9,7%	31,3%	

	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	6,95	1	,008
Corrección de continuidad	5,51	1	,019

**Tablas nº 16: El ACV se asocia con HTA.**

#### *Asociación CARDIOPATÍA--HTA*

			HTA	
			no	sí
CARDIO	NO	Recuento	55	19
		% de CARDIOPA	74,3%	25,7%
		% de HTA	88,7%	59,4%
	SÍ	Recuento	7	13
	% de CARDIOPA	35,0%	65,0%	
	% de HTA	11,3%	40,6%	

	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	10,8	1	,001
Corrección de continuidad	9,16	1	,002

**Tablas nº 17: La cardiopatía se asocia con HTA.**

*Asociación ENFERMEDAD VASCULAR--HTA*

			HTA	
			no	sí
EV	NO	Recuento % de EV % de HTA	50 76,9% 80,6%	15 23,1% 46,9%
	SI	Recuento % de EV % de HTA	12 41,4% 19,4%	17 58,6% 53,1%

	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	11,3	1	,001
Corrección de continuidad	9,76	1	,002

**Tablas nº 18: La enfermedad vascular se asocia con HTA.**

*Asociación CARDIOPATÍA--SAA*

			SAA	
			no	sí
CARD	NO	Recuento % de CARDIOP % de SAA	43 64,9% 70,6%	26 35,1% 100,0%
	SI	Recuento % de CARDIOP % de SAA	20 100,0% 29,4%	

	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	9,71	1	,002
Corrección de continuidad	8,04	1	,005

**Tablas nº 19: El SAA se asocia de forma inversa con la cardiopatía.**

*Asociación ENFERMEDAD VASCULAR--SAA*

			SAA	
			no	sí
EV	NO	Recuento % de EV % de SAA	41 63,1% 60,3%	24 36,9% 92,3%
	SI	Recuento % de EV % de SAA	27 93,1% 39,7%	2 6,9% 7,7%

	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	9,04	1	,003
Corrección de continuidad	7,60	1	,006

**Tablas nº 20: El SAA se asocia de forma inversa con la enfermedad vascular.**

*Asociación ACVISQUÉMICO--ATENCIÓN*

			ATENCIÓN	
			sí	no
ACV-ISQ	NO	Recuento	58	20
		% de ACVISQ	74,4%	25,6%
		% de ATENCIÓN	90,6%	66,7%
	SÍ	Recuento	6	10
	% de ACVISQ	37,5%	62,5%	
	% de ATENCIÓN	9,4%	33,3%	

	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	8,30	1	,004
Corrección de continuidad	7,60	1	,010

**Tablas nº 21:** En el SCA con ACV isquémico, es menos frecuente la alteración de la atención.

*Asociación ENFERMEDAD VASCULAR--ATENCIÓN*

			ATENCIÓN	
			sí	no
EV	NO	Recuento	50	15
		% de EV	76,9%	23,1%
		% de ATENCIÓN	78,1%	50,0%
	SÍ	Recuento	14	15
	% de EV	48,3%	51,7%	
	% de ATENCIÓN	21,9%	50,0%	

	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	7,57	1	,006
Corrección de continuidad	6,31	1	,012

**Tablas nº 22:** En el SCA con enfermedad vascular, es menos frecuente la alteración de la atención.

*Asociación ACV ISQUÉMICO--PENSAMIENTO DESORGANIZADO*

			PENSAM	
			sí	no
ACVISQ	NO	Recuento	20	58
		% de EV	25,6%	74,4%
		% de SAA	71,4%	87,9%
	SÍ	Recuento	8	8
	% de EV	50,0%	50,0%	
	% de SAA	28,6%	12,1%	

	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	3,77	1	,052
Corrección de continuidad	2,70	1	,101

**Tablas nº 23:** En el SCA debido a ACV isquémico, es menos frecuente el pensamiento desorganizado.

*Asociación CARDIOPATÍA--AGITACIÓN PSICOMOTRÍZ*

			agitación psicomotriz	
			sí	no
CARDIOP	NO	Recuento	55	19
		% de CARDIO	74,3%	25,7%
	% de agitación psicomotriz		84,6%	65,5%
	SÍ	Recuento	10	10
% de CARDIO		50,0%	50,0%	
% de agitación psicomotriz		15,4%	34,5%	

	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	4,37	1	,039
Corrección de continuidad	3,30	1	,069

**Tablas nº 24:** En el SCA con cardiopatía, es menos frecuente la agitación psicomotriz.

*Asociación CARDIOPATÍA--ALUCINACIONES*

			ALUCINACIONES	
			sí	no
CARDIOP	NO	Recuento	27	47
		% de CARDIO	36,5%	63,5%
		% de ALUCINA		96,4%
	SÍ	Recuento	1	19
		% de CARDIO	5,0%	95,0%
		% de ALUCINA		3,6%

	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	7,46	1	,006
Corrección de continuidad	6,03	1	,014

**Tablas nº 25:** En el SCA con cardiopatía, son menos frecuentes las alucinaciones.

*Asociación ENFERMEDAD VASCULAR--ALUCINACIONES*

			ALUCINACION	
			sí	no
EV	NO	Recuento	24	41
		% de EV	36,9%	63,1%
		% de ALUCIN		86,7%
	SÍ	Recuento	4	25
		% de EV	13,8%	86,2%
		% de ALUCIN		14,3%

	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	5,13	1	,024
Corrección de continuidad	4,05	1	,043

**Tablas nº 26:** Las alucinaciones son menos frecuentes en el SCA cuando existe enfermedad vascular.

*Asociación ENFERMEDAD VASCULAR--ALUCINACIONES*

		PSICOFÁRMACOS		
		SÍ	NO	
CARDIOP	NO	Recuento	24	50
		% de CARDIO	32,4%	67,6%
	% de psicofármacos		92,3%	73,5%
	SÍ	Recuento	2	18
% de CARDIO		10,0%	90,0%	
% de psicofármacos		7,7%	26,5%	

	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	3,96	1	,047
Corrección de continuidad	2,91	1	,088

**Tablas nº 27:** En el SCA con cardiopatía, es menos frecuente la utilización terapéutica de psicofármacos.

#### IV. ESTUDIO DE LAS CITOCINAS Y DE LA PCR.

1. Edad, citocinas y PCR
2. Citocinas y PCR
3. Relación de citocinas y PCR con los pacientes infectados
4. Relación de citocinas y PCR con reactantes de fase aguda
5. Relación entre citocinas y PCR y la alteración de la función de órganos
  - 5.1. Mala perfusión y citocinas/PCR
  - 5.2. Fósforo y citocinas y PCR
6. Relación entre citocinas y PCR y factores inductores del SCA:
  - 6.1. Infección
  - 6.2. SIRS
  - 6.3. Número de criterios de SIRS
    - a) Número de criterios de SIRS e infección
    - b) Número de criterios de SIRS y consumo de alcohol
  - 6.4. Sepsis
  - 6.5. Secuencia: (1) control, (2) no infección, (3) infección y (4) sepsis
  - 6.6. SAA: a) Citocinas/PCR y función hepática
  - 6.7. Psicofármacos
  - 6.8. Cardiopatía
  - 6.9. ACV isquémico
  - 6.10. HTA
  - 6.11. Diabetes
7. Estudio de la PCR. Comparación de dos técnicas

El diagnóstico de sepsis se realizó por la presencia de los criterios de SIRS junto a evidencia de infección. De los 42 pacientes con dos o más criterios de SIRS, 28 tenían evidencia de infección por lo que fueron diagnosticados, sin más, de sepsis. Sin embargo, 5 de los 18 casos diagnosticados de infección, y sin criterios de SIRS, tenían datos de sepsis grave (hipotensión, aumento del BUN y de la creatinina, disminución de las plaquetas), por lo que fueron diagnosticados de sepsis sin criterios de SIRS (ninguno de ellos falleció).

En los siguientes resultados reflejamos los estudios para determinar:

- \*en que medida las citocinas se encuentran aumentadas en el síndrome confusional agudo, y
- \*si este aumento se relaciona con la presencia de procesos inflamatorios agudos

**1. Edad, citocinas y PCR:**

La edad no parece influir sobre las concentraciones de citocinas, si no es a través de la sepsis, que es más frecuente en los más viejos, sin embargo la PCR y el sTNFR2 aumentan con la edad en los controles.

SCA		edad
<b>TNF</b>	Rho de Spearman Sig. (bilateral) N	,15 ,141 94
<b>IL-6</b>	Rho de Spearman Sig. (bilateral) N	,24 ,023 94
<b>sIL-2R</b>	Rho de Spearman Sig. (bilateral) N	,18 ,083 94
<b>IL10</b>	Rho de Spearman Sig. (bilateral) N	,17 ,092 95
<b>sTNFR2</b>	Rho de Spearman Sig. (bilateral) N	,34 ,001 94
<b>IL1-ra</b>	Rho de Spearman Sig. (bilateral) N	,17 ,100 92
<b>PCR</b>	Rho de Spearman Sig. (bilateral) N	,25 ,018 90

CONTROLES		edad
<b>TNF</b>	Rho de Spearman Sig. (bilateral) N	-,08 ,565 52
<b>IL-6</b>	Rho de Spearman Sig. (bilateral) N	-,02 ,895 52
<b>sIL-2R</b>	Rho de Spearman Sig. (bilateral) N	,23 ,097 52
<b>IL10</b>	Rho de Spearman Sig. (bilateral) N	-,01 ,919 52
<b>sTNFR2</b>	Rho de Spearman Sig. (bilateral) N	,54 ,000 52
<b>IL1-ra</b>	Rho de Spearman Sig. (bilateral) N	-,08 ,579 52
<b>PCR</b>	Rho de Spearman Sig. (bilateral) N	,52 ,000 52

**Tablas nº 28 y 29: La PCR y el sTNFR2 aumentan con la edad en los enfermos y controles.**



**Análisis “edad-sepsis”**

La edad influye en la concentración de algunas citocinas (IL-6 y sTNFR2) y la PCR. En el análisis multivariante cuando controlamos la presencias de sepsis, la edad es significativa con el uso de sTNFR2 y de la PCR. Además existe también una correlación entre estas dos y la edad en el grupo control.

<b>edad-sepsis</b>	<b>depende de</b>	<b>Sig.</b>
<b>TNF</b>	sepsis*	,056
<b>IL-6</b>	sepsis	,001
<b>sIL-2R</b>	sepsis	,000
<b>IL10</b>	sepsis	,001
<b>sTNFR2</b>	edad	,006
<b>IL1-ra</b>	sepsis	,009
<b>PCR-Ra</b>	sepsis	,04
<b>PCR-FPIA</b>	edad y sepsis	,000

**Tabla nº 30:** En el análisis multivariante, cuando existe sepsis, la edad es significativa en el caso del sTNFR2 y la PCR. (\*casi significativo)

**2. Citocinas y PCR. Diferencias entre casos y controles:**

Los pacientes con síndrome confusional agudo, con respecto a los controles, presentaban un aumento significativo de todas las citocinas estudiadas (TNF alfa; IL-6; sIL-2R; sTNFR2; IL-1ra e IL-10) y la PCR. Es de destacar que la significación más alta (U de Mann Whitney) se encontró en el caso de la PCR, como muestran las siguientes tablas:

		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
TNF	ENFERMO	94	16,2	75,7	7,81
	CONTROL	52	4,52	1,40	0,20
IL-6	ENFERMO	94	28,5	58,9	6,10
	CONTROL	52	4,51	0,08	0,12
sIL-2R	ENFERMO	94	1169	1181	121,8
	CONTROL	52	472	182	25,3
IL10	ENFERMO	95	16,5	35,30	3,62
	CONTROL	52	4,36	7,60	1,05
sTNFR2	ENFERMO	94	19,7	22,2	2,30
	CONTROL	52	7,01	2,83	0,39
IL1-ra	ENFERMO	92	796	670	69,9
	CONTROL	52	185	96,7	13,4
PCR	ENFERMO	90	6,52	7,35	0,77
	CONTROL	52	1,10	0,72	0,10

U de Mann Whitney

	Z	Sig.
TNF	-4,9	,000
IL-6	-6,6	,000
sIL2R	-4,6	,000
IL10	-7,6	,000
sTNFR2	-6,1	,000
IL1-ra	-7,9	,000
PCR	-8,1	,000

**Tablas nº 31 y 32: Los pacientes enfermos tienen aumentadas todas las citocinas estudiadas y la PCR, en comparación con los controles.**

En los pacientes con síndrome confusional agudo las citocinas se relacionan todas entre sí y con la PCR. Incluso, las citocinas proinflamatorias (TNF, IL-6 y PCR) correlacionaban directamente con las antiinflamatorias (IL-10, receptores solubles y antagonistas de la IL-1):

PACIENTES

**Rho de Spearman**

		<b>TNF</b>	<b>IL-6</b>	<b>sIL-2R</b>	<b>IL10</b>	<b>sTNFR2</b>	<b>IL1-ra</b>	<b>PCR</b>
<b>TNF</b>	Coeficiente		,46	,54	,48	,63	,31	,39
	Sig. (bilateral)		,000	,000	,000	,000	,003	,000
	N		94	94	94	93	91	90
<b>IL-6</b>	Coeficiente	,46		,31	,49	,36	,42	,47
	Sig. (bilateral)	,000		,002	,000	,000	,000	,000
	N	94		94	94	93	91	90
<b>sIL-2R</b>	Coeficiente	,54	,31		,38	,68	,30	,51
	Sig. (bilateral)	,000	,002		,000	,000	,004	,000
	N	94	94		94	93	91	90
<b>IL10</b>	Coeficiente	,48	,49	,38		,54	,42	,38
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000		,000	,000	,000
	N	94	94	94		94	92	90
<b>sTNFR2</b>	Coeficiente	,63	,36	,68	,54		,49	,58
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000		,000	,000
	N	93	93	93	94		92	90
<b>IL1-ra</b>	Coeficiente	,31	,42	,30	,42	,49		,46
	Sig. (bilateral)	,003	,000	,004	,000	,000		,000
	N	91	91	91	92	92		90
<b>PCR</b>	Coeficiente	,39	,47	,51	,38	,58	,46	
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	90	90	90	90	90	90	

**Tabla nº 33: Correlación de citocinas y PCR entre sí en el grupo de pacientes.**

Lo mismo ocurría con los controles, pero con menor significación estadística:

**CONTROLES**  
**Rho de Spearman**

		<b>TNF</b>	<b>IL-6</b>	<b>sIL-2R</b>	<b>IL10</b>	<b>sTNFR2</b>	<b>IL1-ra</b>	<b>PCR</b>
<b>TNF</b>	Coeficiente		-,12	-,02	,18	,11	,28	-,12
	Sig. (bilateral)		,405	,913	,192	,421	,045	,412
	N		52	52	52	52	52	52
<b>IL-6</b>	Coeficiente	-,12		,24	,23	,15	,15	,24
	Sig. (bilateral)	,405		,089	,102	,306	,306	,089
	N	52		52	52	52	52	52
<b>sIL-2R</b>	Coeficiente	-,02	,24		,27	,66	,10	-,02
	Sig. (bilateral)	,913	,089		,057	,000	,500	,890
	N	52	52		52	52	52	52
<b>IL10</b>	Coeficiente	,18	,23	,27		,24	,26	,04
	Sig. (bilateral)	,192	,102	,057		,089	,060	,774
	N	52	52	52		52	52	52
<b>sTNFR2</b>	Coeficiente	,11	,15	,66	,24		,31	,25
	Sig. (bilateral)	,421	,306	,000	,089		,023	,071
	N	52	52	52	52		52	52
<b>IL1-ra</b>	Coeficiente	,28	,15	,10	,26	,31		-,02
	Sig. (bilateral)	,045	,306	,500	,060	,023		,907
	N	52	52	52	52	52		52
<b>PCR</b>	Coeficiente	-,12	,24	-,02	,04	,25	-,02	
	Sig. (bilateral)	,412	,089	,890	,774	,071	,907	
	N	52	52	52	52	52	52	

**Tabla nº 34: Correlación de las citocinas y la PCR entre sí en el grupo control.**

**3. Relación de citocinas y PCR entre sí, seleccionando sólo pacientes infectados:**

Los pacientes diagnosticados de infección al ingreso tenían elevadas todas las citocinas y la PCR, así como otros reactantes de fase aguda: alfa 1 antitripsina, fibrinógeno, haptoglobina, plaquetas y disminución de la albúmina, y alteración de la función de órganos: aumento de BUN y creatinina y del APACHE.

**Rho de Spearman**

	TNF	IL-6	sIL-2R	IL10	sTNFR2	IL1-ra	PCR
<b>TNF</b>							
Coeficiente		,51	,53	,50	,52	,34	,33
Sig. (bilateral)		,000	,000	,000	,000	,021	,029
N		46	46	46	46	45	44
<b>IL-6</b>							
Coeficiente	,51		,31	,56	,37	,46	,47
Sig. (bilateral)	,000		,038	,000	,010	,001	,001
N	46		46	46	46	45	44
<b>sIL-2R</b>							
Coeficiente	,53	,31		,42	,65	,26	,61
Sig. (bilateral)	,000	,038		,004	,004	,089	,000
N	46	46		46	46	45	44
<b>IL10</b>							
Coeficiente	,50	,56	,42		,44	,44	,33
Sig. (bilateral)	,000	,000	,004		,002	,003	,030
N	46	46	46		46	45	44
<b>sTNFR2</b>							
Coeficiente	,52	,37	,65	,44		,55	,54
Sig. (bilateral)	,000	,010	,000	,002		,000	,000
N	46	46	46	46		45	44
<b>IL1-ra</b>							
Coeficiente	,34	,46	,26	,44	,55		,37
Sig. (bilateral)	,021	,001	,089	,003	,000		,014
N	45	45	45	45	45		44
<b>PCR</b>							
Coeficiente	,33	,47	,61	,33	,54	,37	
Sig. (bilateral)	,029	,001	,000	,030	,000	,014	
N	44	44	44	44	44	44	

**Tabla nº 35: Correlación entre las citocinas y PCR, en los pacientes con infección.**

RESULTADOS

Rho de Spearman (INFECCIONES)

	leucocitos	neutrofilos	SIRS nºcr	BUN	creatinina	Na <sup>+</sup>	protromb	hemoglob	alfa 1
<b>TNF</b>									
Coeficiente	,10	,16	,17	,20	,26	-,24	-,29	-,27	,33
Sig. (bilateral)	,518	,283	,250	,184	,081	,113	,053	,073	,043
N	46	46	46	46	46	46	45	46	38
<b>IL-6</b>									
Coeficiente	,21	,24	,35	,13	,11	-,24	-,08	-,21	,34
Sig. (bilateral)	,165	,116	,016	,375	,463	,105	,582	,160	,036
N	46	46	46	46	46	46	45	46	38
<b>sIL-2R</b>									
Coeficiente	-,01	,26	,26	,33	,26	-,34	-,27	-,46	,42
Sig. (bilateral)	,941	,081	,086	,027	,078	,020	,073	,001	,008
N	46	46	46	46	46	46	45	46	38
<b>IL10</b>									
Coeficiente	,13	,28	,16	,06	,10	-,19	-,36	-,31	,36
Sig. (bilateral)	,383	,058	,297	,705	,529	,207	,017	,033	,026
N	46	46	46	46	46	46	45	46	38
<b>sTNFR2</b>									
Coeficiente	,02	,11	,10	,69	,65	-,19	-,34	-,56	,36
Sig. (bilateral)	,875	,470	,516	,000	,000	,197	,025	,000	,025
N	46	46	46	46	46	46	45	46	38
<b>IL1-ra</b>									
Coeficiente	-,08	,05	,09	,24	,13	-,06	-,12	-,02	,26
Sig. (bilateral)	,589	,745	,554	,113	,389	,716	,446	,924	,123
N	45	45	45	45	45	45	44	45	37
<b>PCR</b>									
Coeficiente	,09	,18	,42	,23	,26	-,22	-,26	-,27	,51
Sig. (bilateral)	,561	,237	,005	,142	,089	,158	,096	,078	,001
N	44	44	44	44	44	44	43	44	36

Rho de Spearman (INFECCIONES)

	fibrinóg	plaquetas	C3	C4	haptoglob	albúmina	prealb	transferr	apache	glasgow
<b>TNF</b>										
Coeficiente	,22	-,23	,07	,04	,06	-,20	-,21	-,13	,28	,10
Sig. (bilateral)	,147	,123	,655	,828	,712	,208	,197	,403	,063	,511
N	44	46	39	39	40	42	38	41	46	46
<b>IL-6</b>										
Coeficiente	,29	-,12	-,19	-,19	,03	-,25	-,35	-,34	,15	-,16
Sig. (bilateral)	,059	,429	,239	,247	,869	,109	,033	,030	,308	,304
N	44	46	39	39	40	42	38	41	46	46
<b>sIL-2R</b>										
Coeficiente	,25	-,22	-,20	-,27	-,10	-,49	-,48	-,30	,36	-,02
Sig. (bilateral)	,109	,142	,225	,099	,559	,001	,002	,056	,013	,915
N	44	46	39	39	40	42	38	41	46	46
<b>IL10</b>										
Coeficiente	,17	-,24	,01	-,10	-,17	-,16	-,17	-,25	,09	-,06
Sig. (bilateral)	,261	,110	,953	,555	,287	,307	,306	,119	,536	,704
N	44	46	39	39	40	42	38	41	46	46
<b>sTNFR2</b>										
Coeficiente	,01	-,26	-,29	-,27	-,10	-,61	-,58	-,30	,43	,12
Sig. (bilateral)	,936	,084	,079	,102	,549	,000	,000	,056	,003	,441
N	44	46	39	40	42	42	38	41	46	46
<b>IL1-ra</b>										
Coeficiente	,22	-,24	-,17	-,09	-,17	-,22	-,25	-,25	,16	,07
Sig. (bilateral)	,166	,111	,319	,596	,313	,171	,129	,123	,319	,664
N	43	45	38	38	39	41	37	40	45	45
<b>PCR</b>										
Coeficiente	,45	-,14	-,10	-,09	,04	-,43	-,51	-,35	,37	-,16
Sig. (bilateral)	,003	,355	,564	,614	,823	,006	,002	,030	,015	,295
N	42	44	37	37	38	40	36	39	44	44

**Tablas nº 36 y 37:** Los reactantes de fase aguda, la alteración de la función de órganos y el APACHE II se relacionan con las concentraciones de las citocinas y la PCR pero la relación es menor.

**4. Relación entre citocinas y PCR con otros reactantes de fase aguda:**

Los reactantes de fase aguda ( $\alpha$ 1 antitripsina, fibrinógeno, plaquetas, C3, C4, haptoglobina, albúmina, prealbúmina, transferrina, leucocitos y neutrófilos) se relacionan con las concentraciones de las citocinas.

La intensidad de la disminución de la conciencia vigil valorada mediante la escala de Glasgow no se relaciona con las concentraciones de las citocinas o la PCR.

**Rho de Spearman**

	alfa 1	fibrinóg	plt	C3	C4	haptoglob	albúmina	prealb	transferr	leucos	neutros
<b>TNF</b>											
rho	,28	,11	-,23	-,23	-,14	-,32	-,30	-,38	-,26	,67	,16
Sig	,011	,301	,025	,036	,198	,789	,004	,001	,018	,029	,119
N	82	91	94	83	83	85	89	82	85	94	94
<b>IL-6</b>											
rho	,36	,20	-,06	-,06	-,11	,05	-,26	-,39	-,34	,15	,21
Sig	,001	,057	,570	,574	,305	,657	,014	,000	,002	,154	,040
N	82	91	94	83	83	85	89	82	85	94	94
<b>sIL-2R</b>											
rho	,34	,26	-,10	-,33	-,29	-,00	-,50	-,57	-,40	,71	,27
Sig	,002	,014	,340	,003	,007	,992	,000	,000	,000	,098	,010
N	82	91	94	83	83	85	89	82	85	94	94
<b>IL10</b>											
rho	,30	,27	-,12	-,04	-,07	-,04	-,22	-,24	-,18	,24	,36
Sig	,006	,010	,260	,702	,532	,714	,035	,034	,106	,019	,000
N	82	92	95	83	83	85	89	82	85	95	95
<b>sTNFR2</b>											
rho	,23	,11	-,19	-,40	-,30	-,06	-,70	-,64	-,41	,95	,22
Sig	,035	,304	,070	,000	,007	,613	,000	,000	,000	,062	,033
N	81	91	94	82	82	84	88	81	84	94	94
<b>IL1-ra</b>											
rho	,29	,39	,03	,13	,23	,20	-,22	-,21	-,13	,20	,21
Sig	,009	,000	,810	,265	,040	,072	,040	,063	,234	,057	,049
N	79	89	92	80	80	82	86	79	82	92	92
<b>PCR</b>											
rho	,38	,44	,00	,02	-,03	,19	-,47	-,43	-,32	,21	,31
Sig	,001	,000	,970	,831	,828	,085	,000	,000	,004	,045	,003
N	78	87	90	79	79	81	85	78	81	90	90

**Tabla nº 38: Correlación entre citocinas, PCR y otros reactantes de fase aguda.**

**5. Relación de citocinas y PCR con la alteración de la función de órganos:**

La alteración de la función de órganos (apache, glasgow, neutrófilos, BUN, creatinina, sodio, tiempo de protrombina y hemoglobina) se relacionan con las concentraciones de las citocinas y PCR.

	apache	glasgow	BUN	creatinina	sodio	tiempo de protrombina	hemoglobina
<b>TNF</b>							
Coeficiente	,32	,06	,28	,30	-,29	-,35	-,28
Sig. (bilateral)	,002	,584	,005	,003	,005	,001	,005
N	94	94	94	94	94	93	94
<b>IL-6</b>							
Coeficiente	,20	-,11	,15	,16	-,15	-,10	-,14
Sig. (bilateral)	,052	,282	,157	,131	,163	,339	,194
N	94	94	94	94	94	93	94
<b>sIL-2R</b>							
Coeficiente	,39	-,11	,36	,31	-,35	-,26	-,36
Sig. (bilateral)	,000	,293	,000	,002	,000	,013	,000
N	94	94	94	94	94	93	94
<b>IL10</b>							
Coeficiente	,31	-,06	,25	,26	-,21	-,23	-,18
Sig. (bilateral)	,003	,558	,016	,011	,040	,025	,087
N	95	95	95	95	95	94	95
<b>sTNFR2</b>							
Coeficiente	,51	-,02	,62	,57	-,28	-,39	-,45
Sig. (bilateral)	,000	,817	,000	,000	,006	,000	,000
N	94	94	94	94	94	93	94
<b>IL1-ra</b>							
Coeficiente	,16	-,05	,22	,21	-,10	,12	,09
Sig. (bilateral)	,122	,609	,034	,041	,341	,277	,370
N	92	92	92	92	92	91	92
<b>PCR</b>							
Coeficiente	,37	-,10	,33	,34	-,22	-,13	-,22
Sig. (bilateral)	,000	,345	,002	,001	,037	,234	,035
N	90	90	90	90	90	89	90

**Tabla nº 39: Correlación entre citocinas y alteración de la función de órganos.**



5.1. Mala perfusión, citocinas y PCR:

Los pacientes con síndrome confusional y mala perfusión tienen aumentada la PCR y las siguientes citocinas: sIL-2r y sTNFR2.

mala perfusión		N	Media	Desviación típ.	Error típ de la media
<b>TNF</b>	<b>Sí</b>	11	14.5	22.3	6.71
	<b>No</b>	83	16.5	80.3	8.82
<b>IL-6</b>	<b>Sí</b>	11	55.3	105	31.9
	<b>No</b>	83	24.9	49.6	5.45
<b>IL2R</b>	<b>Sí</b>	11	2059	1644	496
	<b>No</b>	83	1051	1064	117
<b>IL10</b>	<b>Sí</b>	11	42.3	93.9	28.3
	<b>No</b>	84	13.2	15.8	1.72
<b>sTNFR2</b>	<b>Sí</b>	11	30.1	23.8	7.18
	<b>No</b>	83	18.3	21.8	2.39
<b>IL1-ra</b>	<b>Sí</b>	11	906	752	226
	<b>No</b>	81	781	662	73.6
<b>PCR</b>	<b>Sí</b>	11	13.3	10.1	3.05
	<b>No</b>	79	5.58	6.41	.721

U de Mann Whitney

	Z	Sig.
TNF	-1,32	,19
IL-6	-1,63	,10
IL2R	-2,75	,01
IL10	-1,26	,21
sTNFr2	-2,57	,01
IL1-ra	-,487	,63
PCR	-2,57	,01

**Tablas nº 40 y 41: Pacientas con SCA y mala perfusión. Significación estadística.**

5.2. Fosfato, citocinas y PCR:

Los pacientes con síndrome confusional agudo y sepsis presentaron niveles sanguíneos bajos de fosfato (23 pacientes con niveles < 2.5 mg/dl, 9 de ellos ≤ 2 mg/dl). Sin embargo dichos niveles no se relacionaron con las concentraciones de citocinas y PCR en los pacientes con sepsis.

**Rho de Spearman**

		<b>fosfato</b>
<b>TNF</b>	Coeficiente	,17
	Sig. (bilateral)	,382
	N	30
<b>IL-6</b>	Coeficiente	,03
	Sig. (bilateral)	,859
	N	30
<b>sIL-2R</b>	Coeficiente	,23
	Sig. (bilateral)	,228
	N	30
<b>IL10</b>	Coeficiente	,02
	Sig. (bilateral)	,937
	N	30
<b>sTNFR2</b>	Coeficiente	,24
	Sig. (bilateral)	,198
	N	30
<b>IL1-ra</b>	Coeficiente	,16
	Sig. (bilateral)	,401
	N	29
<b>PCR</b>	Coeficiente	,35
	Sig. (bilateral)	,071
	N	28

SEPSIS		N	Media	Desviación típ.	Error típ de la media
<b>fosfato</b>	<b>NO SEPSIS</b>	58	3.34	1.00	0.131
	<b>SEPSIS</b>	30	2.76	.991	0.181

<b>Z</b>	-270
<b>p</b>	,007

**Tabla nº 42: Correlación entre el fosfato y citocinas en los pacientes con SEPSIS. Los pacientes con sepsis presentan concentraciones de fosfato más bajas.**

Incluyendo a todos los pacientes con síndrome confusional agudo, la hipofosfatemia se relacionó con los niveles bajos de protrombina, C3, C4 y transferrina (ver tabla 43).

		<b>fosfato</b>
<b>Nº criterios SIRS</b>	Coeficiente	,06
	Sig. (bilateral)	,586
	N	88
<b>SIRSNUM3</b>	Coeficiente	-,54
	Sig. (bilateral)	,614
	N	88
<b>BUN</b>	Coeficiente	-,07
	Sig. (bilateral)	,514
	N	88
<b>creatinina</b>	Coeficiente	-,01
	Sig. (bilateral)	,933
	N	88
<b>tiempo de protrombina</b>	Coeficiente	,23
	Sig. (bilateral)	,029
	N	88
<b>bilirrubina</b>	Coeficiente	,12
	Sig. (bilateral)	,911
	N	88
<b>ASAT</b>	Coeficiente	,10
	Sig. (bilateral)	,368
	N	88
<b>ALAT</b>	Coeficiente	,17
	Sig. (bilateral)	,112
	N	88
<b>GGT</b>	Coeficiente	,10
	Sig. (bilateral)	,343
	N	88
<b>fosfatasa alcalina</b>	Coeficiente	,08
	Sig. (bilateral)	,458
	N	88
<b>APACHE &gt;10</b>	Coeficiente	-,10
	Sig. (bilateral)	,337
	N	88
<b>alfa 1 antitripsina</b>	Coeficiente	,62
	Sig. (bilateral)	,580
	N	82
<b>fibrinógeno</b>	Coeficiente	,05
	Sig. (bilateral)	,654
	N	86
<b>plaquetas</b>	Coeficiente	,13
	Sig. (bilateral)	,229
	N	88
<b>complemento C3</b>	Coeficiente	,31
	Sig. (bilateral)	,004
	N	83
<b>complemento C4</b>	Coeficiente	,30
	Sig. (bilateral)	,006
	N	83
<b>haptoglobina</b>	Coeficiente	,11
	Sig. (bilateral)	,328
	N	85
<b>albúmina</b>	Coeficiente	,20
	Sig. (bilateral)	,068
	N	88
<b>prealbúmina</b>	Coeficiente	,20
	Sig. (bilateral)	,075
	N	82
<b>transferrina</b>	Coeficiente	,27
	Sig. (bilateral)	,013
	N	84
<b>glasgow</b>	Coeficiente	,15
	Sig. (bilateral)	,151
	N	88

**Tabla nº 43: Correlación entre la alteración de la función de órganos y el fosfato en TODOS los pacientes con SCA. (Rho de Spearman)**

Seleccionando sólo a los pacientes que presentaban fiebre, la hipofostatemia sí se relacionaba con niveles altos de sTNFR2 de forma estadísticamente significativa.

		<b>fosfato</b>
<b>TNF</b>	Coeficiente	,46
	Sig. (bilateral)	,076
	N	16
<b>IL-6</b>	Coeficiente	,01
	Sig. (bilateral)	,978
	N	16
<b>sIL-2R</b>	Coeficiente	,31
	Sig. (bilateral)	,237
	N	16
<b>IL10</b>	Coeficiente	,14
	Sig. (bilateral)	,614
	N	16
<b>sTNFR2</b>	Coeficiente	,65
	Sig. (bilateral)	,007
	N	16
<b>IL1-ra</b>	Coeficiente	,34
	Sig. (bilateral)	,202
	N	16
<b>PCR</b>	Coeficiente	,10
	Sig. (bilateral)	,737
	N	15

**Tabla nº 44: Correlación entre citocinas/PCR con el fosfato, en los pacientes con fiebre.**

**6. Relación entre citocinas y PCR y factores inductores del SCA::**

- 6.1. Infección
- 6.2. SIRS
- 6.3. Número de criterios de SIRS
  - A) Número de criterios de SIRS e infección
  - B) Número de criterios de SIRS y consumo de alcohol
- 6.4. Sepsis
- 6.5. Secuencia: (1) control, (2) no infección, (3) infección y (4) sepsis
- 6.6. SAA: a) Citocinas, PCR y función hepática
- 6.7. Psicofármacos
- 6.8. Cardiopatía
- 6.9. ACV isquémico
- 6.10. HTA
- 6.11. Diabetes

Al valorar con qué factores (infección, abstinencia al alcohol, fármacos, insuficiencia de órganos y sistemas, enfermedad vascular, o edad) se relacionó el aumento de las citocinas en los pacientes con síndrome confusional agudo, encontramos que:

- \*Los pacientes con SAA tenían las citocinas y PCR más bajas que los SCA de otra etiología
- \*Los pacientes cuyo delirio es tratado con sedantes (en su mayoría, pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica) tenían menor reacción inflamatoria
- \*Ninguno de los fármacos estudiados tenía relación con las concentraciones séricas de citocinas
- \*Los pacientes con infección tenían aumentada la PCR y todas las citocinas, aunque el TNF no de forma significativa
- \*Los pacientes con criterios de SIRS tenían aumentados la IL-6, IL-10, PCR, fibrinógeno, plaquetas, creatinina, APACHE II y Glasgow
- \*A medida que aumenta el número de criterios de SIRS, aumenta la proporción de pacientes con infección y sepsis; también algunas citocinas como la IL-6, IL-10, sIL-2R y la PCR
- \*A medida que discurre la secuencia , (1) control, (2) no infección, (3) infección y (4) sepsis, todas la citocinas estudiadas se elevan de forma progresiva y significativa, lo mismo que la PCR.

A continuación se muestran dichos análisis:

6.1. INFECCIÓN

Los pacientes con un síndrome confusional agudo y una infección tienen aumentada la PCR y las siguientes citocinas: TNF alfa, IL-6, sIL-2r, sTNFRII, IL-1ra e IL-10. (que se muestran en las siguientes tablas):

infección		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
TNF	NO INFECCIÓN	48	7.06	4.70	.68
	INFECCIÓN	46	25.8	108	15.9
IL-6	NO INFECCIÓN	48	18.1	42.6	6.14
	INFECCIÓN	46	39.3	71.1	10.5
sIL-2R	NO INFECCIÓN	48	804	724	104
	INFECCIÓN	46	1550	1431	211
IL10	NO INFECCIÓN	49	8,70	9.99	1.43
	INFECCIÓN	46	25.0	48.5	7.16
sTNFR2	NO INFECCIÓN	48	16.9	22.6	3.27
	INFECCIÓN	46	22.6	21.6	3.19
IL1-ra	NO INFECCIÓN	47	551	469.3	68.5
	INFECCIÓN	45	1.05	753.4	112
PCR	NO INFECCIÓN	46	3.49	2.59	.38
	INFECCIÓN	44	9.69	9.20	1.39

U de Mann Whitney

	Z	p
TNF	-1,7	,092
IL-6	-2,4	,022
sIL-2R	-3,9	,000
IL10	-3,9	,000
sTNFR2	-2,8	,016
IL1-ra	-3,5	,000
PCR	-3,4	,001

**Tablas nº 45 y 46: Relación entre citocinas, PCR e infección en los pacientes con SCA.**

En cuanto a los datos generales y de disfunción de órganos en los pacientes infectados encontramos relación con el menor consumo de alcohol, la edad avanzada, la elevación de la temperatura, el BUN, la creatinina, la bilirrubina, los leucocitos, los neutrófilos, la alfa 1 antitripsina, el fibrinógeno, el APACHE II, las plaquetas y la haptoglobina, y la disminución del sodio y la albúmina.

	Z	p
gramos alcohol	-2,6	,010
edad	-2,6	,010
temperatura	-2,1	,036
frecuencia respiratoria	-1,9	,059
frecuencia cardiaca	-,09	,932
BUN	-3,0	,003
creatinina	-2,6	,010
sodio	-2,7	,007
potasio	-,59	,553
calcio	-1,1	,273
fósforo	-1,1	,285
tiempo de protrombina	-,21	,833
bilirrubina	-2,7	,007
ASAT	-2,4	,016
ALAT	-1,6	,115
GGT	-1,9	,057
fosfatasa alcalina	-,96	,339
leucocitos	-4,6	,000
neutrofilos	-5,0	,000
pH	-,40	,686
presión arterial de CO <sub>2</sub>	-1,5	,128
apache	-3,0	,003
bicarbonato	-1,9	,054
hemoglobina	-,70	,486
hematocrito	-,45	,655
alfa 1 antitripsina	-2,8	,005
fibrinógeno	-4,6	,000
plaquetas	-2,7	,006
complemento C3	-,33	,739
complemento C4	-,09	,927
haptoglobina	-2,7	,007
albúmina	-2,9	,004
prealbúmina	-1,3	,180
transferrina	-1,3	,213
glasgow	-1,3	,210
duracion en días	-1,5	,130
valoración nutricional subjetiva	-,16	,875

**Tabla nº 47: Los pacientes con infección tienen mayor reacción de fase aguda y también disfunción de órganos respecto a los no infectados.**

6.2. SIRS:

Los pacientes con síndrome confusional agudo y SIRS tienen aumentada la PCR y las siguientes citocinas: IL-6 e IL-10.

SIRS		N	Media	Error típ. de la media
<b>TNF</b>	NO SIRS	52	7.45	.716
	SÍ SIRS	42	27.1	17.4
<b>IL-6</b>	NO SIRS	52	12.54	2.38
	SÍ SIRS	42	48.21	12.7
<b>sIL-2R</b>	NO SIRS	52	1170	188
	SÍ SIRS	42	1168	145
<b>IL10</b>	NO SIRS	53	11.4	1.95
	SÍ SIRS	42	23.1	7.75
<b>sTNFR2</b>	NO SIRS	52	21.3	3.73
	SÍ SIRS	42	17.8	2.25
<b>IL1-ra</b>	NO SIRS	51	738	82.2
	SÍ SIRS	41	869	119
<b>PCR</b>	NO SIRS	50	4.17	.534
	SÍ SIRS	40	9.47	1.49

U de Mann Whitney

	Z	p
TNF	-1,35	1.76
IL-6	-3,09	,002
sIL-2R	-,99	,323
IL10	-2,77	,006
sTNFR2	-,327	,744
IL1-ra	-,491	,623
PCR	-2,41	,016

**Tablas nº 48 y 49: Concentraciones de citocinas y PCR en los pacientes con SCA y criterios de SIRS.**



En cuanto a los datos generales y de disfunción de órganos encontramos relación con el aumento de temperatura, frecuencia respiratoria, cardíaca, creatinina, leucocitos, neutrófilos, pH, APACHE II, fibrinógeno y plaquetas, y con la disminución del Glasgow.

	Z	P
gramos alcohol	-,943	,346
edad	-1,86	,063
temperatura	-3,54	,000
frecuencia respiratoria	-4,15	,000
frecuencia cardíaca	-4,77	,000
BUN	-1,32	,187
creatinina	-2,34	,019
sodio	-,124	,901
potasio	-,627	,531
calcio	-1,20	,231
fósforo	-,983	,325
tiempo de protrombina	-,852	,394
bilirrubina	-1,56	,119
ASAT	-,097	,923
ALAT	-,077	,938
GGT	-,672	,502
fosfatasa alcalina	-,790	,430
leucocitos	-4,71	,000
neutrofilos	-4,74	,000
PH	-2,60	,009
presión arterial de CO <sub>2</sub>	-1,34	,179
apache	-3,06	,002
bicarbonato	-,486	,627
hemoglobina	-,453	,650
hematocrito	-,442	,658
alfa 1 antitripsina	-1,49	,136
fibrinógeno	-2,49	,013
plaquetas	-2,18	,029
complemento C3	-,387	,698
complemento C4	-,014	,989
haptoglobina	-,053	,958
albúmina	-,406	,685
prealbúmina	-1,17	,242
transferrina	-,974	,330
glasgow	-2,23	,026
duracion en días	-1,08	,282
valoración nutricional subjetiva	-,391	,696

**Tabla nº 50: Significación estadística de la relación de reactantes de fase aguda, función de órganos, el SIRS en los pacientes con SCA.**

6.3. Número de criterios de SIRS:

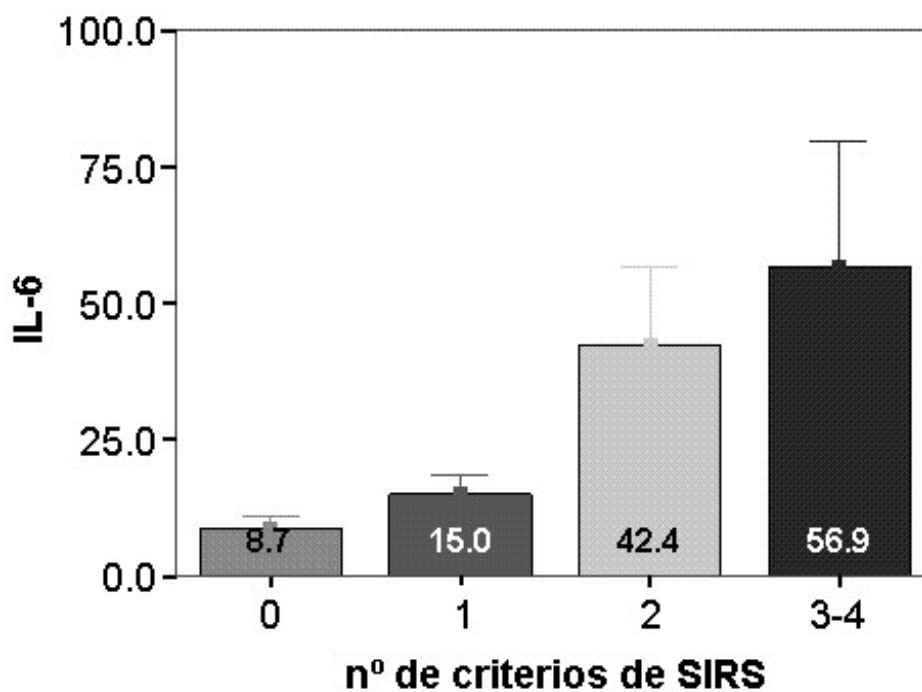
El número de criterios de SIRS se relaciona con la PCR y con las siguientes citocinas: IL-6, sIL-2R e IL-10.

Nº criterios SIRS		N	Media	Error típico
<b>TNF</b>	0	21	5,87	,571
	1	32	8,57	1,07
	2	22	40,3	33,2
	3-4	19	12,8	3,97
<b>IL-6</b>	0	21	8,68	2,24
	1	32	15,0	3,53
	2	22	42,4	14,4
	3-4	19	56,9	23,0
<b>sIL-2R</b>	0	21	736	124
	1	32	1458	284
	2	22	834	149
	3-4	19	1548	247
<b>IL10</b>	0	22	8,89	1,81
	1	32	13,0	2,97
	2	22	18,0	4,30
	3-4	19	29,9	16,5
<b>sTNFR2</b>	0	22	14,2	3,93
	1	31	25,9	5,50
	2	22	14,0	1,98
	3-4	19	22,6	4,19
<b>IL1-ra</b>	0	22	583	8.39
	1	30	831	124
	2	21	653	130
	3-4	19	1.146	196
<b>PCR</b>	0	21	3,15	,491
	1	30	4,88	,803
	2	20	7,33	1,97
	3-4	19	12,0	2,27

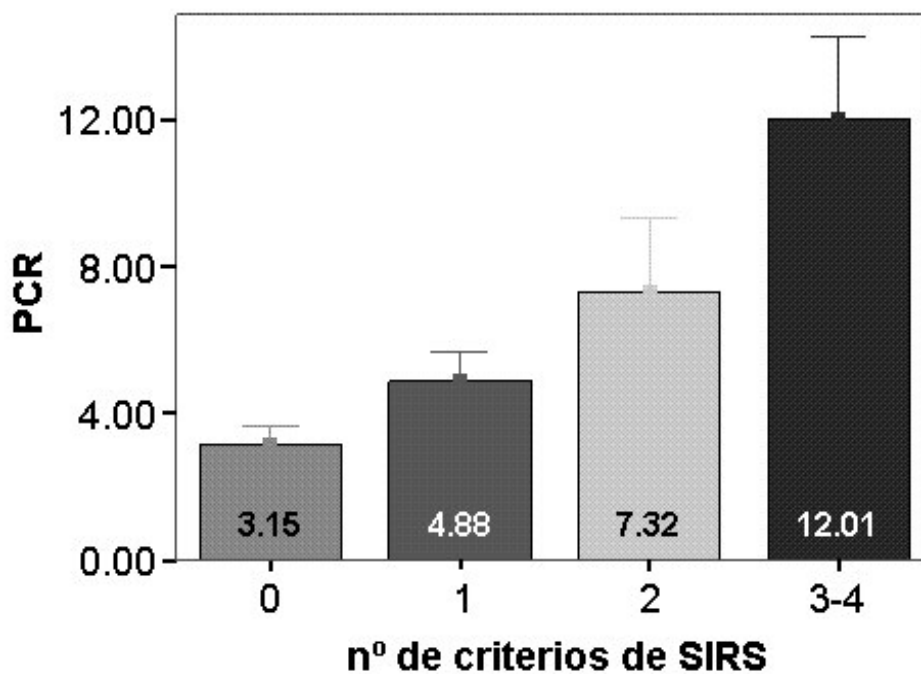
KRUSKAL-WALLIS

	Chi-cuadrado	gl	Sig. asintót.
TNF	4,23	3	,238
IL-6	10,8	3	,013
sIL-2R	11,1	3	,011
IL-10	7,86	3	,049
sTNFR2	7,06	3	,070
IL1-ra	5,40	3	,145
PCR	10,7	3	,013

**Tablas nº 51 y 52: Relación entre citocinas, PCR y el número de criterios de SIRS en los pacientes con SCA.**



Gráfica nº 11: Relación entre la IL-6 y el número de criterios de SIRS.



Gráfica nº 12: Relación entre la PCR y el número de criterios de SIRS.

A medida que aumenta el número de criterios de SIRS, aumentan algunas citocinas como la IL-6, IL-10, sIL-2R y la PCR. A continuación se expresa la U de Man-Whitney.

**0 vs 1**

	<b>Z</b>	<b>p</b>
TNF	-1,26	,206
IL-6	-1,19	,234
sIL-2R	-2,06	,040
IL10	-,255	,789
sTNFR2	-1,86	,063
IL1-ra	-,991	,322
PCR	-1,46	,143

**0 vs 2**

	<b>Z</b>	<b>p</b>
TNF	-1,04	,299
IL-6	-3,03	,002
sIL-2R	-,583	,560
IL10	-2,27	,023
sTNFR2	-,446	,656
IL1-ra	-,073	,942
PCR	-1,36	,175

**0 vs 3-4**

	<b>Z</b>	<b>p</b>
TNF	-2,07	,039
IL-6	-2,27	,023
sIL-2R	-2,83	,005
IL10	-2,15	,032
sTNFR2	-2,33	,020
IL1-ra	-2,04	,041
PCR	-3,13	,002

**Tablas nº 53, 54 y 55: Número de criterios de SIRS.**

**1 vs 2**

	<b>Z</b>	<b>p</b>
TNF	-,160	,873
IL-6	-2,03	,042
sIL-2R	-1,41	,159
IL10	-1,95	,052
sTNFR2	-1,29	,197
IL1-ra	-,641	,521
PCR	-,178	,859

**1 vs 3-4**

	<b>Z</b>	<b>p</b>
TNF	-,841	,400
IL-6	-1,42	,154
sIL-2R	-1,19	,235
IL10	-1,52	,128
sTNFR2	-,59	,555
IL1-ra	-1,32	,186
PCR	-2,38	,017

**2 vs 3-4**

	<b>Z</b>	<b>p</b>
TNF	-1,15	,249
IL-6	-,44	,662
sIL-2R	-2,67	,008
IL10	-,285	,784
sTNFR2	-1,83	,067
IL1-ra	-2,03	,042
PCR	-1,63	,103

**Tablas nº 56, 57 y 58: Número de criterios de SIRS.**

En cuanto a los datos generales y de disfunción de órganos encontramos relación entre el número de criterios y el aumento de la edad, temperatura, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, creatinina, leucocitos, neutrófilos, APACHE II, alfa 1 antitripsina, haptoglobina y la disminución del tiempo de protrombina, presión arterial de CO<sub>2</sub>, bicarbonato, hemoglobina y hematocrito.

Nº criterios de SIRS	p
gramos alcohol	,748
edad	,016
temperatura	,000
frecuencia respiratoria	,000
frecuencia cardíaca	,000
BUN	,120
creatinina	,044
sodio	,225
potasio	,511
calcio	,086
fósforo	,492
tiempo de protrombina	,043
bilirrubina	,053
ASAT	,749
ALAT	,756
GGT	,432
fosfatasa alcalina	,879
leucocitos	,000
neutrofilos	,000
pH	,061
presión arterial de CO <sub>2</sub>	,009
apache	,001
bicarbonato	,004
hemoglobina	,032
hematocrito	,021
alfa 1 antitripsina	,002
fibrinógeno	,064
plaquetas	,074
complemento C3	,888
complemento C4	,329
haptoglobina	,018
albúmina	,078
prealbúmina	,262
transferrina	,127
glasgow	,123
duracion en días	,536
valoración nutricional subjetiva	,993

**Tabla nº 59: A medida que aumentan el número de criterios de SIRS aumenta la reacción de fase aguda y la disfunción de órganos.**

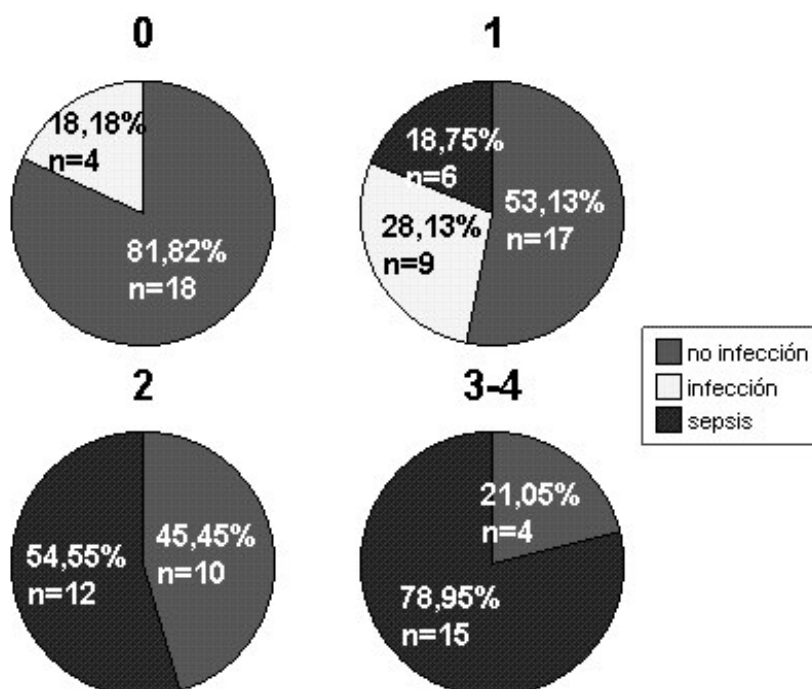
A) Procesos infecciosos y número de criterios de SIRS:

Conforme aumenta el número de criterios de SIRS, aumentan los pacientes diagnosticados de procesos infecciosos. De los 18 casos diagnosticados de infección, sin criterios de SIRS, 5 tenían datos de sepsis grave, por lo que fueron diagnosticados de sepsis sin criterios de SIRS.

INFECCIÓN-SEPSIS	NÚMERO DE CRITERIOS DE SIRS			
	0	1	2	3-4
<b>no infección</b>	18	17	10	4
Recuento				
% de INFECCIÓN-SEPSIS	36,7%	34,7%	20,4%	8,2%
% de SIRS(nº)	81,8%	53,1%	45,5%	21,1%
<b>infección</b>	4	9		
Recuento				
% de INFECCIÓN-SEPSIS	30,8%	69,2%		
% de SIRS(nº)	18,2%	28,1%		
<b>sepsis</b>		6	12	15
Recuento				
% de INFECCIÓN-SEPSIS		18,2%	36,4%	45,5%
% de SIRS(nº)		18,8%	54,5%	78,9%

	Valor	gl	Sig. asint. (bilateral)
<b>Chi-cuadrado de Pearson</b>	41.5	6	,000

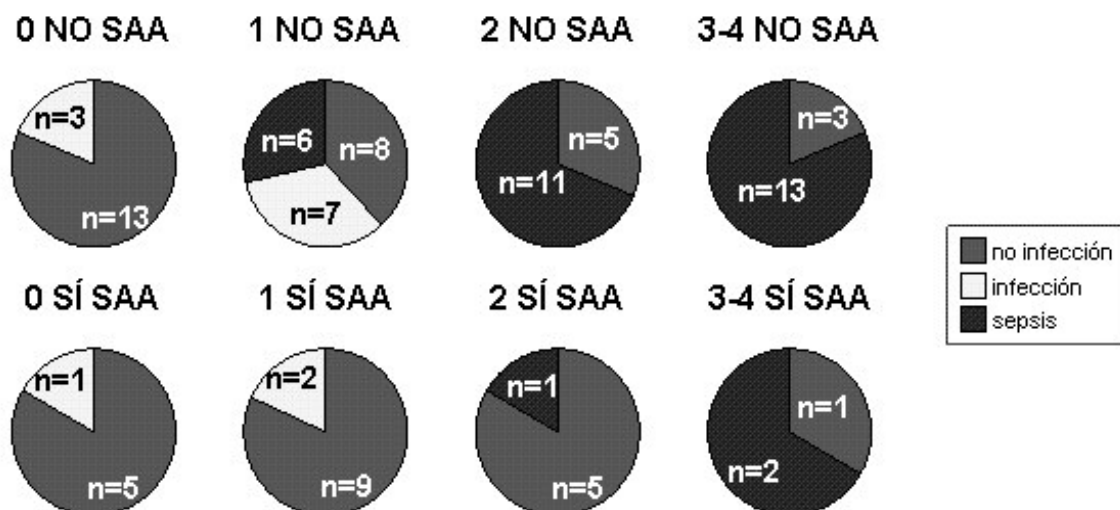
Tablas nº 60 y 61: Infección y número de criterios de SIRS.



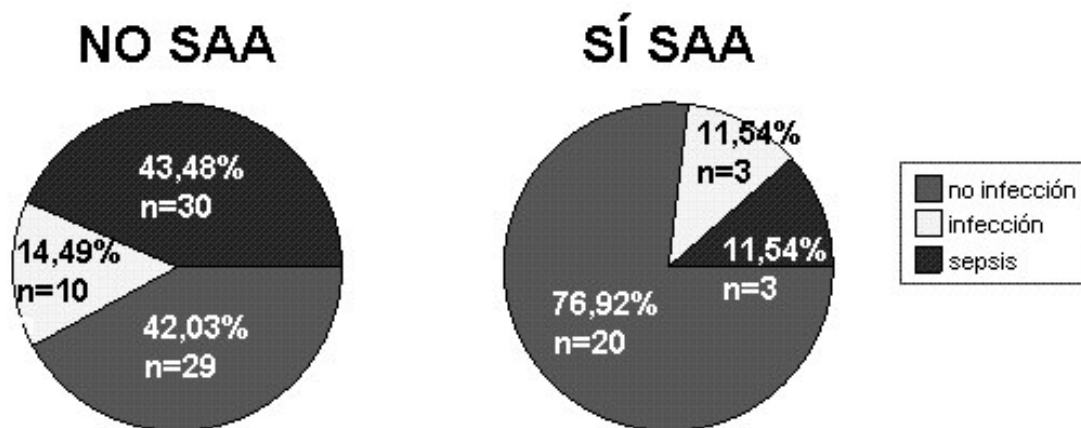
Gráfica nº 13: Infección y número de criterios de SIRS.

B) Procesos infecciosos y número de criterios de SIRS en pacientes con SAA

En los pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica al aumentar el número de criterios de SIRS, no aumenta la frecuencia de infección.



Gráfica nº 14: Síndrome de abstinencia alcohólica, infección y número de criterios de SIRS.



Gráfica nº 15: Síndrome de abstinencia alcohólica, infección y número de criterios de SIRS.

El ingreso por SCA con SAA se asocia con menos infecciones y sepsis respecto al resto de pacientes ingresados por otros motivos.



6.4. SEPSIS:

Los pacientes con síndrome confusional y sepsis tienen aumentada la PCR y todas las citocinas.

SEPSIS		N	Media	Error típico
<b>TNF</b>	NO SEPSIS	61	7.21	.577
	SEPSIS	33	32.9	222
	CTRL	52	4.52	.194
<b>IL-6</b>	NO SEPSIS	61	16.8	4.93
	SEPSIS	33	49.9	14.1
	CTRL	52	4.51	.012
<b>sIL-2R</b>	NO SEPSIS	61	881	98.3
	SEPSIS	33	1700	275
	CTRL	52	472	25.3
<b>IL10</b>	NO SEPSIS	62	10.6	1.77
	SEPSIS	33	27.7	9.68
	CTRL	52	4.36	1.05
<b>sTNFR2</b>	NO SEPSIS	61	17.63	2.72
	SEPSIS	33	23.6	4.13
	CTRL	52	7.01	.392
<b>IL1-ra</b>	NO SEPSIS	60	632	68.6
	SEPSIS	32	1,102	140
	CTRL	52	185	13.4
<b>PCR</b>	NO SEPSIS	59	3.61	.364
	SEPSIS	31	12.1	1.77
	CTRL	52	1.09	.100

KRUSKAL-WALLIS

	Chi-cuadrado	p
TNF	16,0	,000
IL-6	54,1	,000
sIL-2R	36,4	,000
IL10	64,7	,000
sTNFR2	43,1	,000
IL1-ra	67,1	,000
PCR	75,9	,000

**Tablas nº 62 y 63: Relación entre citocinas,PCR y el número de criterios de SIRS en los pacientes con SCA.**

**CTRL vs NO SEPSIS**

	<b>Z</b>	<b>p</b>
TNF	-4,1	,000
IL-6	-5,6	,000
sIL-2R	-2,5	,014
IL10	-6,57	,000
sTNFR2	-4,82	,000
IL1-ra	-6,91	,000
PCR	-6,86	,000

**SEPSIS vs CTRL**

	<b>Z</b>	<b>p</b>
TNF	-4,55	,000
IL-6	-7,14	,000
sIL-2R	-6,19	,000
IL10	-6,44	,000
sTNFR2	-6,01	,000
IL1-ra	-6,61	,000
PCR	-7,03	,000

**SEPSIS vs NO SEPSIS**

	<b>Z</b>	<b>p</b>
TNF	-1,50	1.34
IL-6	-3,37	,000
sIL-2R	-3,78	,000
IL10	-3,67	,000
sTNFR2	-2,49	,013
IL1-ra	-2,91	,004
PCR	-4,38	,000

**Tablas nº 64, 65 y 66: Relación entre citocinas, PCR y Sepsis en los pacientes con SCA. Significación estadística. (U de Man-Whitney).**

En cuanto a los datos generales y la disfunción de órganos en los pacientes con sepsis encontramos aumento de la edad, temperatura, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, BUN, creatinina, bilirrubina, ASAT, GGT, leucocitos, neutrófilos, APACHE, alfa 1 antitripsina, fibrinógeno y la disminución del sodio, calcio, fósforo, presión arterial de CO<sub>2</sub>, albúmina, prealbúmina, transferrina, Glasgow y la cantidad de alcohol consumido.

	Z	p
gramos alcohol	-2,0	,046
edad	-2,2	,026
temperatura	-2,6	,009
frecuencia respiratoria	-2,6	,009
frecuencia cardíaca	-2,0	,048
BUN	-2,9	,004
creatinina	-2,7	,007
sodio	-2,1	,036
potasio	-,93	,351
calcio	-2,4	,019
fósforo	-2,7	,007
tiempo de protrombina	-,75	,453
bilirrubina	-2,5	,012
ASAT	-2,0	,044
ALAT	-1,2	,223
GGT	-2,1	,033
fosfatasa alcalina	-1,1	,285
leucocitos	-5,2	,000
neutrofilos	-5,5	,000
pH	-1,7	,097
presión arterial de CO <sub>2</sub>	-2,1	,039
apache	-3,5	,001
bicarbonato	-1,2	,219
hemoglobina	-,88	,377
hematocrito	-,83	,405
alfa 1 antitripsina	-2,7	,007
fibrinógeno	-3,8	,000
plaquetas	-1,9	,061
complemento C3	-,49	,627
complemento C4	-1,2	,218
haptoglobina	-1,5	,129
albúmina	-3,5	,000
prealbúmina	-2,0	,046
transferrina	-2,8	,005
glasgow	-2,3	,022
duracion en días	-1,9	,056
valoración nutricional subjetiva	-,35	,725

**Tabla nº 67: Los pacientes con sepsis tienen mayor reacción de fase aguda y de disfunción de órganos que los que no.**

6.5. *Secuencia: (1) control, (2) no infección, (3) infección y (4) sepsis:*

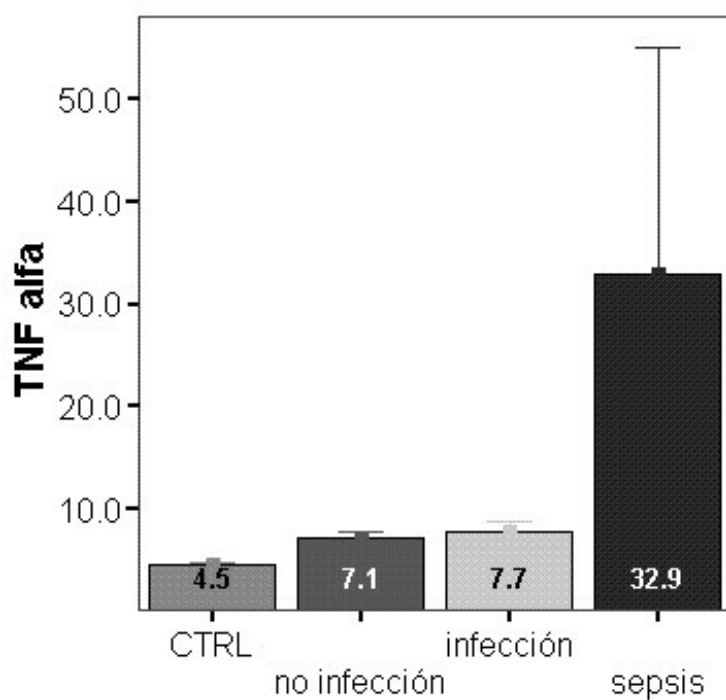
Para valorar si las citocinas y la PCR aumentan en relación con la secuencia: (1) controles, (2) SCA sin infección, (3) infección y (4) sepsis, obtuvimos que las diferencias más acusadas corresponden al grupo de pacientes con sepsis.

SECUENCIA	N	Media	Desviación típica	Error típico	
<b>TNF</b>	CTRL	52	4.52	1.40	.194
	no infección	48	7.07	4.70	.678
	infección	13	7.75	3.81	1.06
	sepsis	33	32.9	127	22.2
<b>IL-6</b>	CTRL	52	4.51	.083	.012
	no infección	48	18.1	42.6	6.15
	infección	13	12.4	17.2	4.77
	sepsis	33	49.9	81.2	14.1
<b>sIL-2R</b>	CTRL	52	472	182	25.3
	no infección	48	804	723	104
	infección	13	1167	885	245
	sepsis	33	1700	1581	275
<b>IL10</b>	CTRL	52	4.36	7.57	1.05
	no infección	49	8.67	9.99	1.43
	infección	13	18.03	22.8	6.31
	sepsis	33	27.8	55.6	9.68
<b>sTNFR2</b>	CTRL	52	7.01	2.83	.392
	no infección	48	16.9	22.6	3.27
	infección	13	20.2	15.6	4.34
	sepsis	33	23.6	23.7	4.13
<b>IL1-ra</b>	CTRL	52	185	96.8	13.4
	no infección	47	551	469	68.5
	infección	13	925	653	181
	sepsis	32	1,102	794	140
<b>PCR</b>	CTRL	52	1.09	.7234	.100
	no infección	46	3.49	2.60	.383
	infección	13	4.05	3.49	.969
	sepsis	31	12.1	9.84	1.77

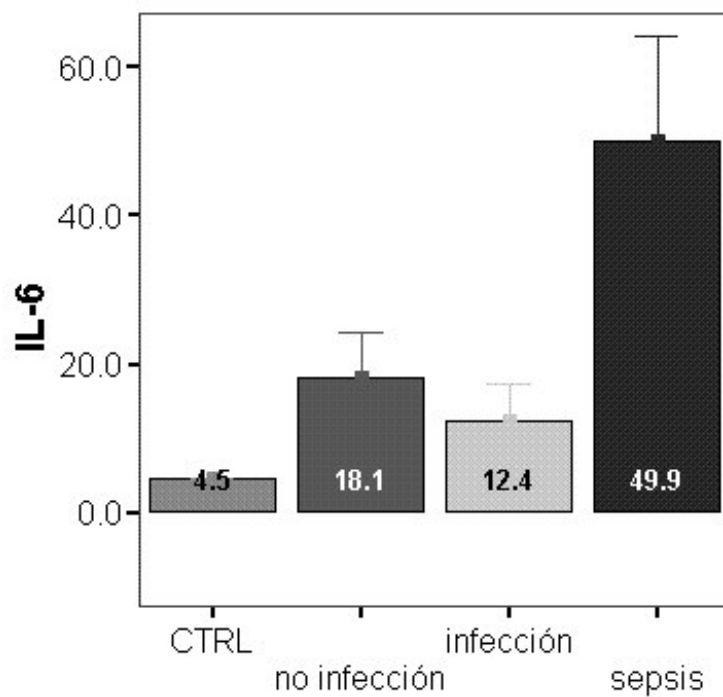
KRUSKAL-WALLIS

	p
TNF	,000
IL-6	,000
sIL-2R	,000
IL10	,000
sTNFR2	,000
IL1-ra	,000
PCR	,000

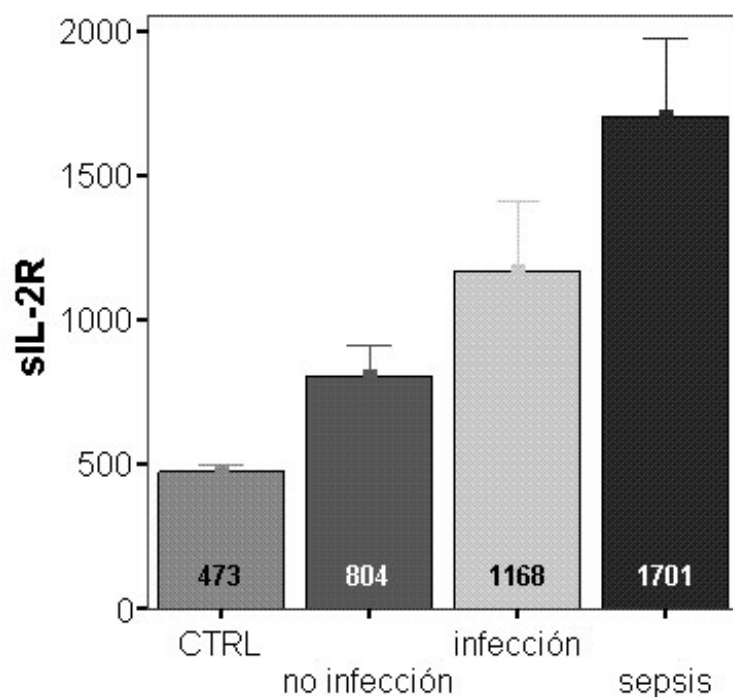
**Tablas nº 68 y 69: Relación entre las citocinas y la PCR en la secuencia (1) control, (2) sin infección, (3) con infección y (4) sepsis, en los pacientes con SCA. Significación estadística.**



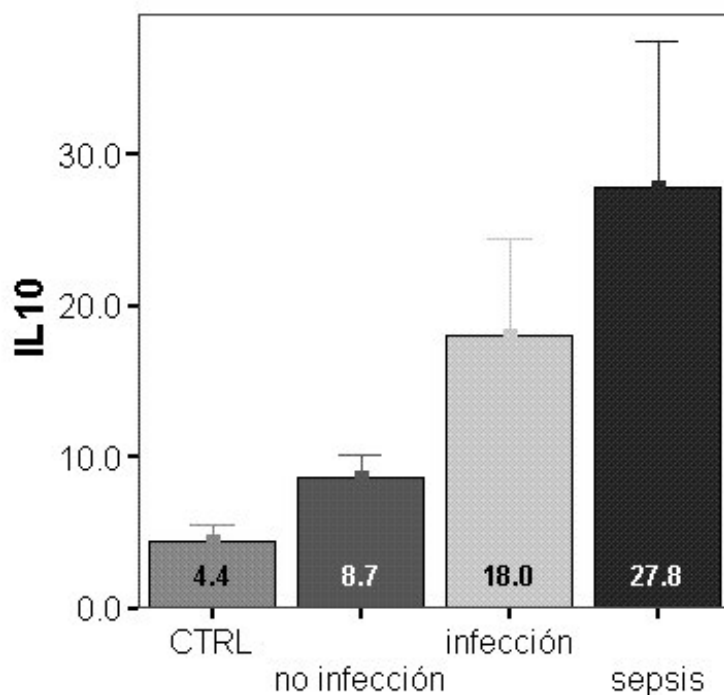
**Gráfica nº 16: Infección-Sepsis y TNF.**



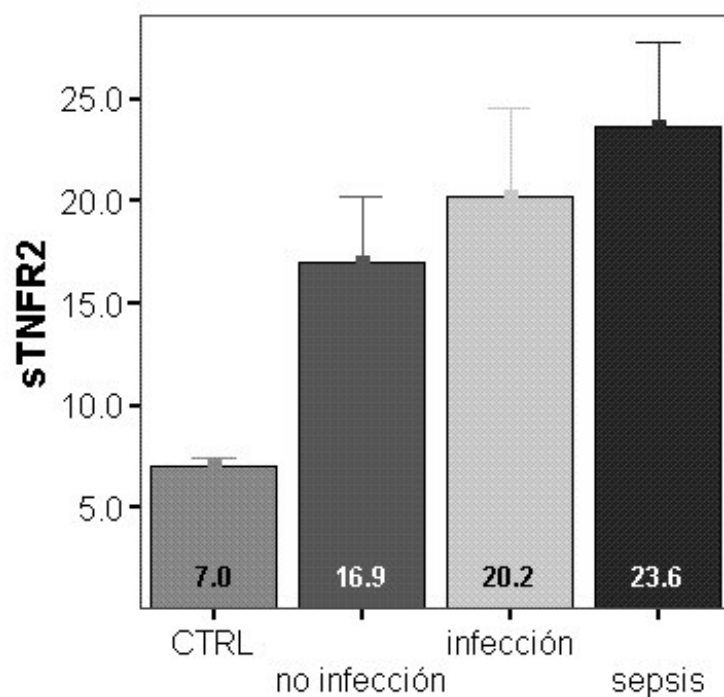
**Gráfica nº 17: Infección-Sepsis e IL-6.**



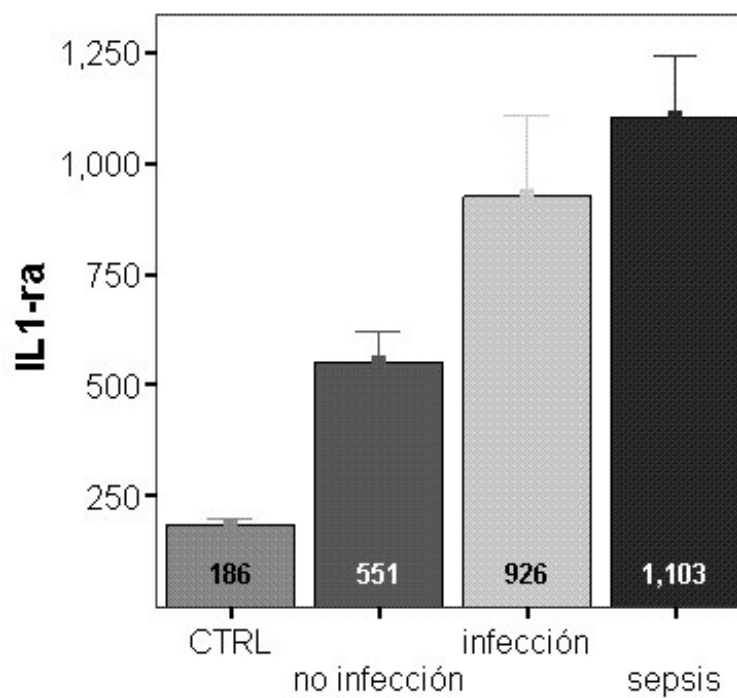
**Gráfica nº 18: Infección-Sepsis y sIL-2R.**



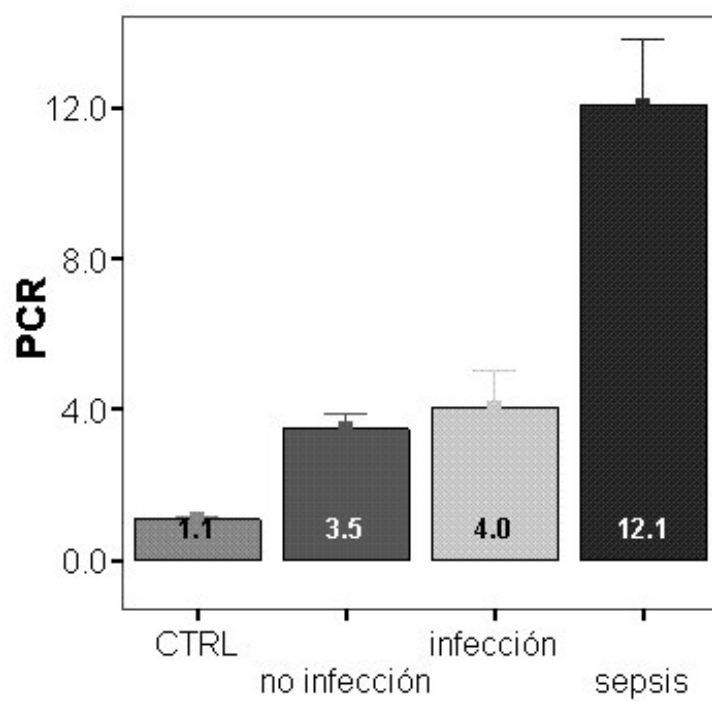
**Gráfica nº 19: Infección-Sepsis e IL 10.**



**Gráfica nº 20: Infección-Sepsis y s TNFR2.**



**Gráfica nº 21: Infección-Sepsis e IL1-ra.**



**Gráfica nº 24: Infección-Sepsis y PCR.**



6.6. SÍNDROME DE ABSTINENCIA ALCOHÓLICA:

Los pacientes con abstinencia alcohólica tienen las citocinas más bajas que los síndromes confusionales de otra etiología, porque los alcohólicos con SAA ingresan con menos problemas infecciosos concomitantes (sólo 3 tenían infección).

SAA		N	Media	Error típ. de la media
TNF	NO	68	19.7	10.8
	SÍ	26	7.2	.963
IL-6	NO	68	28.7	7.34
	SÍ	26	27.8	10.9
sIL-2R	NO	68	1340	157
	SÍ	26	721	122
IL10	NO	69	18.9	4.90
	SÍ	26	10.5	2.16
sTNFR2	NO	69	23.1	2.99
	SÍ	25	10.4	1.24
IL1-ra	NO	68	854	89.0
	SÍ	24	629	83.8
PCR	NO	66	7.31	.975
	SÍ	24	4.37	1.02

KRUSKAL-WALLIS

	Z	p
TNF	-1,14	,255
IL-6	-1,24	,216
sIL-2R	-2,94	,003
IL10	-1,28	,200
sTNFR2	-3,20	,001
IL1-ra	-,534	,594
PCR	-1,97	,049

**Tablas nº 70 y 71: Los pacientes con SAA tienen las citocinas y la PCR más bajas que los SCA de otra etiología.**

Sin embargo, los pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica tienen las citocinas elevadas respecto a los controles.

SAA		N	Media	Error típico
TNF	NO SAA	68	1,97	10.8
	SÍ SAA	26	7.25	.96
	CTRL	52	4.52	.19
IL-6	NO SAA	68	28.7	7.34
	SÍ SAA	26	27.8	11.0
	CTRL	52	4.51	.012
sIL-2R	NO SAA	68	1340	157
	SÍ SAA	26	721	122
	CTRL	52	472	25.3
IL10	NO SAA	69	18.9	4.90
	SÍ SAA	26	10.5	2.16
	CTRL	52	43.6	1.05
sTNFR2	NO SAA	69	23.1	2.99
	SÍ SAA	25	10.4	1.24
	CTRL	52	7.01	.392
IL1-ra	NO SAA	68	854	89.0
	SÍ SAA	24	629	83.8
	CTRL	52	185	13.4
PCR	NO SAA	66	7.31	.975
	SÍ SAA	24	4.37	1.02
	CTRL	52	1.09	.100

KRUSKAL-WALLIS

	Chi-cuadrado	p
TNF	2,56	,000
IL-6	45,6	,000
sIL-2R	30,0	,000
IL10	58,5	,000
sTNFR2	46,0	,000
IL1-ra	63,0	,000
PCR	69,3	,000

**Tablas nº 72 y 73: Los pacientes con SAA tienen elevadas las citocinas y la PCR.**

Los pacientes con SAA tienen elevadas las citocinas y la PCR respecto a los controles.

### SAA vs NO SAA

	Z	p
TNF	-1,14	,255
IL-6	-1,24	,216
sIL-2R	-2,94	,003
IL10	-1,28	,200
sTNFR2	-3,20	,001
IL1-ra	-,534	,594
PCR	-1,97	,049

**Tabla nº 74: SAA vs no SAA. Significación estadística.** (U de Man-Whitney)

### CTRL vs no SAA

	Z	p
TNF	-5,08	,000
IL-6	-6,78	,000
sIL-2R	-5,33	,000
IL10	-7,34	,000
sTNFR2	-6,52	,000
IL1-ra	-7,27	,000
PCR	-8,23	,000

**Tabla nº 75: Controles vs SAA. Significación estadística.** (U de Man-Whitney)

### SAA vs CTRL

	Z	p
TNF	-2,70	,007
IL-6	-4,98	,000
sIL-2R	-1,16	,248
IL10	-4,97	,000
sTNFR2	-2,81	,005
IL1-ra	-5,90	,000
PCR	-4,36	,000

**Tabla nº 76: SAA vs Controles. Significación estadística.** (U de Man-Whitney)

a) *Correlación entre citocinas/PCR y función hepática:*

Al analizar la relación entre las citocinas y la PCR, con los enzimas de citólisis y otros parámetros de función hepática, así como el consumo de alcohol en los pacientes con síndrome confusional agudo, obtuvimos que el tiempo de protrombina se relacionaba con el TNF, sIL2R, IL10 y sTNFR2, pero de los demás parámetros sólo el aumento de sTNFR2 se relacionaba de forma negativa con el aumento del alcohol consumido y el TNF con el aumento de bilirrubina.

SCA		gramos de alcohol	tiempo de protromb	bilirrubina	GOT	GPT	GGT	fosfatasa alcalina
TNF	Coeficiente	,04	-,35	,21	,09	,02	,10	,05
	Sig. (bilateral)	,686	,001	,045	,375	,878	,543	,651
	N	94	93	89	92	92	88	88
IL6	Coeficiente	-,02	-,10	,11	-,02	-,07	-,05	,09
	Sig. (bilateral)	,851	,339	,321	,831	,513	,650	,413
	N	94	93	89	92	92	88	88
sIL2R	Coeficiente	-,13	-,26	,07	-,03	-,03	-,07	,01
	Sig. (bilateral)	,231	,013	,509	,766	,796	,508	,925
	N	94	93	89	92	92	88	88
IL10	Coeficiente	-,07	-,23	,14	,08	,00	-,08	,04
	Sig. (bilateral)	,493	,025	,193	,456	,991	,446	,739
	N	95	94	90	93	93	88	88
sTNFR2	Coeficiente	-,24	-,40	,08	,03	-,03	-,12	,05
	Sig. (bilateral)	,022	,000	,478	,815	,811	,262	,629
	N	94	93	89	92	92	87	87
IL1Ra	Coeficiente	,03	,12	-,18	,09	,08	-,01	,01
	Sig. (bilateral)	,763	,277	,091	,357	,445	,952	,909
	N	92	91	87	90	90	85	85
PCR	Coeficiente	-,12	-,13	-,04	-,08	-,08	-,07	,01
	Sig. (bilateral)	,276	,234	,721	,467	,476	,520	,957
	N	90	89	85	88	88	84	84

Seleccionando a los pacientes con SAA, sólo la PCR se relacionó con aumento de los enzimas de citólisis. Además se mantiene la relación negativa entre al aumento de sTNFR2 con el consumo de alcohol, y el tiempo de protrombina aquí sólo se relacionó con la IL6.

SAA		gramos de alcohol	tiempo de protromb	bilirrubina	GOT	GPT	GGT	fosfatasa alcalina
TNF	Coeficiente	-,06	-,21	,27	-,12	-,31	,18	,02
	Sig. (bilateral)	,773	,304	,187	,578	,125	,388	,913
	N	26	26	26	26	26	26	26
IL6	Coeficiente	-,04	-,46	,33	-,04	-,21	,13	-,14
	Sig. (bilateral)	,837	,018	,099	,844	,299	,527	,510
	N	26	26	26	26	26	26	26
sIL2R	Coeficiente	-,13	-,20	,29	-,01	-,20	-,20	-,15
	Sig. (bilateral)	,52	,322	,156	,952	,337	,334	,454
	N	26	26	26	26	26	26	26
IL10	Coeficiente	-,17	-,06	,04	-,10	-,21	-,16	-,22
	Sig. (bilateral)	,403	,779	,857	,643	,296	,419	,276
	N	26	26	26	26	26	26	26
sTNFR2	Coeficiente	-,45	-,27	,37	,01	-,27	-,19	,14
	Sig. (bilateral)	,025	,193	,067	,962	,195	,363	,521
	N	25	25	25	25	25	25	25
IL1Ra	Coeficiente	,01	-,02	-,21	-,11	-,02	,15	-,19
	Sig. (bilateral)	,956	,933	,318	,605	,910	,471	,370
	N	24	24	24	24	24	24	24
PCR	Coeficiente	-,34	-,08	,17	-,51	-,49	-,12	-,28
	Sig. (bilateral)	,101	,728	,426	,011	,016	,576	,182
	N	24	24	24	24	24	24	24

**Tablas nº 77 y 78: Correlación entre consumo de alcohol , citólisis y citocinas en los pacientes con SAA. (Rho de Spearman)**

6.7. PSICOFÁRMACOS:

Los pacientes cuyo delirio es tratado con sedantes tenían menor reacción inflamatoria, (se trata en su mayor parte de pacientes con SAA).

Psicofármacos		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
TNF	No	67	20.51	89.6	10.9
	Sí	27	5.75	2.82	.543
IL-6	No	67	36.0	68.3	8.34
	Sí	27	9.87	9.75	1.88
IL2R	No	67	1222	1208	147
	Sí	27	1036	1121	215
IL10	No	68	19.9	41.1	4.99
	Sí	27	8.29	7.18	1.38
sTNFR2	No	68	23.0	25.0	3.03
	Sí	26	11.2	7.49	1.47
IL1-ra	No	66	856	731	90.0
	Sí	26	642	458	90.0
PCR	No	64	7.39	7.78	.972
	Sí	26	4.40	5.78	1.13

KRUSKAL-WALLIS

	Z	p
TNF	-2,60	,01
IL-6	-1,77	,08
IL2R	-,794	,43
IL10	-2,05	,04
sTNFR2	-2,97	,00
IL1-ra	-,650	,52
PCR2	-2,65	,01

**Tablas nº 79 y 80: Citocinas, PCR y psicofármacos en los pacientes con SAA.**

Ninguno de los fármacos estudiados (corticoides, AINEs, benzodiazepinas, neurolépticos, antidepresivos y anticolinérgicos) tenía relación con las concentraciones séricas de citocinas:

FÁRMACOS		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
<b>TNF</b>	No	47	25.8	106	15.6
	Sí	47	6.70	3.29	.480
<b>IL-6</b>	No	47	41.3	78.4	114
	Sí	47	15.6	23.5	3.43
<b>IL-2R</b>	No	47	1179	1285	187
	Sí	47	1159	1081	157
<b>IL-10</b>	No	48	22.8	48.1	6.94
	Sí	47	10.3	10.2	1.49
<b>sTNFR2</b>	No	47	20.7	26.5	3.87
	Sí	47	18.7	17.1	2.50
<b>IL-1ra</b>	No	46	808	681	100
	Sí	46	783	666	98.2
<b>PCR</b>	No	44	6.02	6.57	.99
	Sí	46	7.01	8.07	1.19

**Tabla nº 81: Relación entre concentraciones séricas de citocinas y toma de fármacos.  
No fue significativa en ningún caso. (U de ManWitney)**

No hay relación entre la toma de fármacos y el SAA, ni tampoco con la presencia de infecciones.

6.8. CARDIOPATÍA:

Los pacientes con SCA y cardiopatía tienen aumentado el TNF alfa y el sTNFr2, pero sólo éste último de forma significativa.

CARDIOPATÍA		N	Media	Error típ de la media
TNF	No	73	8.6	1.2
	Sí	20	44.6	36.5
IL-6	No	73	27.8	6.8
	Sí	20	3.17	14.4
sIL-2R	No	73	1190	148
	Sí	20	1089	188
IL10	No	74	17.4	4.6
	Sí	20	14.1	3.3
sTNFR2	No	73	17.9	2.5
	Sí	20	26.6	5.8
IL1-ra	No	72	792	77.4
	Sí	19	819	172
PCR	No	70	6.4	.83
	Sí	19	7.1	2.1

U de Mann Whitney

	Z	p
TNF	-1,26	,21
IL-6	-,06	,95
sIL-2R	-,41	,68
IL10	-,61	,54
sTNFR2	-2,3	,02
IL1-ra	-,06	,95
PCR	-,84	,40

**Tabla nº 82 y 83: Citocinas y PCR en los pacientes con SCA y cardiopatía: sólo tienen aumentado el sTNFR2 de forma significativa.**

En cuanto a los datos generales y la disfunción de órganos encontramos relación con el aumento de la edad, BUN, creatinina, APACHE II, transferrina y la disminución en el consumo de alcohol.

	Z	p
gramos de alcohol	-3,6	,00
edad	-4,7	,00
temperatura	-1,5	,12
frecuencia respiratoria	-1,7	,09
frecuencia cardíaca	-0,12	,90
BUN	-4,2	,00
creatinina	-3,6	,00
sodio	-0,21	,86
potasio	-0,81	,42
calcio	-0,16	,87
fósforo	-1,7	,09
tiempo de protrombina	-1,8	,07
bilirrubina	-1,1	,29
ASAT	-0,32	,75
ALAT	-0,23	,82
GGT	-1,7	,09
fosfatasa alcalina	-0,32	,75
leucocitos	-0,47	,64
neutrófilos	-1,1	,27
pH	-0,44	,66
presión arterial de CO <sub>2</sub>	-1,1	,27
apache	-4,8	,00
bicarbonato	-0,54	,56
hemoglobina	-0,92	,36
hematocrito	-0,92	,36
alfa 1 antitripsina	-0,93	,35
fibrinógeno	-0,62	,54
plaquetas	-1,5	,14
complemento C3	-0,02	,99
complemento C4	-1,3	,20
haptoglobina	-0,40	,70
albúmina	-1,0	,30
prealbúmina	-0,50	,63
transferrina	-2,1	,04
glasgow	-0,30	,80
duración en días	-0,91	,39
valoración nutricional subjetiva	-0,41	,72

**Tabla nº 84 : Significación estadística de los reactantes de fase aguda y la función de órganos en los pacientes con SCA y cardiopatía.**



6.9. ACV ISQUÉMICO:

Los pacientes con SCA y ACV isquémico no tienen aumentadas las citocinas ni la PCR respecto a pacientes con otras causas de síndrome confusional.

ACV ISQUÉMICO		N	Media	Error típ de la media
<b>TNF</b>	No ACV ISQUÉMICO	77	8.9	1.1
	Sí ACV ISQUÉMICO	16	52.2	45.7
<b>IL-6</b>	No ACV ISQUÉMICO	77	31.0	7.3
	Sí ACV ISQUÉMICO	16	17.2	6.1
<b>sIL-2R</b>	No ACV ISQUÉMICO	77	1110	127
	Sí ACV ISQUÉMICO	16	1449	369
<b>IL10</b>	No ACV ISQUÉMICO	78	17.2	4.3
	Sí ACV ISQUÉMICO	16	14.2	3.9
<b>sTNFR2</b>	No ACV ISQUÉMICO	77	20.0	2.7
	Sí ACV ISQUÉMICO	16	18.8	3.5
<b>IL1-ra</b>	No ACV ISQUÉMICO	75	778	77.4
	Sí ACV ISQUÉMICO	16	889	176
<b>PCR</b>	No ACV ISQUÉMICO	73	6.0	.83
	Sí ACV ISQUÉMICO	16	9.5	2.6

U de Mann Whitney

	Z	p
TNF	-,90	,37
IL-6	-,52	,60
sIL-2R	-,87	,39
IL10	-,03	,98
sTNFR2	-,23	,78
IL1-ra	-,34	,73
PCR	-,70	,49

**Tablas nº 85 y 86: SCA y ACV isquémico: no hay aumento de citocinas ni de PCR. Significación estadística de los pacientes con SCA y ACV isquémico en relación con las citocinas y la PCR.**

En cuanto a los datos generales y la disfunción de órganos en los pacientes con ACV isquémico encontramos aumento de la edad, ASAT, ALAT, neutrófilos, Presión arterial de CO<sub>2</sub>, alfa 1 antitripsina, plaquetas, C4 y el menor consumo de alcohol.

	Z	p
gramos de alcohol	-1,9	,05
edad	-2,8	,01
temperatura	-0,2	,85
frecuencia respiratoria	-1,7	,08
frecuencia cardíaca	-0,5	,61
BUN	-1,4	,17
creatinina	-0,4	,70
sodio	-0,6	,57
potasio	-0,2	,83
calcio	-0,4	,71
fósforo	-1,6	,10
tiempo de protrombina	-0,9	,35
bilirrubina	-1,4	,15
ASAT	-2,0	,02
ALAT	-1,4	,16
GGT	-2,7	,01
fosfatasa alcalina	-1,0	,34
leucocitos	-1,8	,07
neutrófilos	-3,1	,00
pH	-1,1	,31
presión arterial de CO <sub>2</sub>	-2,1	,05
apache	-1,6	,12
bicarbonato	-1,1	,35
hemoglobina	-0,7	,46
hematocrito	-0,6	,52
alfa 1 antitripsina	-2,6	,01
fibrinógeno	-1,0	,32
plaquetas	-3,1	,00
complemento C3	-1,6	,10
complemento C4	-2,1	,03
haptoglobina	-1,1	,33
albúmina	-0,4	,66
prealbúmina	-0,6	,57
transferrina	-1,4	,17
glasgow	-0,8	,41
duración en días	-1,0	,30
valoración nutricional subjetiva	-0,4	,68

**Tabla nº 87: Significación estadística de los reactantes de fase aguda y la función de órganos en los pacientes con SCA y ACV isquémico.**

La frecuencia de SIRS fue igual en los pacientes con ACV isquémico que en los que no tenían.

			SIRS	
			no	sí
ACVisq	NO acvisq	Recuento	44	34
		% de ACVisq	56,4%	43,6%
		% de SIRS	83,0%	82,9%
	SI acvisq	Recuento	9	7
		% de ACVisq	56,3%	43,8%
		% de SIRS	17,0%	17,1%

**Tabla nº 88:** Frecuencia de SIRS en los pacientes con SCA por ACV isquémico.

Los pacientes con ACV isquémico sufren de infecciones algo más frecuentemente que el resto, pero lejos de la significación estadística.

			INFSEPS		
			no infección	infección	sepsis
ACVisq	NO ACVisq	Recuento	42	10	26
		% de ACVisq	53,8%	12,8%	33,3%
		% de INFSEPS	85,7%	76,9%	81,3%
	SI ACVisq	Recuento	7	3	6
		% de ACVisq	43,8%	18,8%	37,5%
		% de INFSEPS	14,3%	23,1%	18,8%

	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	,67	2	,720
Razón de verosimilitud	,65	2	,720

**Tabla nº 89:** Frecuencia de infección y sepsis en los pacientes con SCA por ACV isquémico.

6.10. HTA:

Los pacientes con SCA e HTA no tienen aumentadas las citocinas.

HTA		N	Media	Error típ de la media
TNF	No	62	8.8	1.3
	Sí	31	31.4	23.6
IL-6	No	62	32.5	8.8
	Sí	31	21.0	5.5
sIL-2R	No	62	1132	165
	Sí	31	1242	168
IL10	No	62	19.1	5.4
	Sí	32	12.1	2.5
sTNFR2	No	61	19.4	3.2
	Sí	32	21.0	3.1
IL1-ra	No	59	764	80,1
	Sí	32	860	137
PCR	No	58	6.0	.86
	Sí	31	8.1	2.1

U de Mann Whitney

	Z	p
TNF	-1,1	,29
IL-6	-,36	,72
sIL-2R	-1,3	,19
IL10	-,23	,82
sTNFR2	-1,6	,11
IL1-ra	-,14	,89
PCR	-1,8	,08

**Tablas nº 90 y 91: Las citocinas y la PCR no están aumentadas en los pacientes hipertensos con SCA respecto a otras causas de síndrome confusional. Significación estadística de las citocinas en los pacientes con HTA y SCA.**

6.11. DIABETES:

Los diabéticos sufren más infecciones y tienen peor función de órganos (APACHE II y Glasgow). Pese a ello no encontramos aumento significativo de las citocinas ni de la PCR.

DIABETES		N	Media	Error típ de la media
TNF	No DIABETES	62	8.8	1.4
	DIABETES	31	30.6	22.8
IL-6	No DIABETES	62	31.1	8.8
	DIABETES	31	23.9	6.0
sIL-2R	No DIABETES	62	1152	170
	DIABETES	31	1201	152
IL10	No DIABETES	62	18.4	5.5
	DIABETES	33	13.5	2.6
sTNFR2	No DIABETES	60	19.9	3.3
	DIABETES	33	19.5	2.5
IL1-ra	No DIABETES	59	816	87.3
	DIABETES	32	762	121.7
PCR	No DIABETES	58	5.5	.80
	DIABETES	31	8.5	1.6

U de Mann Whitney

	Z	p
TNF	-,39	,69
IL-6	-,81	,42
sIL-2R	-1,3	,19
IL10	-,99	,32
sTNFR2	-1,6	,10
IL1-ra	-,58	,56
PCR	-1,6	,10

**Tablas nº 92 y 93: Las citocinas y la PCR no están aumentadas en los pacientes diabéticos con SCA respecto a otras causas de SCA.**

En cuanto a los datos generales y la disfunción de órganos en los pacientes diabéticos con SCA encontramos relación con el aumento de la edad, BUN, creatinina, leucocitos, neutrófilos, APACHE II y con la disminución de bilirrubina, ASAT, ALAT, GGT, albúmina, glasgow y consumo de alcohol.

	Z	p
gramos de alcohol	-4,5	,00
edad	-3,1	,00
temperatura	-1,0	,30
frecuencia respiratoria	-,79	,43
frecuencia cardíaca	-,36	,72
BUN	-3,5	,00
creatinina	-2,8	,00
sodio	-1,5	,14
potasio	-1,4	,17
calcio	-1,0	,31
fósforo	-1,8	,07
tiempo de protrombina	-1,1	,28
bilirrubina	-2,5	,01
ASAT	-3,4	,00
ALAT	-2,8	,01
GGT	-2,9	,00
fosfatasa alcalina	-,21	,83
leucocitos	-2,1	,04
neutrófilos	-2,1	,03
pH	-,44	,65
presión arterial de CO <sub>2</sub>	-,36	,71
apache	-4,7	,00
bicarbonato	-,76	,45
hemoglobina	-1,5	,12
hematocrito	-1,5	,13
alfa 1 antitripsina	-,96	,34
fibrinógeno	-,58	,56
plaquetas	-1,6	,12
complemento C3	-1,1	,28
complemento C4	-,77	,44
haptoglobina	-,44	,66
albúmina	-2,8	,01
prealbúmina	-1,8	,07
transferrina	-1,7	,10
glasgow	-2,8	,01
duración en días	-,50	,62
valoración nutricional subjetiva	-,73	,47

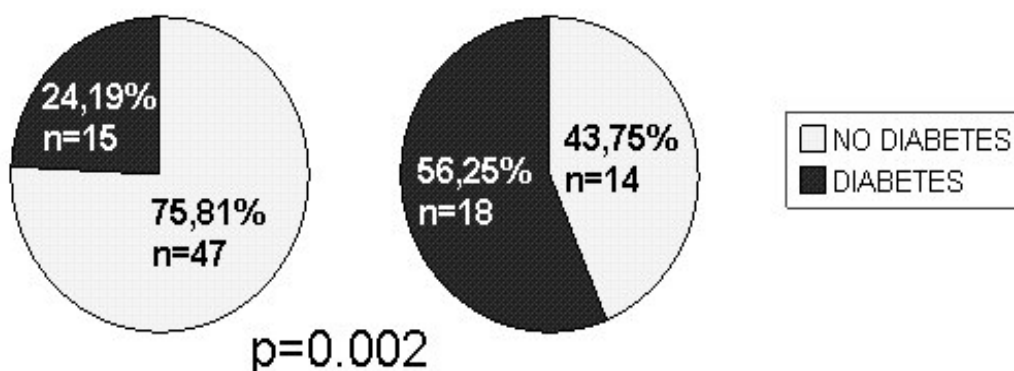
**Tabla nº 94: Significación estadística de los datos generales y la disfunción de órganos en los pacientes con SCA y diabetes.**

Los pacientes diabéticos tienen más infecciones y más graves.

			INFSEPS		
			no infección	infección	sepsis
DBT	NO	Recuento	36	11	14
		% de DIAB	59,0%	18,0%	23,0%
		% de INFSEPS	73,5%	84,6%	43,8%
	SI	Recuento	13	2	18
		% de DIAB	39,4%	6,1%	54,5%
		% de INFSEPS	26,5%	15,4%	56,3%

	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	10,1	2	,006
Razón de verosimilitud	10,1	2	,006

**Tablas nº 95 y 96: Las infecciones son más frecuentes y graves en los diabéticos.**



**Gráfica nº 23: La sepsis es más frecuente en los pacientes con SCA y diabetes.**

En el SCA del SAA es menos frecuente la presencia de diabetes.

			SAA	
			no	sí
DBT	NO	Recuento	37	24
		% de DIAB	60,7%	39,3%
		% de SAA	54,4%	92,3%
	SI	Recuento	31	2
		% de DIAB	93,9%	6,1%
		% de SAA	45,6%	7,7%

	Valor	gl	p
Chi-cuadrado de Pearson	11,9	1	,000
Corrección de continuidad	10,3	1	,000

**Tablas nº 97 y 98: Asociación inversa con el SAA y la diabetes.**

## 7. Estudio de la PCR. Comparación de dos técnicas.

De los 95 pacientes incluidos en el estudio se determinó la PCR con dos técnicas a 89 de ellos, 39 con diagnóstico de SIRS y 31 con diagnóstico de sepsis.

Las dos técnicas para determinar la PCR eran : (1) semicuantitativa por aglutinación (técnica habitual del laboratorio de bacteriología) y (2) inmunoanálisis de fluorescencia polarizada (FPIA).

Comparamos las dos técnicas en cuanto a su relación con los indicadores de infección, SIRS, sepsis, reactantes de fase aguda y disfunción de órganos, y obtuvimos los siguientes resultados:

\*La correlación entre ambas técnicas fue de 0.263 (rho de Spearman) con una  $p=0.016$ .

\*La PCR por FPIA correlacionó de forma significativa con:

- la temperatura,
- frecuencia respiratoria,
- número de neutrófilos,
- la alfa 1 antitripsina,
- con todas las citocinas estudiadas,
- BUN,
- creatinina
- y APACHE II.

\*La PCR por aglutinación sólo correlacionó con:

- IL-6,
- IL-1ra
- e IL-10.

\*La PCR por FPIA aumenta en relación con el número de criterios de SIRS y es útil para discriminar a los pacientes con sepsis (ver apartado 6.3.).

Así pues, en todos los análisis la PCR realizada por FPIA parece claramente mejor que la realizada por inmunoaglutinación, al menos en su relación con la sepsis.



A continuación mostramos una serie de tablas y gráficos que muestran estas relaciones:

Rho de Spearman		PCR-SC	PCR-FPIA
<b>PCR-FPIA</b>	Coeficiente	,26	1,0
	Sig. (bilateral)	,02	
	N	84	90
<b>Leucocitos</b>	Coeficiente	,07	,21
	Sig. (bilateral)	,52	,05
	N	89	90
<b>Neutrófilos</b>	Coeficiente	,12	,31
	Sig. (bilateral)	,27	,00
	N	89	90
<b>Nº criterios SIRS</b>	Coeficiente	,02	,34
	Sig. (bilateral)	,85	,00
	N	89	90
<b>alfa 1 antitripsina</b>	Coeficiente	,22	,38
	Sig. (bilateral)	,05	,00
	N	82	78
<b>fibrinógeno</b>	Coeficiente	,22	,44
	Sig. (bilateral)	,04	,00
	N	87	87
<b>complemento C3</b>	Coeficiente	,27	,02
	Sig. (bilateral)	,02	,83
	N	83	79
<b>haptoglobina</b>	Coeficiente	,16	,19
	Sig. (bilateral)	,15	,09
	N	85	81
<b>albúmina</b>	Coeficiente	,10	-,47
	Sig. (bilateral)	,36	,00
	N	88	85
<b>prealbúmina</b>	Coeficiente	,02	-,43
	Sig. (bilateral)	,85	,00
	N	82	78
<b>transferrina</b>	Coeficiente	,02	-,32
	Sig. (bilateral)	,81	,00
	N	84	81
<b>TNF</b>	Coeficiente	,17	,39
	Sig. (bilateral)	,12	,00
	N	88	90
<b>IL-6</b>	Coeficiente	,31	,47
	Sig. (bilateral)	,00	,00
	N	88	90
<b>sIL-2r</b>	Coeficiente	,00-	,51
	Sig. (bilateral)	,97	,00
	N	88	90
<b>IL-10</b>	Coeficiente	,41	,38
	Sig. (bilateral)	,00	,00
	N	89	90
<b>sTNFR2</b>	Coeficiente	,07	,58
	Sig. (bilateral)	,47	,00
	N	88	90
<b>IL1-ra</b>	Coeficiente	,32	,46
	Sig. (bilateral)	,00	,00
	N	86	90

**Tabla nº 99: Correlación entre las dos técnicas de PCR.**

Rho de Spearman		PCRSC	PCRFPJA
<b>edad</b>	Coeficiente	,07	,25
	Sig. (bilateral)	,53	,02
	N	89	90
<b>temperatura</b>	Coeficiente	,07	,31
	Sig. (bilateral)	,52	,00
	N	89	90
<b>frecuencia respiratoria</b>	Coeficiente	,05	,21
	Sig. (bilateral)	,66	,04
	N	89	90
<b>BUN</b>	Coeficiente	,01	,33
	Sig. (bilateral)	,93	,00
	N	89	90
<b>creatinina</b>	Coeficiente	,08	,34
	Sig. (bilateral)	,48	,00
	N	89	90
<b>calcio</b>	Coeficiente	,71	,26
	Sig. (bilateral)	,51	,01
	N	88	87
<b>hematocrito</b>	Coeficiente	,02	-,23
	Sig. (bilateral)	,82	,03
	N	89	90
<b>apache</b>	Coeficiente	,03	,37
	Sig. (bilateral)	,76	,00
	N	89	90

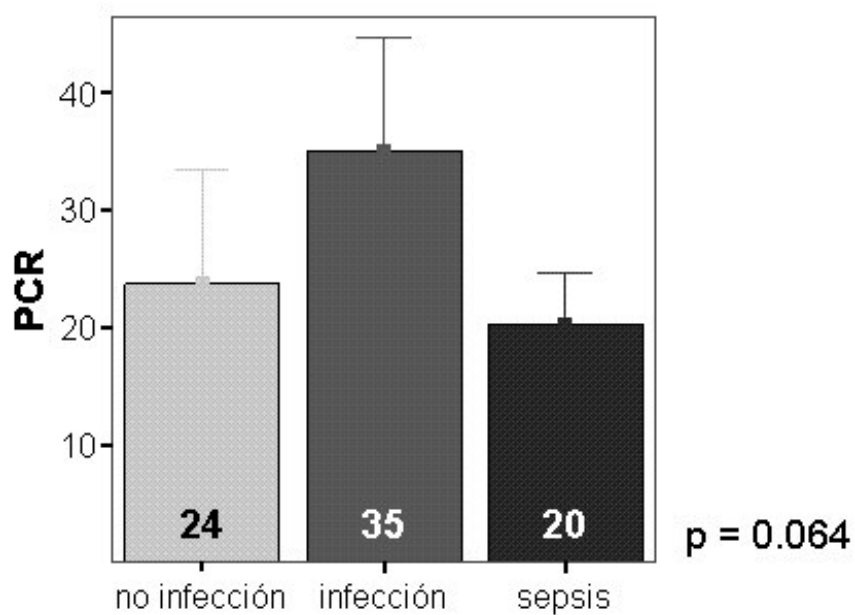
**Tabla nº 99 (continuación): Correlación entre las dos técnicas de PCR.**

		N	Media	Error típico
<b>PCRSC</b>	no infección	47	23,7	9,7
	infección	12	35,0	9,6
	sepsis	30	20,3	4,3
<b>PCR</b>	no infección	46	3,5	,38
	infección	13	4,0	,96
	sepsis	31	12,1	1,8

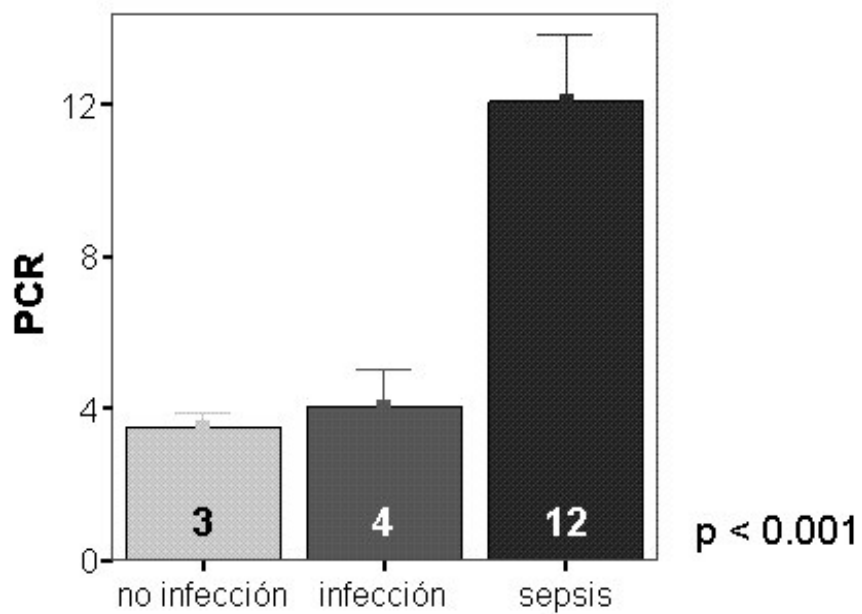
KRUSKAL-WALLIS

	Chi-cuadrado	gl	p
PCRSC	5,5	2	,060
PCR	19,3	2	,000

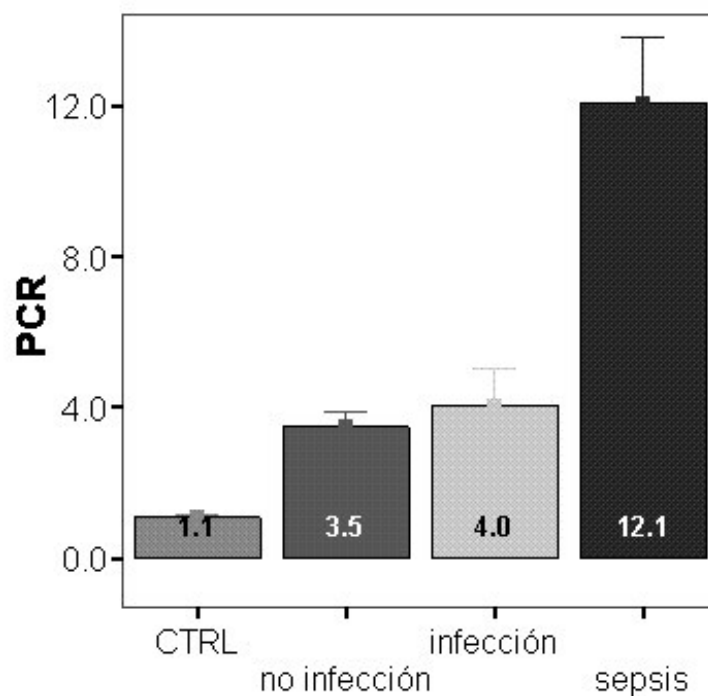
**Tabla nº 100: Relación entre las dos técnicas de PCR en los pacientes con infección y sepsis.**



**Gráfica nº 24: PCR (semicuantitativa) e infección.**



**Gráfica nº 25: PCR (FPIA) e infección.**



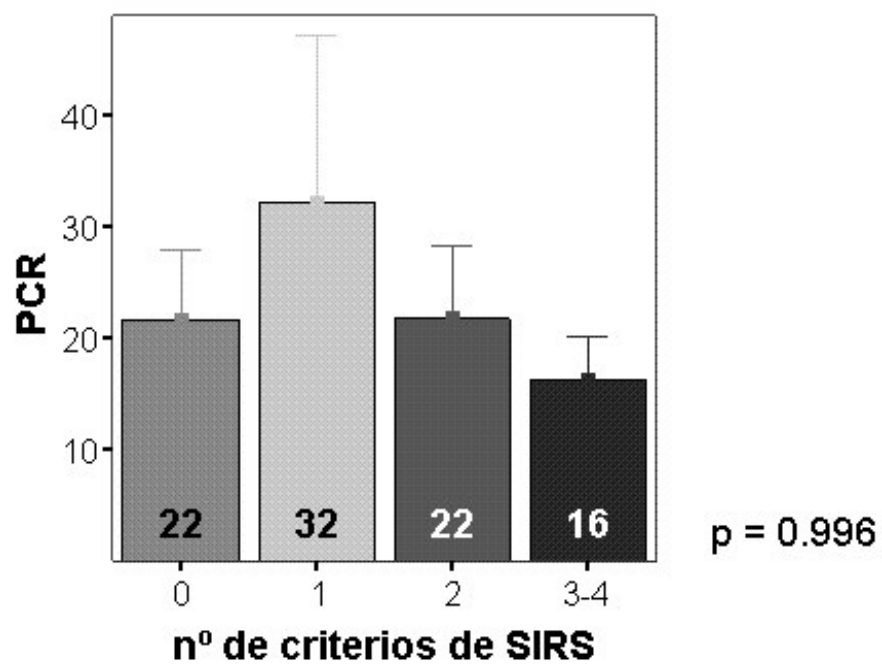
Gráfica nº 26: Infección- sepsis y PCR.

Nº CRITERIOS SIRS		N	Media	Error típico
<b>PCR-SC</b>	0	21	21,6	6,3
	1	30	32,2	14,9
	2	19	21,7	6,6
	3-4	19	16,2	3,8
<b>PCR-FPIA</b>	0	21	3,1	,49
	1	30	4,8	,89
	2	20	7,3	1,9
	3-4	19	12,0	2,2

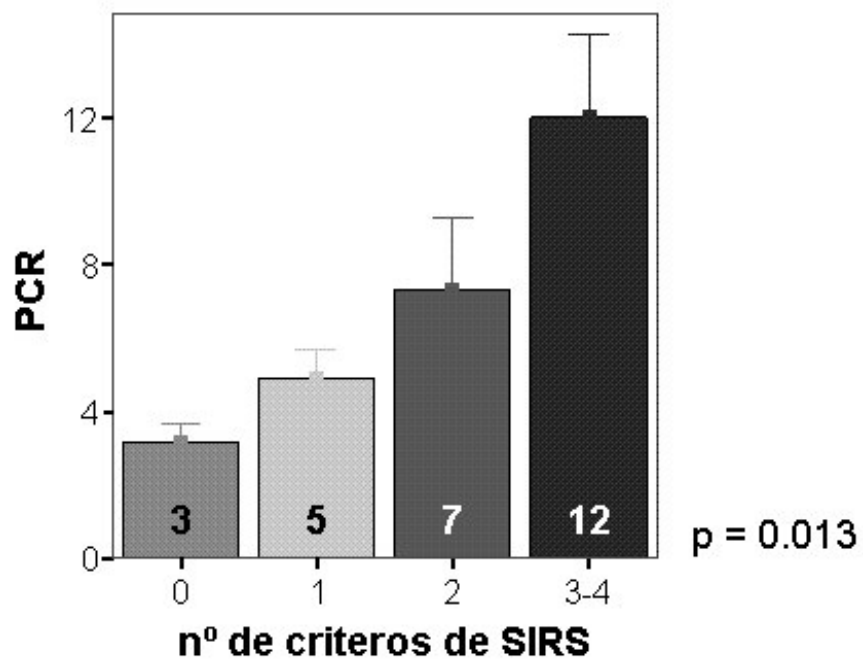
KRUSKA L WALLIS

	Chi-cuadrado	gl	Sig.asintót.
PCR-SC	,06	3	,99
PCR-FPIA	10,7	3	,01

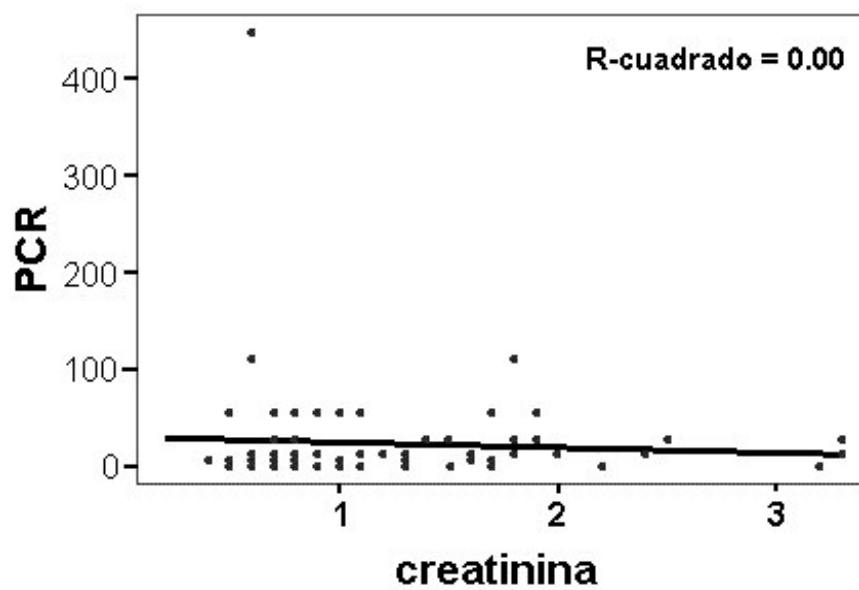
Tabla nº 101: Número de criterios de SIRS y PCR por ambas técnicas.



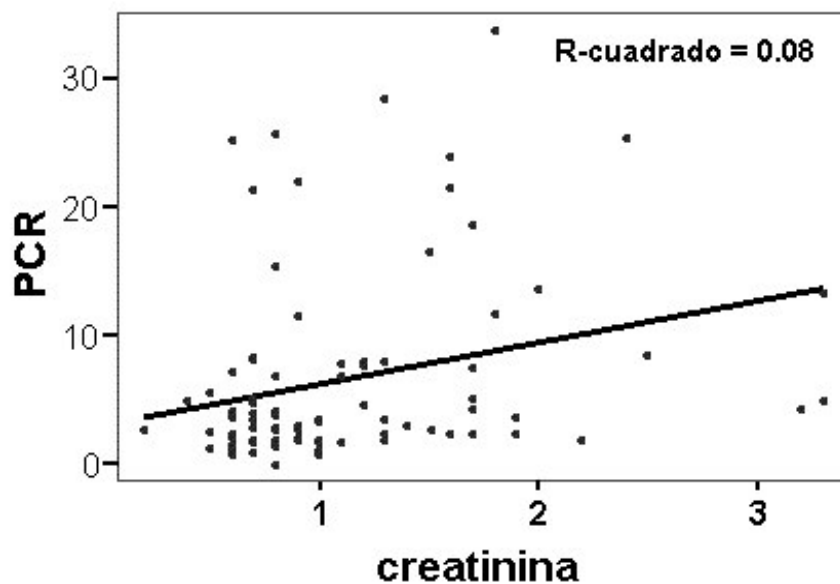
Gráfica nº 27: PCR (semicuantitativa) y SIRS.



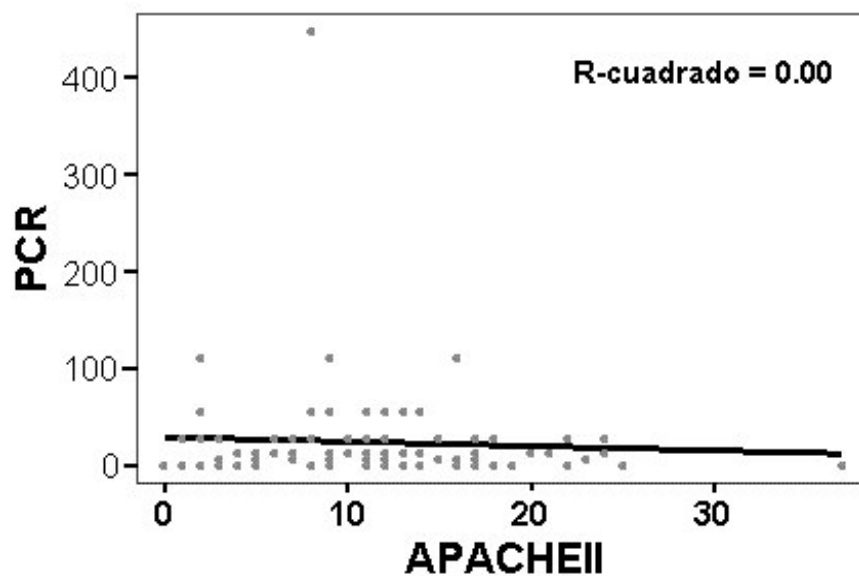
Gráfica nº 28: PCR (FPIA) y SIRS.



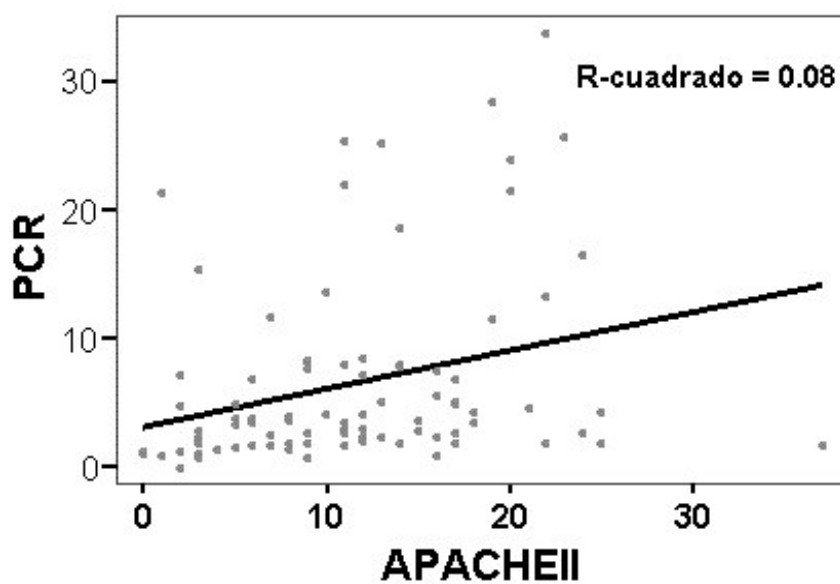
**Gráfica nº 29:** Diagrama de dispersión: Creatinina y PCR (semicuantitativa).



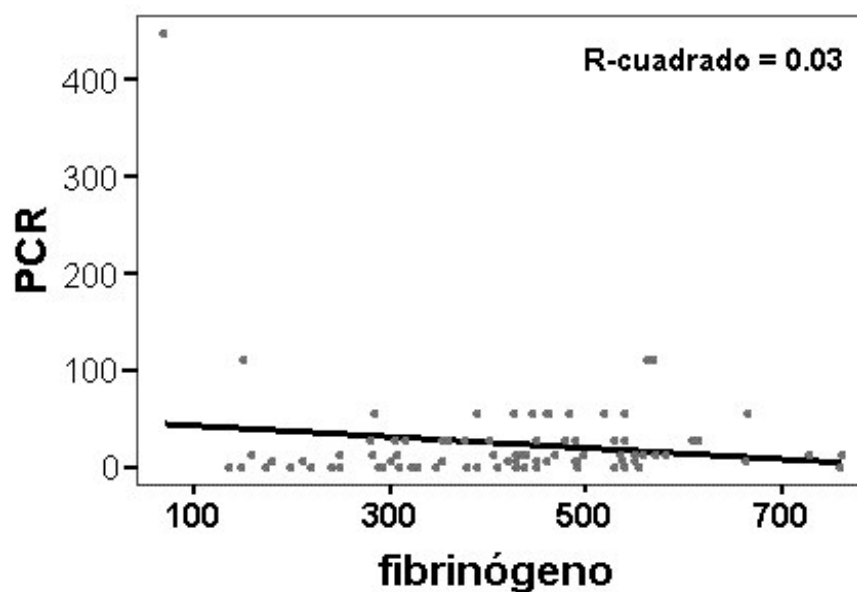
**Gráfica nº 30:** Diagrama de dispersión: Creatinina y PCR (FPIA).



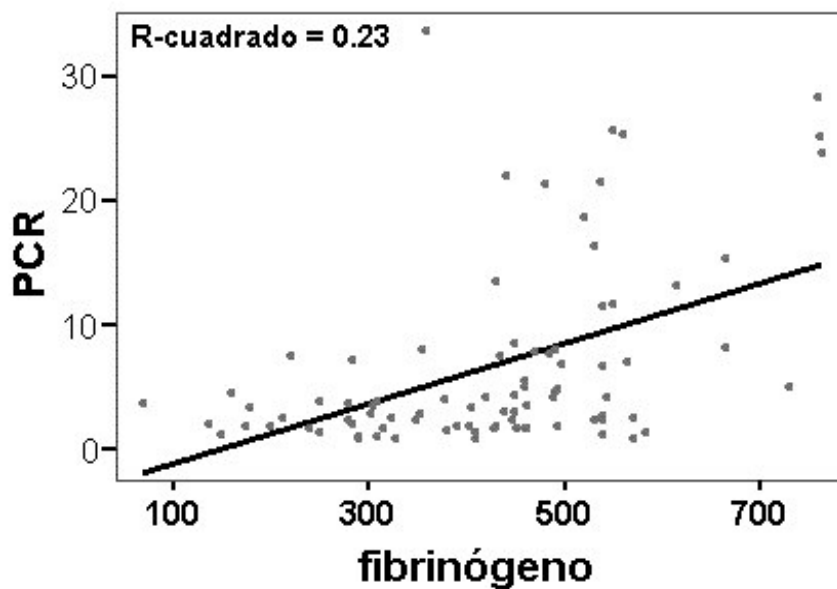
Gráfica nº 31: Diagrama de dispersión: APACHE II y PCR (semicuantitativa).



Gráfica nº 32: Diagrama de dispersión : APACHE II y PCR (FPIA).

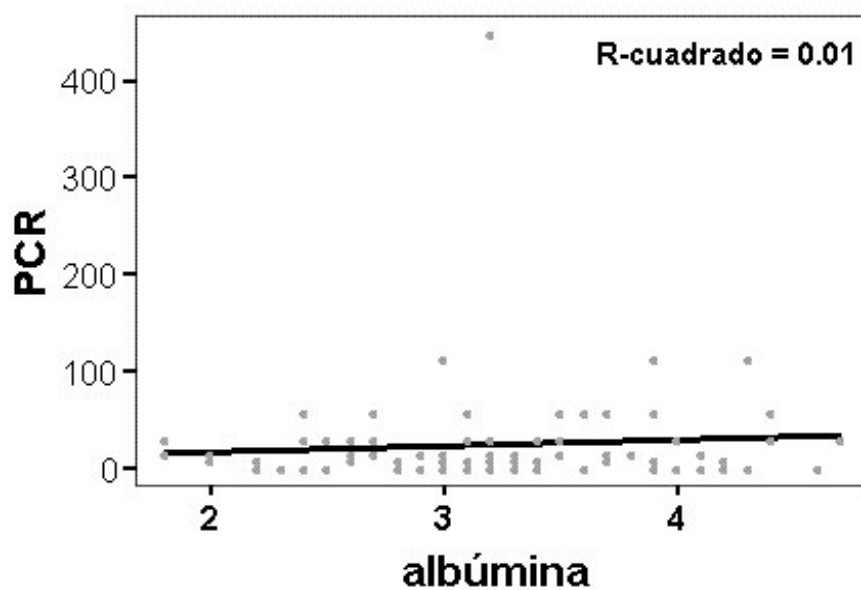


**Gráfica nº 33:** Diagrama de dispersión: FIBRINÓGENO y PCR (semicuantitativa).

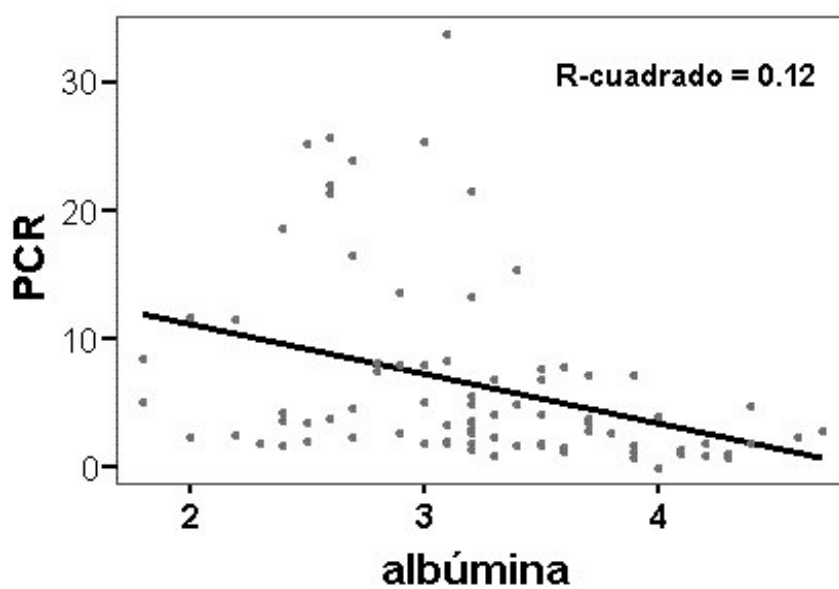


**Gráfica nº 34:** Diagrama de dispersión: FIBRINÓGENO y PCR (FPIA).





**Gráfica nº 35:** Diagrama de dispersión: ALBÚMINA y PCR (semicuantitativa).



**Gráfica nº 36:** Diagrama de dispersión: ALBÚMINA y PCR (FPIA).

## **V. DIAGNÓSTICO DE SEPSIS:**

Para analizar si las citocinas tienen valor predictivo independiente para diagnosticar a los pacientes con sepsis, de entre los enfermos ingresados con un síndrome confusional agudo, realizamos un análisis multivariante (función discriminante, con transformación logarítmica previa de las citocinas). La variable dependiente fue sepsis.

Para seleccionar a las variables independientes realizamos un análisis previo por sectores: (1) variables clínicas generales (edad y criterios de SIRS), (2) alteración de la función de órganos (BUN, creatinina, PaCO<sub>2</sub>, APACHE II, Glasgow), (3) reactantes de fase aguda (PCR, alfa 1 antitripsina, fibrinógeno...) y (4) citocinas.

A continuación mostramos una serie de tablas que muestran dichos análisis:

-Criterios de SIRS: la función discriminante selecciona temperatura, leucocitos, y porcentaje de neutrófilos, y consigue un 79% de aciertos.

-Alteración de la función de órganos: BUN, creatinina, sodio, calcio, fosfato, bilirrubina, transaminasa ASAT, GGT, pH, PaCO<sub>2</sub>, APACHE II y Glasgow.

De ellos selecciona APACHE II, bilirrubina y disminución de P, PaCO<sub>2</sub> y sodio y consigue un 75% de aciertos.

-Reactantes de fase aguda: alfa 1 antitripsina, fibrinógeno, albúmina, prealbúmina, transferrina y PCR. Selecciona PCR (FPIA), fibrinógeno y albúmina, y consigue un 81% de aciertos.

-Citocinas: TNF alfa, IL-6, sTNFII, IL-1ra e IL-10. Selecciona IL-6 y sIL-2R, y consigue un 70% de aciertos.

-En el análisis global se incluyen los datos que previamente habían sido seleccionados en los análisis sectoriales: SIRS: temperatura, leucocitos y neutrófilos; alteración de la función de órganos: APACHE II, fosfato y PaCO<sub>2</sub>; reactantes de fase aguda: PCR, fibrinógeno y albúmina; y citocinas: IL-6 y sIL-2R. Selecciona PCR, temperatura, leucocitos y disminución de fosfato, y consigue un 85% de aciertos.

**SIRS:**

**Prueba de igualdad de las medias de grupos**

	Lambda de Wilks	F	Sig.
LgEDAD	,94	6,5	,01
LgTEMP	,93	7,4	,00
LgFRESP	,93	7,0	,01
LgFRCAR	,97	2,4	,13
LgLEUCOS	,74	32,9	,00
LgNEUTR	,76	29,1	,00

Paso	Introducidas	Min. D cuadrado			
		Estadístico	Entre grupos	F exacta	
				Estadístico	Sig.
1	LgLEUCOS	1,53	NO SEPSIS Y SEPSIS	32,9	1,20x10 <sup>-7</sup>
2	LgTEMP	1,99	NO SEPSIS Y SEPSIS	21,2	2,61x10 <sup>-8</sup>
3	LgNEUTR	2,32	NO SEPSIS Y SEPSIS	16,3	1,41x10 <sup>-8</sup>

SEPSIS			Grupo de pertenencia pronosticado		Total
			NO SEPSIS	SEPSIS	
Original	Recuento	NO SEPSIS	47	15	62
		SEPSIS	5	28	33
	%	NO SEPSIS	75,8%	24,2%	100%
		SEPSIS	15,2%	84,8%	100%
Validacion cruzada	Recuento	NO SEPSIS	46	16	62
		SEPSIS	5	28	33
	%	NO SEPSIS	74,2%	25,8%	100%
		SEPSIS	15,2%	84,8%	100%

**Tablas nº 102, 103 y 104: Análisis multivariante. Criterios de SIRS: la función discriminante selecciona temperatura, leucocitos, y porcentaje de neutrófilos, y consigue un 79% de aciertos.**

**FUNCIÓN DE ÓRGANOS:**

**Prueba de igualdad de las medias de los grupos**

	Lambda de Wilks	F	Sig.
LgBUN	,93	6,6	,01
LgCreatinina	,93	6,3	,01
LgNa <sup>+</sup>	,95	4,8	,03
LgCa <sup>++</sup>	,93	6,9	,01
LgP	,92	7,8	,00
LgBilirrubina	,94	5,3	,02
LgASAT	,96	3,3	,07
LgGGT	,95	4,3	,04
LgpH	,98	1,6	,21
LgpCO <sub>2</sub>	,94	5,4	,02
LgAPACHE	,91	8,9	,00
LgGlasgow	,99	1,1	,31

Paso	Introducidas	Min. D cuadrado			
		Estadístico	Entre grupos	F exacta	
				Estadístico	Sig.
1	LgAPACHE	,45	NO SEPSIS Y SEPSIS	8,9	3,6x10 <sup>-3</sup>
2	LgP	,82	NO SEPSIS Y SEPSIS	8,0	6,5x10 <sup>-4</sup>
3	LgpCO <sub>2</sub>	1,2	NO SEPSIS Y SEPSIS	7,5	1,7x10 <sup>-4</sup>
4	LgBilirrubina	1,5	NO SEPSIS Y SEPSIS	7,3	4,1x10 <sup>-5</sup>
5	LgNa <sup>+</sup>	1,9	NO SEPSIS Y SEPSIS	7,2	1,2x10 <sup>-5</sup>

SEPSIS			Grupo de pertenencia pronosticado		Total
			NO SEPSIS	SEPSIS	
Original	Recuento	NO SEPSIS	44	14	58
		SEPSIS	8	22	30
	%	NO SEPSIS	75,9%	24,1%	100%
		SEPSIS	26,7%	73,35	100%
Validación cruzada	Recuento	NO SEPSIS	43	15	58
		SEPSIS	9	21	30
	%	NO SEPSIS	74,1%	25,9%	100%
		SEPSIS	30,0%	70,0%	100%

**Tablas nº 105, 106 y 107: Alteración de la función de órganos: Selecciona APACHE II, PaCO<sub>2</sub>, bilirrubina, sodio y disminución de fósforo y consigue un 75% de aciertos.**

**REACTANTES DE FASE AGUDA:**

**Prueba de igualdad de las medias de los grupos**

	Lambda de Wilks	F	Sig.
LgALFA1	,92	6,8	,01
LgFNGNO	,87	11,2	,00
LgALB	,77	22,2	,00
LgPREALB	,95	4,4	,03
LgTRANSF	,86	11,7	,00
LgPCR	,75	25,5	,00

Paso	Introducidas	Min. D cuadrado			
		Estadístico	Entre grupos	F exacta	
				Estadístico	Sig.
1	LgPCR	1,5	NO SEPSIS Y SEPSIS	25,5	2,9x10 <sup>-6</sup>
2	LgALB	2,3	NO SEPSIS Y SEPSIS	19,1	1,9x10 <sup>-7</sup>
3	LgFNGNO	2,8	NO SEPSIS Y SEPSIS	15,9	4,2x10 <sup>-8</sup>

	SEPSIS	Grupo de pertenencia pronosticado		Total	
		NO SEPSIS	SEPSIS		
Original	Recuento	NO SEPSIS	46	10	56
		SEPSIS	6	21	27
	%	NO SEPSIS	82,1%	17,9%	100%
		SEPSIS	22,2%	77,8%	100%
Validación cruzada	Recuento	NO SEPSIS	45	11	56
		SEPSIS	7	20	27
	%	NO SEPSIS	80,4%	19,6%	100%
		SEPSIS	25,9%	74,1%	100%

**Tablas nº 108, 109 y 110: Reactantes de fase aguda. Selecciona PCR, fibrinógeno y albúmina y consigue un 81% de aciertos.**

CITOCINAS:

**Prueba de igualdad de las medias de los grupos**

	Lambda de Wilks	F	Sig.
LgTNF	,95	5,1	,03
LgIL6	,86	13,5	,00
LgsIL2R	,83	17,6	,00
LgIL10	,88	12,6	,00
LgTNFR2	,95	4,6	,03
LgIL1RA	,91	9,1	,00

Paso	Introducidas	Min. D cuadrado			
		Estadístico	Entre grupos	F exacta	
				Estadístico	Sig.
1	LgsIL2R	,85	NO SEPSIS Y SEPSIS	17,6	6,4x10 <sup>-6</sup>
2	LgIL6	1,3	NO SEPSIS Y SEPSIS	13,7	6,6x10 <sup>-7</sup>

	SEPSIS	Grupo de pertenencia pronosticado		Total
		NO SEPSIS	SEPSIS	
<b>Original</b>	<b>Recuento</b>	NO SEPSIS 44	SEPSIS 17	61
	<b>%</b>	NO SEPSIS 72,1%	SEPSIS 27,9%	100%
<b>Validación cruzada</b>	<b>Recuento</b>	NO SEPSIS 42	SEPSIS 19	61
	<b>%</b>	NO SEPSIS 68,9%	SEPSIS 31,1%	100%

**Tablas nº 111, 112 y 113: Citocinas. Selecciona IL-6 y sIL-2R y consigue un 70% de aciertos.**

**GLOBAL:**

**Prueba de igualdad de las medias de los grupos**

	Lambda de Wilks	F	Sig.
LgIL6	,88	10,2	,00
LgsIL2R	,85	13,9	,00
LgPCR.	,73	29,4	,00
LgLEUCOS	,79	21,1	,00
LgNEUTR	,79	21,1	,00
LgTEMP	,85	13,5	,00
LgP	,91	7,7	,01
LgpCO <sub>2</sub>	,94	4,2	,04
LgAPACHE	,92	6,8	,01
LgALB	,81	18,9	,00
LgFNGNO	,88	12,2	,00

Paso	Introducidas	Min. D cuadrado			
		Estadístico	Entre grupos	F exacta	
				Estadístico	Sig.
1	LgPCR	1,6	NO SEPSIS Y SEPSIS	29,4	6,1x10 <sup>-7</sup>
2	LgLEUCOS	2,9	NO SEPSIS Y SEPSIS	25,8	2,3x10 <sup>-9</sup>
3	LgP	4,4	NO SEPSIS Y SEPSIS	26,2	7,9x10 <sup>-12</sup>
4	LgTEMP	5,0	NO SEPSIS Y SEPSIS	21,8	4,5x10 <sup>-12</sup>

	SEPSIS	Grupo de pertenencia pronosticado		Total	
		NO SEPSIS	SEPSIS		
Original	Recuento	NO SEPSIS SEPSIS	48 5	8 23	56 28
	%	NO SEPSIS SEPSIS	85,7% 17,9%	14,3% 82,1%	100% 100%
Validación cruzada	Recuento	NO SEPSIS SEPSIS	48 6	8 22	56 28
	%	NO SEPSIS SEPSIS	85,7% 21,4%	14,3% 78,6%	100% 100%

**Tablas nº 114, 115 y 116: Global. Selecciona PCR, temperatura y disminución de fosfato, y consigue un 85% de aciertos.**

**VI. SUPERVIVENCIA:**

**1. MORTALIDAD DURANTE EL INGRESO (PACIENTES SIN SAA):**

Al analizar la supervivencia de los pacientes con SCA durante el ingreso, excluyendo a los pacientes con SAA, encontramos:

alta del hospital		N	Media	Error típ. de la media
edad	alta	54	65,0	2,36
	muerto	8	67,1	5,33
temperatura	alta	54	37,1	,139
	muerto	8	36,1	,172
frecuencia respiratoria	alta	54	22,1	1,02
	muerto	8	17,9	1,62
frecuencia cardiaca	alta	54	86,3	2,54
	muerto	8	83,5	6,25
leucocitos	alta	54	11031	696
	muerto	8	11112	1972
neutrofilos	alta	54	79,5	1,58
	muerto	8	75,4	5,38
Nº de criterios SIRS	alta	54	1,57	,162
	muerto	8	1,37	,375
tensión arterial sistólica	alta	54	142	4,85
	muerto	8	109	5,81
tensión arterial diastólica	alta	54	77,5	2,45
	muerto	8	62,5	4,12
glucemia	alta	54	194	23,6
	muerto	8	113	19,2
BUN	alta	54	30,2	3,30
	muerto	8	35,6	11,1
creatinina	alta	54	1,24	,094
	muerto	8	1,26	,201
BUN / Creatinina	alta	54	24,5	1,87
	muerto	8	27,0	5,15
sodio	alta	54	137	,73
	muerto	8	132	2,46
potasio	alta	54	4,25	,120
	muerto	8	4,05	,339
calcio	alta	54	8,52	,120
	muerto	8	8,41	,234
fosfato	alta	53	3,03	,132
	muerto	7	2,77	,450
tiempo de protrombina	alta	54	84,9	2,09
	muerto	8	69,2	10,7
bilirrubina	alta	54	1,45	,281
	muerto	8	7,70	4,75
GOT	alta	54	57,8	9,12
	muerto	8	158	102
GPT	alta	54	37,2	5,68
	muerto	8	162	129
GGT	alta	53	57,4	17,6
	muerto	7	146	90,1
fosfatasa alcalina	alta	53	189	8,60
	muerto	7	316	52,8

**Tabla nº 117: Comportamiento de los datos generales en los pacientes con SCA excluyendo a los que presentaron SAA.**



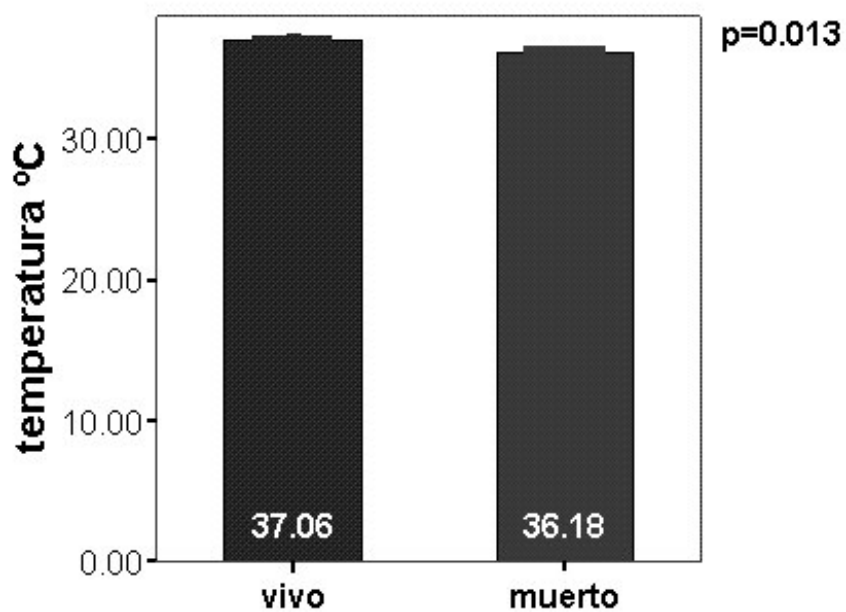
pH	alta	54	7,43	,006
	muerto	8	7,40	,038
Bicarbonato	alta	54	23,2	,659
	muerto	8	20,7	1,45
presión arterial de CO <sub>2</sub>	alta	54	35,1	1,24
	muerto	8	33,1	3,07
presión arterial de O <sub>2</sub>	alta	54	64,9	4,73
	muerto	8	72,3	8,27
apache	alta	54	13,5	,93
	muerto	8	15,2	1,61
hemoglobina	alta	54	12,9	,344
	muerto	8	11,0	,984
hematocrito	alta	54	38,1	,992
	muerto	8	33,3	2,96
PCR (Semicuantitativa)	alta	53	17,3	2,47
	muerto	7	32,0	15,1
alfa 1 antitripsina	alta	50	214	11,1
	muerto	7	178	19,3
fibrinógeno	alta	53	449	17,5
	muerto	8	370	74,8
plaquetas	alta	54	206129	14768
	muerto	8	150750	24570
complemento C3	alta	51	104	4,00
	muerto	7	76,5	11,0
complemento C4	alta	51	21,8	1,07
	muerto	7	13,4	2,70
haptoglobina	alta	51	169	13,1
	muerto	7	118	40,1
albúmina	alta	54	3,08	,075
	muerto	7	2,64	,156
prealbúmina	alta	50	13,6	,781
	muerto	7	7,85	1,93
transferrina	alta	52	154	5,74
	muerto	7	123	11,9
glasgow	alta	54	13,8	,28
	muerto	8	12,5	1,22

**Tabla nº 117 (continuación): Comportamiento de los datos generales en los pacientes con SCA excluyendo a los que presentaron SAA.**

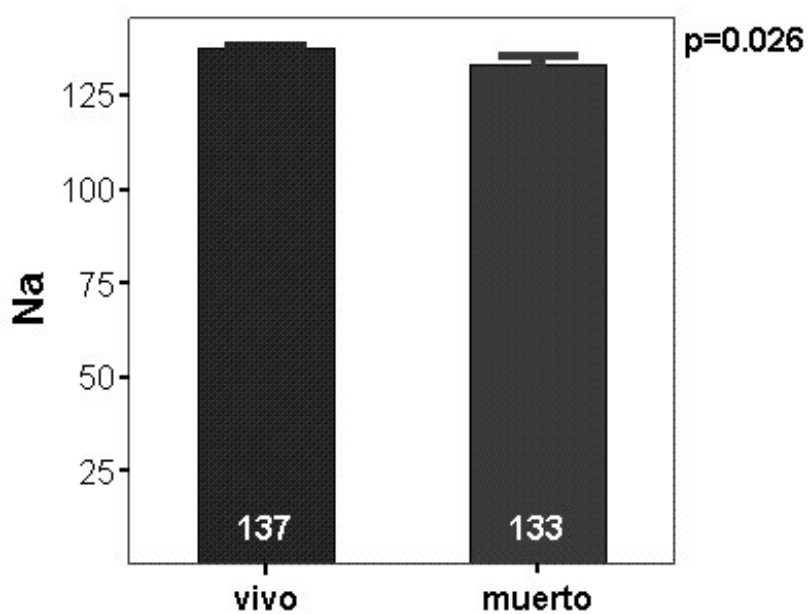
Pero de todas las asociaciones sólo el descenso de la TAS, la TAD, el sodio, el C3 y C4 del complemento, la albúmina y la prealbúmina, así como el aumento de la temperatura, la bilirrubina, la GOT y la fosfatasa alcalina en los pacientes que fallecieron, son significativos desde el punto estadístico (como se muestra en la siguiente tabla y gráficas 37 a 44). El descenso de la hemoglobina y el aumento de la transferrina presentan tendencia a una mayor mortalidad, aunque no es significativa.

	<b>Z</b>	<b>p</b>
edad	-,168	,866
temperatura	-2,48	,013
frecuencia respiratoria	-1,26	,209
frecuencia cardiaca	-,675	,499
leucocitos	-,158	,875
neutrofilos	-,714	,475
Nº de criterios SIRS	-,390	,697
tensión arterial sistólica	-2,94	,003
tensión arterial diastólica	-2,22	,026
glucemia	-1,81	,069
BUN	-,389	,697
creatinina	-,453	,650
BUN / Creatinina	-,336	,737
sodio	-2,23	,026
potasio	-,316	,752
calcio	-,714	,475
fósforo	-,715	,475
tiempo de protrombina	-1,33	,184
bilirrubina	-1,98	,047
GOT	-1,99	,046
GPT	-1,24	,215
GGT	-1,57	,117
fosfatasa alcalina	-2,23	,025
leucocitos	-,158	,875
neutrofilos	-,714	,475
pH	-,579	,563
Bicarbonato	-1,23	,219
presión arterial de CO <sub>2</sub>	-,714	,475
presión arterial de O <sub>2</sub>	-1,34	,179
apache	-,999	,318
hemoglobina	-1,93	,053
hematocrito	-1,57	,115
PCR (Semicuantitativa)	-,741	,458
alfa 1 antitripsina	-,790	,429
fibrinógeno	-1,47	,140
plaquetas	-1,56	,118
complemento C3	-2,14	,033
complemento C4	-2,54	,011
haptoglobina	-1,24	,214
albúmina	-2,09	,036
prealbúmina	-2,70	,007
transferrina	-1,93	,053
glasgow	-,823	,411

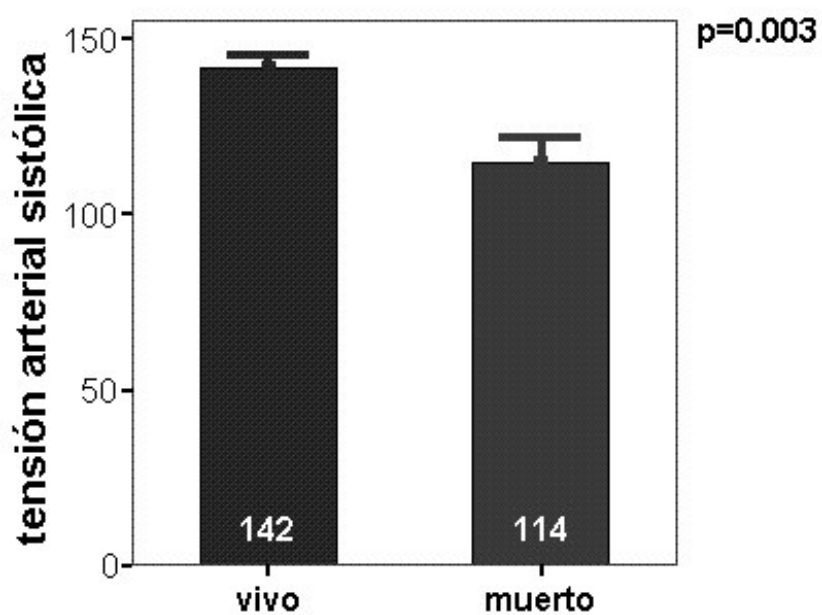
**Tabla nº 118: Significación estadística en relación a los datos generales de los pacientes que fallecieron.**



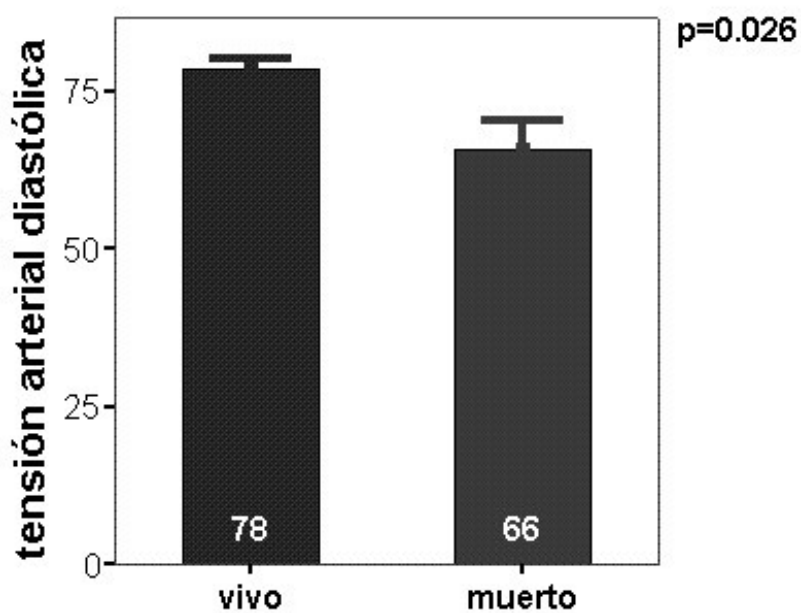
**Gráfica nº 37:** La temperatura es más alta en los pacientes que fallecen.



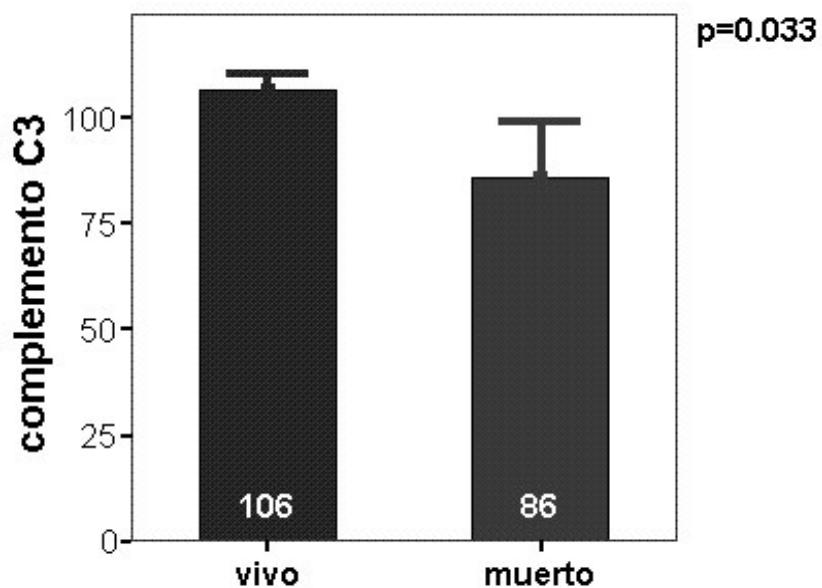
**Gráfica nº 38:** El sodio es más bajo en los pacientes que fallecen.



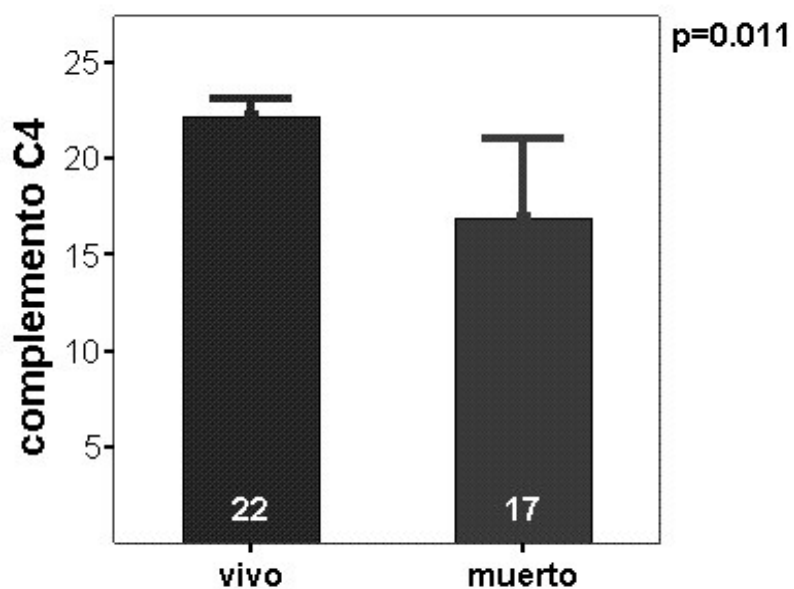
**Gráfica nº 39:** La TAS es más baja en los pacientes que fallecen.



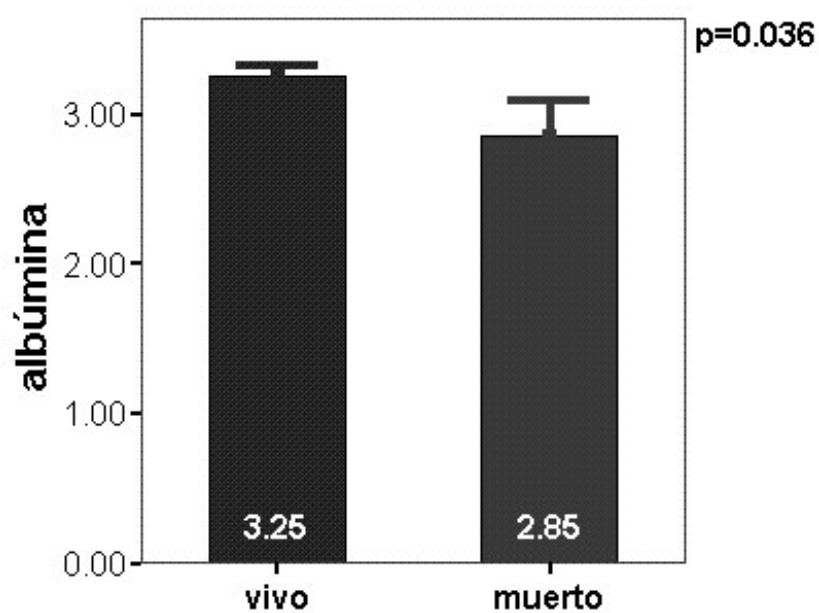
**Gráfica nº 40:** La TAD es más baja en los pacientes que fallecen.



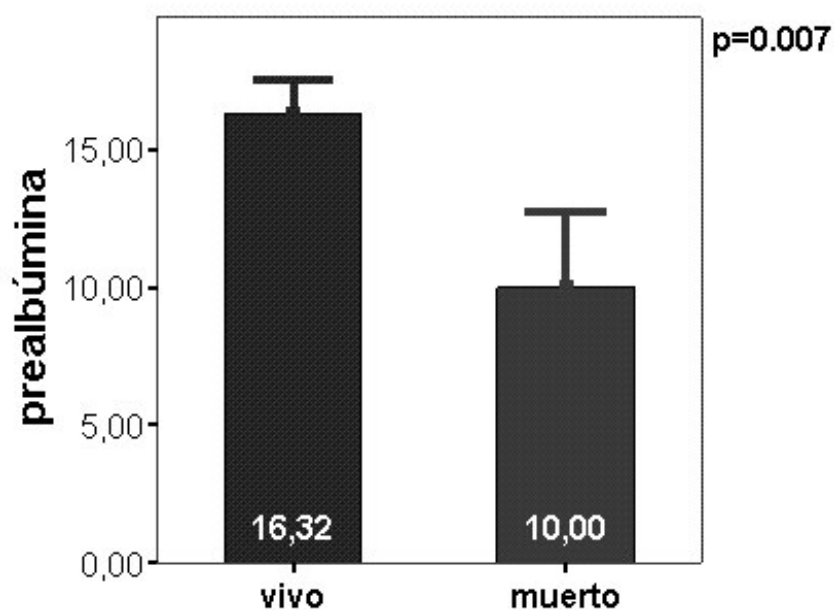
**Gráfica nº 41:** El C3 del complemento es más bajo en los pacientes que fallecen.



**Gráfica nº 42:** El C4 del complemento es más bajo en los pacientes que fallecen.



**Gráfica nº 43:** La albúmina es más baja en los pacientes que fallecen.



**Gráfica nº 44:** La prealbúmina es más baja en los pacientes que fallecen.

En dichos pacientes, las citocinas y la PCR estaban más bajas en los pacientes que murieron (tabla 119).

alta del hospital		N	Media	Error típ. de la media
PCR	alta	53	7.60	1.12
	muerte	7	8.23	3.56
TNF	alta	54	9.39	1.53
	muerte	8	7.82	.876
IL-6	alta	54	29.4	9.12
	muerte	8	37.6	8.97
sIL-2R	alta	54	1328	189
	muerte	8	1472	284
IL10	alta	54	18.6	6.00
	muerte	8	29.4	11.8
sTNFR2	alta	54	22.1	3.37
	muerte	8	33.8	9.80
IL1-ra	alta	54	922	107
	muerte	7	732	179

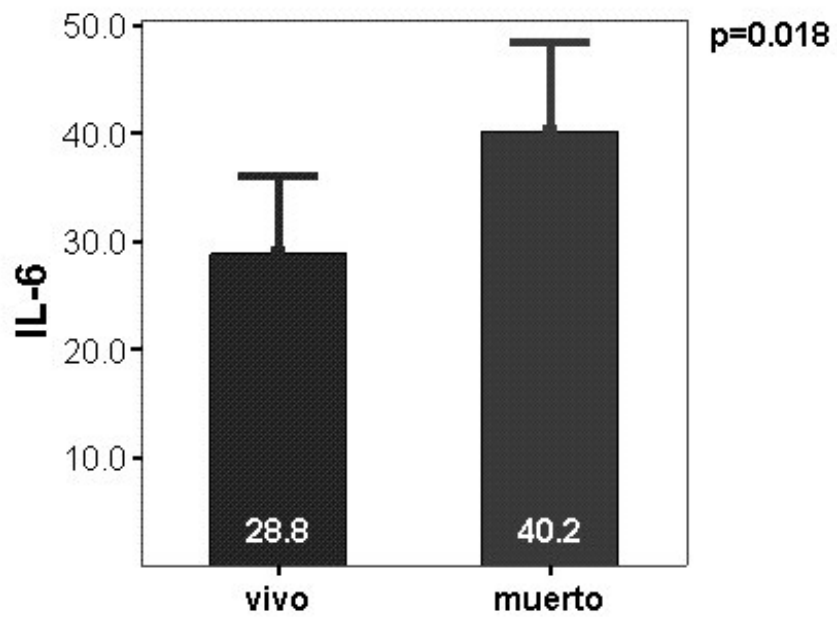
**Tabla nº 119: Las citocinas estaban más aumentadas en los pacientes que fallecieron, excepto el TNF y la IL1-ra.**

Dicho aumento sólo fue significativo para la IL-6, y casi significativo para el sTNFR2 como se muestra en la siguiente tabla y en la gráfica 45:

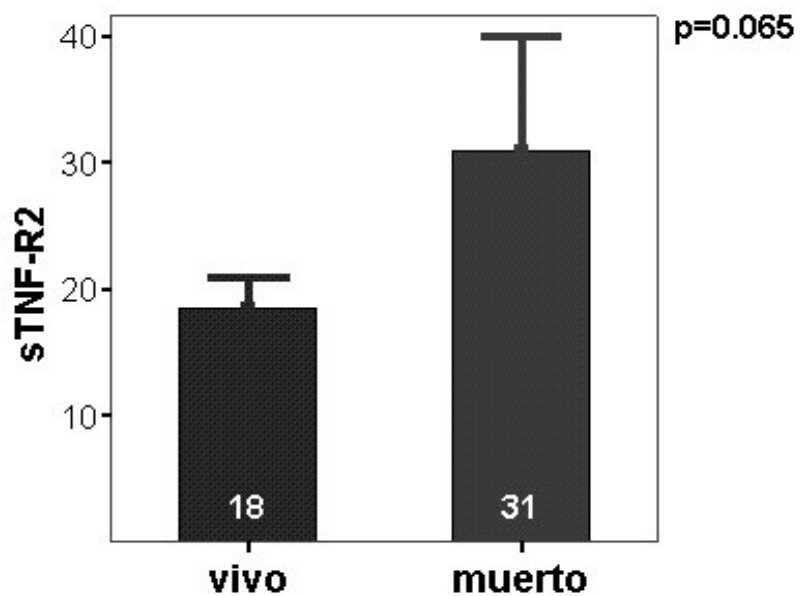
U de Mann Whitney

	Z	p
PCR	-,564	,573
TNF	-,484	,628
IL-6	-2,37	,018
sIL-2R	-1,30	,193
IL10	-1,15	,252
sTNFR2	-1,85	,065
IL1-ra	-,181	,856

**Tabla nº 120: Citocinas en los pacientes que fallecieron.**



**Gráfica nº 45:** La IL-6 estaba más alta en los pacientes que fallecieron.



**Gráfica nº 46:** El sTNFR2 estaba más alto en los pacientes que fallecieron, (casi significativo desde el punto de vista estadístico).



Además al analizar los datos cualitativos encontramos que:

**-mueren más:**

- \* los varones (p= ,030),
- \* y los que presentan mala perfusión (p=,002).

**-mueren menos:**

- \* los pacientes con sujeción mecánica (p= ,047),
- \* los que reciben algún tipo de psicofármaco (p= ,006),
- \* los que reciben tratamiento con benzodiazepinas (p= ,007),
- \* y los que presentan agitación psicomotriz (p=,030).

**-no hay relación con:**

- \* la presencia de SIRS (p= 1,00),
- \* los que presentan como criterios de SIRS la “frecuencia respiratoria” (p= ,442), la “frecuencia cardíaca” (p= ,546), la “temperatura” (p=,271) y los “leucocitos” (p=,342),
- \* la presencia de tres criterios de SIRS (p= ,689),
- \* la infección (p= ,860),
- \* la sepsis (p= ,770),
- \* la toma de AINES (p= ,691), neurolépticos (p= ,697), antidepresivos (p= ,780), y anticolinérgicos (p= ,224),
- \* el inicio brusco (p= ,940),
- \* el curso fluctuante (p= ,464),
- \* el Glasgow de 13-14 y 15 puntos (p= ,530 y p= ,743 respectivamente),
- \* la falta de atención (p= ,107),
- \* la presencia de alucinaciones (p= ,691),
- \* el lenguaje incoherente (p= ,086),
- \* el pensamiento desorganizado (p= ,619),
- \* y la presencia de ACV (p= ,133), HTA (p= ,396), Diabetes Mellitus (p= ,675), cardiopatía (p= ,842) o enfermedad vascular (p= ,342).

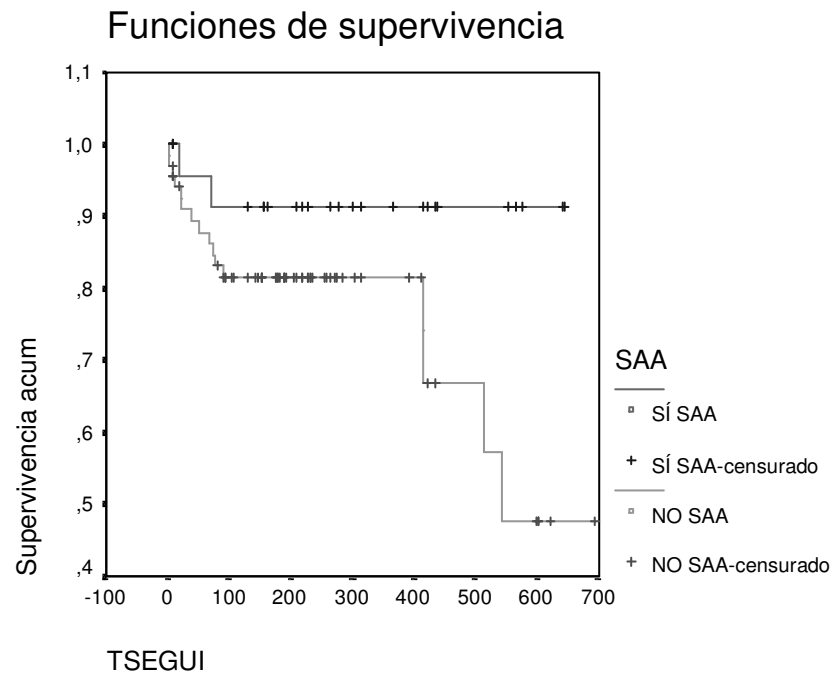
2. MORTALIDAD A CORTO Y MEDIO PLAZO:

**2.1. ANÁLISIS DE KAPLAN-MEIER:**

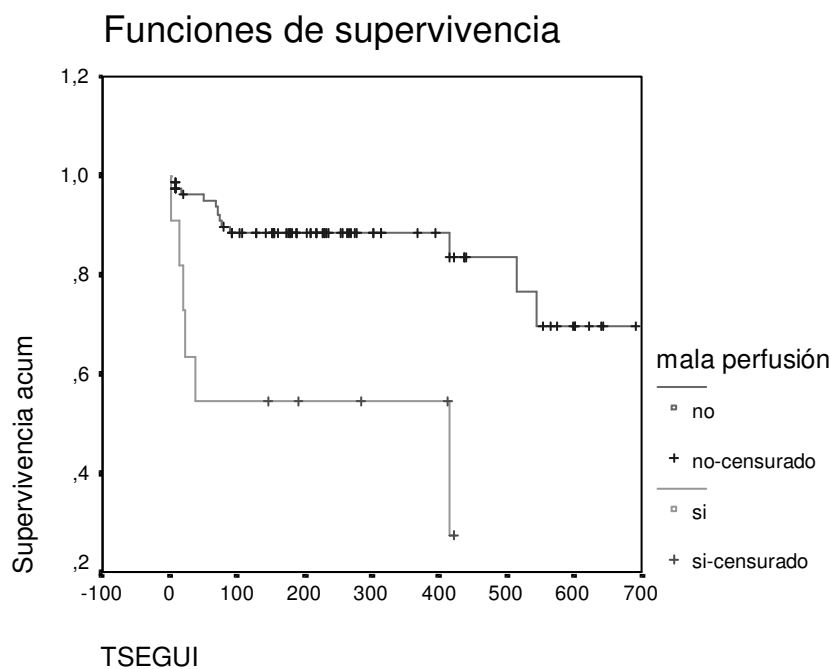
En el análisis de supervivencia realizado por el método de Kaplan-Meier, la presencia de mala perfusión, la falta de atención, y el APACHE II > 10 fueron estadísticamente significativos asociándose a mayor mortalidad; mientras que el síndrome de abstinencia alcohólica y el uso de psicofármacos aunque presentan tendencia a una menor mortalidad, ésta no fue significativa desde el punto de vista estadístico. La agitación psicomotriz y la sujeción mecánica se asociaron a una menor mortalidad.

		gl	Significación
SEXO	,92	1	,339
SIRS	,17	1	,676
INFECCIÓN	2,5	1	,112
SEPSIS	,94	1	,332
INFSEPS	2,6	1	,267
SAA	3,5	1	,062
FAR	,03	1	,869
SIRST	,77	1	,379
SIRSFR	,00	1	,977
SIRSF	,61	1	,435
SIRSL	1,9	1	,170
SIRSNUN3	2,5	3	,483
MALA PERFUSIÓN	14	1	,000
INICIO BRUSCO	,04	1	,842
FLUCTUACIÓN	,36	1	,549
GLASGOW-15	1,9	1	,172
GLASGOW-14	,74	1	,390
AGITACIÓN PSICOMOTRIZ	5,8	1	,016
ATENCIÓN	4,7	1	,031
ALUCINACIONES	,81	1	,367
LENGUAJE INCOHERENTE	,46	1	,496
PENSAMIENTO DESORGANIZADO	,48	1	,490
SUJECIÓN MECÁNICA	5,1	1	,024
PSICOFÁRMACOS	3,3	1	,068
ACV	,01	1	,906
ACVISQ	,01	1	,942
DIABETES	1,9	1	,167
HTA	,40	1	,526
CARDIOPATÍA	1,1	1	,295
EVOLUCIÓN	,25	1	,620
DÉCADAS	7,7	7	,363
APACHE>10	4,5	1	,035

**Tabla nº 121: Análisis de supervivencia por el método de Kaplan-Meier.**

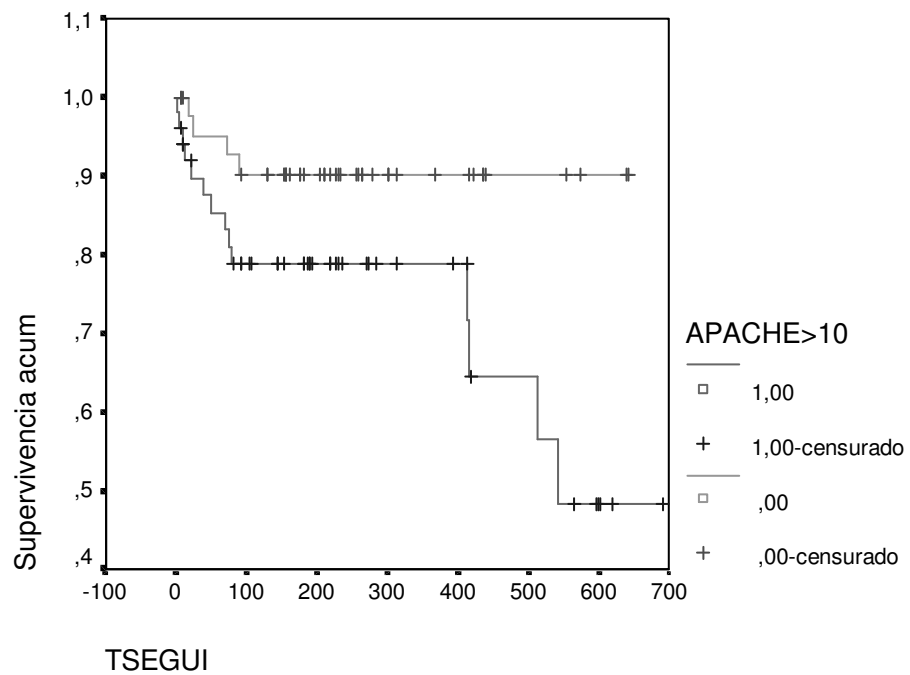


**Gráfica nº 47: Supervivencia y Síndrome de abstinencia alcohólica: Los pacientes con abstinencia alcohólica se mueren menos que los que no lo tienen, pero la diferencia entre ambos grupos no es significativa desde el punto de vista estadístico ( $p = 0.062$ ).**



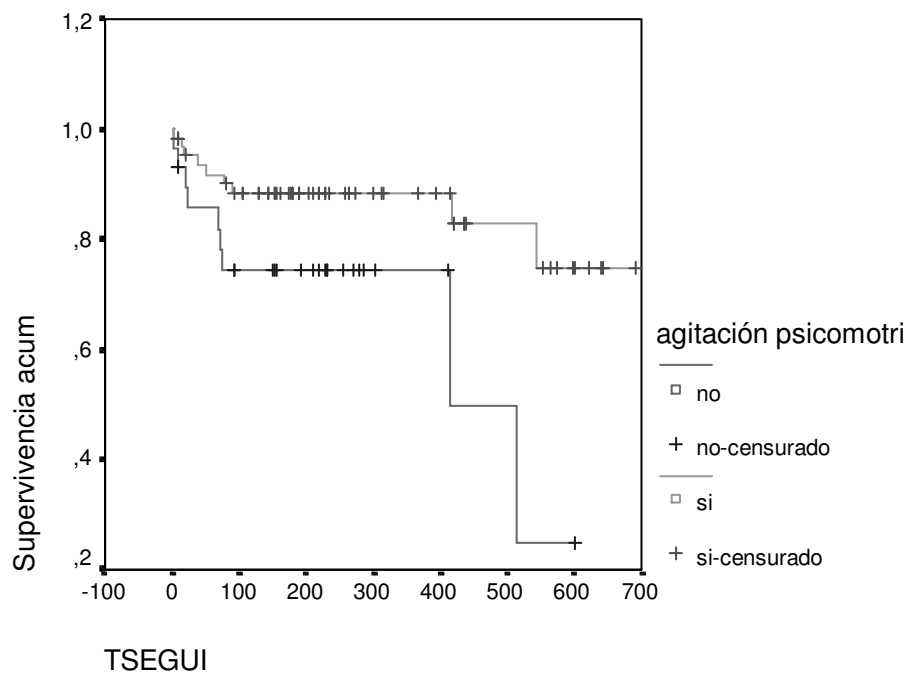
**Gráfica nº 48: Supervivencia y mala perfusión: La mortalidad se asocia a la presencia de mala perfusión de forma significativa ( $p = 0.000$ ).**

### Funciones de supervivencia



**Gráfica nº 49: Supervivencia y APACHE II > 10.: Los pacientes con más de 10 puntos en la escala del APACHE II mueren más que los que tienen una puntuación inferior (p = 0.035).**

### Funciones de supervivencia



**Gráfica nº 50: Supervivencia y agitación psicomotriz: los pacientes agitados fallecen menos (p = ,016).**

**2.2. ANÁLISIS DE COX:**

Para analizar los datos cuantitativos en relación con la mortalidad utilizamos la regresión de Cox, el descenso de las cifras de albúmina, prealbúmina, transferrina, APACHE II, BUN, creatinina, sodio, tiempo de protrombina, hemoglobina, hematocrito y tensión arterial, y el ascenso de TNF, LGTNF, LGSIL2R, LGIL10, LGSTNFR2, C3, C4 y Fosfatasa alcalina se asocian con mayor mortalidad. El STNFR2, LGIL6 y la bilirrubina aunque muestran tendencia a una mayor mortalidad, ésta no es significativa desde el punto de vista estadístico. A continuación se muestra el análisis de las variables una a una:

	Score	dif.	Sig.
Alfa 1 antitripsina	,708	1	,400
Albúmina	6,69	1	,010
Prealbúmina	5,01	1	,025
Transferrina	4,44	1	,035
APACHE II	7,25	1	,010
BUN	7,12	1	,008
Creatinina	3,83	1	,050
Sodio	4,29	1	,038
Potasio	,094	1	,759
Calcio	,931	1	,334
Fósforo	1,88	1	,171
TNF	5,54	1	,019
IL6	,007	1	,932
sIL2R	1,73	1	,189
IL10	,853	1	,356
sTNFR2	2,85	1	,091
IL1ra	,114	1	,736
PCR	1,06	1	,304
LgTNF	6,41	1	,011
LgIL6	3,21	1	,073
LgSIL2R	6,51	1	,011
LgIL10	5,09	1	,024
LgSTNFR2	6,68	1	,010
LgIL1ra	,094	1	,759
LgPCR	1,54	1	,215
C3	7,30	1	,007
C4	5,13	1	,024
Tiempo de protrombina	11,2	1	,001
Bilirrubina	3,77	1	,052
ASAT	,055	1	,814
ALAT	6,22	1	,013
GGT	,065	1	,799
Fosfatasa alcalina	6,29	1	,012
Fibrinógeno	,676	1	,795
Glucemia	,130	1	,719
Hemoglobina	13,3	1	,000
Hematocrito	12,3	1	,000
Leucocitos	2,94	1	,087
Neutrófilos	2,73	1	,098
pH	2,05	1	,152
HCO <sub>3</sub>	,064	1	,800
pCO <sub>2</sub>	,027	1	,870
paO <sub>2</sub>	1,44	1	,231
Plaquetas	,011	1	,916
Tensión arterial sistólica	4,19	1	,040
Tensión arterial diastólica	6,33	1	,012

**Tabla nº 122: Análisis de supervivencia según el método de Cox.**

## **IV. DISCUSIÓN**

Estudiamos a un total de 95 pacientes, todos ellos con diagnóstico de Síndrome Confusional Agudo (SCA) según los criterios del DSM-IV. Otros estudios sobre confusión utilizan el DSM-III-R u otros sistemas similares como el MMSE, el Confusión Assessment Method (CAM), Memorial Delirium Assessments Scale, Delirium Rating Scale, Delirium Symptom Interview, basados en una serie de ítems que coinciden en muchos de ellos y que valoran principalmente: atención, memoria, lenguaje y orientación.

### **FACTORES ETIOLÓGICOS DEL SCA.**

Diversos estudios muestran que el SCA es multifactorial: edad, fármacos, infección, fracturas, enfermedades médicas, etc. En este sentido, Elie M (1998), en su revisión de la literatura para valorar cuáles eran los factores de riesgo para el SCA, encontraron hasta 61 factores de riesgo. En nuestro estudio de un total de 95 pacientes con SCA, 39 pacientes (41 %) bebían más de 80 gramos de alcohol /día y 26 (27 %) presentaron un síndrome de abstinencia alcohólica. Se constató una infección en 46 pacientes (48 %), con criterios de SIRS en 42 pacientes (44 %), y de sepsis en 33 pacientes (35 %). La mitad de los pacientes estudiados (49 %) consumían algún fármaco con actividad anticolinérgica (N=47). Con antecedentes de cardiopatía había 20 pacientes, 16 con ACV isquémico, 32 con HTA y 33 con diabetes. Un total de 11 pacientes (12 %) tenían algún antecedente psiquiátrico (8 con depresión, 1 con trastorno psicótico, 1 con neurosis y 1 con trastorno bipolar) y 5 pacientes (5 %) ingresaron con diagnóstico de deshidratación hiperosmolar. Estas características están en relación con el tipo de pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna donde se ha realizado el estudio, donde son frecuentes los pacientes alcohólicos, y por otro lado, ancianos con enfermedades vasculares, diabetes e infecciones, y como es lógico no hay pacientes quirúrgicos.

Varios estudios coinciden con el tipo de factores de nuestra muestra, aunque algunos encuentran otros distintos, posiblemente en relación con los diferentes criterios de inclusión, pues nosotros excluimos a los pacientes con demencia previa o deterioro cognitivo conocido antes del ingreso. Debe tenerse también en cuenta el tipo de pacientes admitidos en cada

hospital.

Los siguientes estudios muestran la heterogeneidad de los factores causales implicados en el Síndrome Confusional Agudo:

Francis J (1990), en un estudio de 229 pacientes mayores hospitalizados con SCA, encontró como factores de riesgo: alteraciones de los niveles de sodio, enfermedades graves, demencia, fiebre o hipotermia, uso de fármacos psicoactivos y azoemia, de modo que la presencia de 3 o más factores en el mismo paciente se asociaba con un aumento del riesgo del 60% de presentar Síndrome Confusional Agudo.

En 1993 Kolbeinsson H publicó un estudio prospectivo realizado en un hospital de Reikiavik con pacientes de más de 70 años. Un 32 % de los pacientes presentaba una disfunción cognitiva grave, de los cuáles se diagnosticaron de SCA el 14 % y de demencia el 18 %. Los factores seleccionados como causas del SCA fueron: Insuficiencia cardiaca en el 27%, ACV en el 22 % y sepsis en el 16 %.

Marcantonio ER (1994) realizó un estudio prospectivo en pacientes prequirúrgicos, para valorar qué factores podían predecir el desarrollo postquirúrgico de SCA. Encontró varios factores predictivos independientes: la edad mayor de 70 años; el antecedente de abuso de alcohol; la alteración cognitiva previa; el empeoramiento del estado funcional; las alteraciones de sodio, potasio y glucosa sanguíneos en los días previos a la cirugía; la cirugía torácica no cardíaca y la cirugía de aneurisma de aorta.

En 1995 Kishi Y estudió a un total de 238 pacientes que ingresaron por urgencias, de los cuáles 38 (16 %) desarrollaron SCA. Éste ocurrió con igual frecuencia en todas las categorías de enfermedad. La presencia de imágenes anormales en las pruebas de imagen cerebrales, no predecían el desarrollo de SCA. En esta población, la enfermedad médica grave era el mejor factor predictor de desarrollo de SCA.

Dyer CB (1995) realizó una revisión de las publicaciones sobre el SCA postoperatorio entre 1966 y 1992, y de los 26 estudios finalmente incluidos, 4 hacían referencia a los factores de riesgo en este tipo de pacientes y los que se asociaban de forma significativa con la enfermedad eran: la edad, el deterioro cognitivo previo, y el uso de fármacos anticolinérgicos. Sin embargo el tipo de anestesia, el sexo y la privación de sueño no fueron significativos.

Inouye SK (1996) desarrolló un estudio prospectivo en pacientes con una edad media de 78 años, para validar un modelo predictivo para el SCA basado en los factores de riesgo durante



la hospitalización y examinar la interrelación de los factores desencadenantes y la vulnerabilidad basal. Se identificaron 5 factores independientes de SCA: aplicación de contención física (RR: 4.4), malnutrición (RR: 4.0), administración de más de 3 fármacos (RR: 2.9), colocación de una sonda urinaria (RR: 2.4) y cualquier acontecimiento iatrogénico (RR: 1.9).

El mismo autor publicó en 1999 un estudio sobre las intervenciones terapéuticas para prevenir el SCA en los pacientes mayores hospitalizados, en el que incluía como factores de riesgo: el deterioro cognitivo, la privación de sueño, la inmovilidad, el déficit visual y auditivo, y la deshidratación.

Brauer Ch (2000) realizó un estudio en pacientes de más de 50 años con fractura de cadera y SCA. Las causas de comorbilidad más frecuentes fueron: las infecciones, las carencias sensoriales y ambientales, el uso de fármacos y los trastornos electrolíticos.

McGuire BE y cols. (2000), definieron los términos de "síndrome de la unidad de cuidados intensivos (UCI)" y "Psicosis de la UCI", usados indistintamente para describir una serie de síntomas psiquiátricos que existen únicamente en el entorno de la UCI carencia de sueño, hiperestimulación sensorial o monotonía. Concluyen que el síndrome no difiere del SCA, y que está causado exclusivamente por alteraciones orgánicas sobre el sistema nervioso central tales como: alteraciones metabólicas, alteraciones electrolíticas, síndromes de abstinencia o intoxicación, infecciones, enfermedades vasculares y lesiones del SNC.

Han L (2001) realizó un estudio para valorar la asociación entre el uso de fármacos anticolinérgicos y la gravedad del SCA, y ver si dicha asociación se modificaba por la presencia de demencia. Describió hasta 47 fármacos con efecto anticolinérgico potencial. Sus análisis reflejan que la exposición a dichos fármacos se asocia de forma independiente y específica con el SCA sintomático grave en los pacientes de edad avanzada con enfermedad médica y más si han sido diagnosticados previamente de SCA. Además la demencia no modifica dicha asociación.

En nuestro estudio, puesto que todos los pacientes presentaban SCA, no es posible realizar un análisis de riesgo relativo. Sin embargo nuestros resultados muestran que están presentes la mayoría de los factores referidos en estudios anteriores.

**SCA Y CONCIENCIA VIGIL: HIPER E HIPOACTIVIDAD.**

La edad media de nuestros pacientes fue de 60 años. Aunque la mayoría de estudios publicados se han realizado en poblaciones de edad avanzada (George J, 1997; Inouye SK, 1996; Kolbeinsson H, 1993; Elie M, 1998), el no haber seleccionado a los pacientes por la edad nos ha permitido distinguir dos grupos claramente diferenciados, no sólo en edad sino en etiología y en actividad psicomotriz. Un grupo de 26 pacientes jóvenes, varones (25), ingresados por un síndrome de abstinencia alcohólica, que, en un pequeño porcentaje de casos fue desencadenado por un problema infeccioso (tres pacientes de 26 con síndrome de abstinencia alcohólica). Y un segundo grupo (de 69 pacientes) de mayor edad, 42 varones y 27 mujeres, en el que son frecuentes los antecedentes de diabetes y de problemas vasculares como HTA, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y accidente cerebro vascular, en los que el ingreso está motivado con frecuencia por una infección (43; 93 % de todos los infectados).

Con respecto a la conciencia vigil, las características del delirio también son diferentes en los dos grupos mencionados. En los alcohólicos, jóvenes, predomina la agitación psicomotriz (que a su vez implica mayor uso terapéutico de sedantes y sujeción mecánica) pero sin disminución de la conciencia vigil, mientras que en los de edad más avanzada, afectados con frecuencia de sepsis, la conciencia vigil suele estar disminuida, con un Glasgow de 14 o menor, y las alucinaciones son menos frecuentes. De los 26 pacientes con SAA, 22 (85 %) presentaban agitación psicomotriz, mientras que el 64 % (44 pacientes de los 69) de los pacientes sin SAA la presentaron (SCA mixto).

Rummans TA (1995) en su revisión del tema incluye los tres subtipos de SCA descritos por Liptzin B (1992): hipoactivo (19 % de los casos); hiperactivo ( 15 %) y mixto (52 %), aunque refieren que en un 14 % de casos no se encuentra predominancia y están inclasificados. Destaca que en su revisión encuentran como en nuestro estudio, que el delirio hipoactivo es el más frecuente en los pacientes de más edad, y el hiperactivo en los más jóvenes en relación con el uso de fármacos con efecto anticolinérgico, intoxicaciones, psicosis, etc. Asimismo varios autores coinciden con nuestros hallazgos en cuanto a los tres tipos de SCA y sus edades de presentación como es el caso de los estudios de Lipowski ZJ (1980, 1984 y 1987) y Hodges JR (1996).

En nuestro estudio, los enfermos con sepsis suelen tener disminuida la conciencia vigil, con menor presencia de agitación psicomotriz y alucinaciones, mientras que en el delirio relacionado con el síndrome de abstinencia alcohólico los pacientes se encuentran alerta e hiperactivos. Pero aunque, respecto al resto de los pacientes, en la sepsis disminuye más la conciencia y aumentan más las citocinas que al atravesar la barrera hematoencefálica (TNF alfa, IL-1) podrían actuar sobre el SNC, no hemos encontrado relación entre el aumento de citocinas y la disminución de la conciencia (valorada por la escala de Glasgow). Tampoco cuando seleccionamos a los pacientes con infección, o con sepsis. Tampoco hemos encontrado relación entre las características del síndrome confusional, atención, desorientación, alucinaciones, pensamiento desorganizado, agitación psicomotriz, lenguaje incoherente, y las concentraciones de citocinas. Puesto que todos nuestros pacientes tienen SCA, no podemos contestar a la pregunta de si ¿los pacientes con sepsis y SCA tienen mayores concentraciones de citocinas que los pacientes sépticos sin SCA pero de una gravedad similar?. En un estudio previo realizado en nuestro hospital y servicio por Rodríguez-Gaspar M (2001) se encontró que los pacientes con SIRS y disminución de la conciencia tenían aumento de la PCR y de la IL-6, y que tanto la disminución del Glasgow como el aumento de las citocinas y de la PCR se relacionó con un peor pronóstico.

Tampoco hemos encontrado relación entre la hipofosfatemia, que es frecuente en los pacientes con sepsis, y la disminución de la conciencia.

Desde un punto de vista fisiopatológico los síndromes confusionales deben considerarse como problemas heterogéneos donde cada factor actúa de forma muy distinta. El alcohol (abstinencia), la insuficiencia de órganos, la infección, los fármacos, las alteraciones electrolíticas, las lesiones cerebrales y la edad actúan todos sobre el SNC de forma diferente, aunque sus efectos puedan sumarse.

**VALOR PRONÓSTICO DEL SCA. FACTORES DE MAL PRONÓSTICO.**

De los 95 pacientes incluidos en el estudio, 19 fallecieron (20 %) al finalizar el mismo, de los cuales, 10 éxitus ocurrieron durante su estancia hospitalaria. Así pues a 80 pacientes se les dio el alta hospitalaria y 5 fueron trasladados a otros centros. En relación con el estado mental en el momento del alta, 59 pacientes se recuperaron de forma completa y 26 se fueron con algún tipo de deterioro cognitivo, déficit o enfermedad neurológica.

Tras investigar la evolución por teléfono (hablando con los pacientes o sus familiares) durante los 12 meses tras el alta, 48 pacientes seguían sin deterioro alguno, 7 se habían diagnosticado de demencia, 6 presentaban algún tipo de deterioro cognitivo, 3 encefalopatía hepática crónica (grados I y II), 2 con algún trastorno psicótico y 3 con depresión.

Así pues de nuestra muestra el 24 % permanecen con algún tipo de alteración, el 20 % fallecieron y el resto (56 %) están sin alteraciones, lo que expresa no sólo la elevada mortalidad a corto plazo, sino también la alta probabilidad de desarrollo de deterioro cognitivo.

La mortalidad durante el ingreso, excluyendo a los pacientes con SAA fue del 13 %, menor a la obtenida por Rodríguez-Gaspar M. (2001) en los pacientes con 4 criterios de SIRS, que fue del 22 %. En nuestro estudio, aunque sólo con 8 éxitus (lo que resta fiabilidad a los resultados), el descenso de temperatura, la hipotensión arterial, el descenso del sodio, C3 y C4 del complemento, albúmina y prealbúmina, así como el aumento de GOT, fosfatasa alcalina, bilirrubina e IL-6 se relacionaron de forma significativa con la mortalidad. La IL-6 es la citocina que más consistentemente se relaciona con la mortalidad. Asimismo, de los datos cualitativos fueron significativos, asociándose con la mortalidad, el sexo masculino y el uso de algún tipo de psicofármaco. En 1998 Ailko WJ publicó un estudio en el que la fiebre, la frecuencia respiratoria, el Glasgow y la albúmina fueron mejores predictores de mortalidad en los dos primeros días de ingreso hospitalario, que los criterios de SIRS o sepsis. En el mencionado estudio de Rodríguez-Gaspar, el aumento de la IL-6, IL-10, TNF $\alpha$ , IL-8, PCR, la disminución de la albúmina, el deterioro del estado de nutrición, el aumento del BUN, APACHE II y la disminución de la conciencia se relacionaron con la mortalidad durante el ingreso.

Comparando con los estudios publicados hasta la fecha nosotros obtuvimos tasas de

mortalidad inferiores. Así Kelbeinsson H (1993) mostró tasas del 32 % de mortalidad; Francis J (1992) del 39 %; Inouye SK (1994) describe tasas entre el 10 y el 65 %; Inouye SK (1998) obtuvo un 14 % de mortalidad a los 90 días de seguimiento y un 39 % a los 2 años y Lawlor PG (2000) refleja una tasa del 26 % a los 6 meses del diagnóstico. Inouye (1994) informa de tasas de mortalidad del 10 al 65 %. Morley y Miller (1995), en un trabajo con 385 pacientes mayores en un Servicio de Urgencias, encontraron que la mortalidad a los tres meses del diagnóstico de SCA, o probable SCA, fue del 14 % frente al 8 % en un grupo control. Sin embargo, en un estudio (Van Hemert AM, 1994) de cinco años de seguimiento de 519 pacientes con SCA, esta patología se mostró como un indicador de trastornos de grave pronóstico, dependiendo la mortalidad más de las comorbilidades que de la propia presencia de SCA.

Recientemente McCusker (2002) presenta un trabajo donde valora la mortalidad a los 12 meses de seguimiento de los pacientes con SCA frente a pacientes de similar gravedad sin SCA, y concluye que es un marcador independiente de mortalidad a los doce meses del alta hospitalaria, y un importante marcador pronóstico en los pacientes sin demencia.

En relación con la mortalidad durante el seguimiento, en el análisis de supervivencia realizado por el método de Kaplan-Meier, la presencia de mala perfusión, la falta de atención y el APACHE II mayor de 10 fueron estadísticamente significativos asociándose a mayor mortalidad; mientras que el síndrome de abstinencia alcohólica y el uso de psicofármacos presentan tendencia a una menor mortalidad, aunque ésta no fue significativa desde el punto de vista estadístico. La agitación psicomotriz y la sujeción mecánica se asociaron a una menor mortalidad por corresponder los pacientes al grupo con SAA (SCA hiperactivo). Cuando excluimos a los pacientes con SAA obtuvimos similares resultados, aunque con menor significación estadística. Para analizar los datos cuantitativos en relación con la mortalidad utilizamos la regresión de Cox, (pero no como análisis multivariante sino univariante dado el reducido número de pacientes y éxitos) en el que el descenso de las cifras de albúmina, prealbúmina, transferrina, APACHE II, BUN, creatinina, sodio, tiempo de protrombina, hemoglobina, hematocrito y tensión arterial, y el ascenso de TNF, TNF, sIL2R, IL10, sTNFR2, C3, C4 y Fosfatasa alcalina se asocian con mayor mortalidad. El sTNFR2, IL6 y la bilirrubina aunque muestran tendencia a una mayor mortalidad, ésta no es significativa.

## **CITOCINAS Y PCR EN EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS.**

Aunque no hemos encontrado que la elevación de las citocinas esté en relación con el síndrome confusional ni con la disminución de la conciencia vigil, las citocinas pueden tener otra utilidad en el SCA como es señalar la existencia de un problema infeccioso grave, que debe ser tratado con urgencia.

Como ya se comentó, las citocinas proinflamatorias y la PCR aumentan de forma progresiva y en relación con la gravedad, en los pacientes con infección y en los que tienen criterios de SIRS o de sepsis. Este hallazgo ya fue constatado en el estudio de Rodríguez-Gaspar M. y cols. (2001) quienes además reflejaban que dicho incremento era proporcional a la gravedad del proceso clínico (sepsis, sepsis grave y shock séptico). Cualquier paciente que presente criterios de SIRS está expresando la fase inicial de una respuesta inflamatoria del organismo, y esta respuesta puede no evolucionar a situaciones clínicas más graves, o por el contrario puede ser el inicio de un cuadro con evolución fatal, llegando hasta el fallo multiórgano y la muerte (Jeklszewicz J, 1996).

Con el objeto de homogeneizar los pacientes a incluir en los ensayos clínicos, el SIRS se ideó como un conjunto de criterios de elevada sensibilidad que pudiera incluir a todos los pacientes con sepsis antes de los resultados microbiológicos. Por ello el concepto de SIRS aunque no es adecuado para seleccionar pacientes graves que requieran una unidad de cuidados intensivos, sin embargo sirve para poner un marcha procedimientos para diagnosticar y tratar una infección grave u otros procesos de etiología no infecciosa potencialmente graves.

Así, los criterios de SIRS han sido criticados en su capacidad para identificar a los pacientes sépticos. Bossink AW (1999), en su estudio vio que el concepto de SIRS posee una alta sensibilidad (100%) pero posee poca especificidad (6%) con un valor predictivo positivo de 9% y tiene poco valor predictivo de mortalidad. El mismo autor (1998) realizó otro estudio en el cuál, el conjunto de variables formado por: la presencia de fiebre intra hospitalaria, la frecuencia respiratoria, la escala de Glasgow y los niveles de albúmina, resultaron mejores predictores de mortalidad, medidos los dos primeros días de ingreso que el SIRS o la Sepsis en los pacientes con fiebre, incluso en los que la infección se confirmaba con microbiología. De nuevo, Bossink AW (2001) ha publicado recientemente otro estudio en el cuál en el análisis multivariante, la bacteriemia, la frecuencia respiratoria, el Glasgow, la cifra de

leucocitos y la VSG predicen el desarrollo de Shock mejor que el SIRS

En nuestro estudio el diagnóstico de sepsis se realizó, en general, por la presencia de los criterios de SIRS junto a evidencia de infección. De los 42 casos con dos o más criterios de SIRS 28 tenían evidencia de infección por lo que fueron diagnosticados, sin más, de sepsis. Sin embargo, 5 de los 18 casos diagnosticados de infección, sin criterios de SIRS, tenían datos de sepsis grave (hipotensión, aumento del BUN y de la creatinina y disminución de las plaquetas), por lo que fueron diagnosticados de sepsis sin criterios de SIRS. El que 5 de 33 casos de sepsis, un 15 %, no tengan criterios de SIRS nos indica que dichos criterios no son tan sensibles como se habría podido pensar, por lo menos en el caso del Síndrome Confusional Agudo del anciano. Hay que tener en cuenta además que, en principio, todos los pacientes con sepsis y SCA, por la afectación cerebral, deberían ser considerados como sepsis grave. De todas maneras, estos pacientes con sepsis grave sin criterios de SIRS sobrevivieron todos.

Las citocinas y la PCR se encuentran aumentadas en los pacientes con síndrome confusional, no sólo en los pacientes con infección (con o sin sepsis), sino también en los que no estaban infectados cuando se comparan con los controles, pero como es lógico con mucha menor intensidad. Los pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica, también muestran un aumento de las citocinas (todas excepto el sIL-2R) y de la PCR aunque con concentraciones más bajas que los síndromes confusionales de otra etiología, porque los alcohólicos con SAA ingresan con menos problemas infecciosos concomitantes (sólo 3 tenían infección). Sin embargo, los pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica tienen las citocinas elevadas respecto a los controles sanos, quizás por una posible relación entre el daño hepatocelular y la liberación de citocinas.

Al analizar la relación entre las citocinas y la PCR, con los enzimas de citólisis y otros parámetros de función hepática, así como el consumo de alcohol en los pacientes con SCA, encontramos que el tiempo de protrombina se relacionaba con el TNF, sIL2R e IL10, pero de los demás parámetros sólo el aumento de sTNFR2 se relacionaba con la intensidad del consumo de alcohol, y el TNF con el aumento de bilirrubina. La relación entre citocinas y alteración funcional hepática parece escasa, y más si se tiene en cuenta que la propia sepsis puede ocasionar alteración de las pruebas funcionales hepáticas (Conde Martel A., 1989). Cuando seleccionamos sólo a los pacientes con síndrome de abstinencia alcohólica, la relación de las citocinas y PCR con los datos de función hepática todavía es menor, pues sólo se

obtiene la PCR y la IL-6 con el tiempo de protrombina y además se mantiene la asociación entre el aumento de sTNFR2 con la intensidad del consumo de alcohol. El consumo de alcohol, además de producir necrosis hepatocelular, puede también aumentar la permeabilidad hematoentérica (traslocación bacteriana) y más si existe cirrosis e hipertensión portal, pudiendo ocasionar aumento de citocinas (Enomoto N, 2001).

Las citocinas se relacionan con la intensidad y la gravedad del proceso infeccioso. El número de criterios de SIRS también se relaciona con el aumento progresivo de las concentraciones de algunas de las citocinas: IL-6, sIL-2R, IL-10 y la PCR. Lo mismo ocurre con la secuencia control, no infectado, infectado y sepsis, en la que las concentraciones de todas las citocinas analizadas y también la PCR aumentan de forma progresiva. Las citocinas proinflamatorias correlacionan entre sí y también con las antiinflamatorias (IL-10, IL-1ra y receptores solubles) de modo que, aunque las antiinflamatorias se produzcan como respuesta moduladora al proceso inflamatorio-infeccioso, todas vienen a indicar la intensidad del proceso. El mismo fenómeno (correlación de las citocinas entre sí) se observa entre los controles pero con menor intensidad.

La cuantificación de la PCR puede ser útil en situaciones en las que es difícil el diagnóstico de una infección como es el caso del síndrome confusional agudo del anciano. De los 95 pacientes incluidos en el estudio se determinó la PCR con dos técnicas a 89 de ellos, 39 con diagnóstico de SIRS y 31 con diagnóstico de sepsis. Las dos técnicas para determinar la PCR eran: (1) semicuantitativa por aglutinación (técnica habitual del laboratorio de microbiología cuando se realizó este estudio) y (2) inmunoanálisis de fluorescencia polarizada (FPIA). Comparamos las dos técnicas en cuanto a su relación con los indicadores de infección, SIRS, sepsis, reactantes de fase aguda y disfunción de órganos. La correlación entre ambas técnicas fue escasa ( $\rho$  de Spearman, 0.263) con una  $p=0.016$ . La PCR por FPIA correlacionó de forma significativa con: la temperatura, frecuencia respiratoria, número de neutrófilos, la alfa 1 antitripsina, con todas las citocinas estudiadas, BUN, creatinina y APACHE II. La PCR por aglutinación sólo correlacionó con la IL-6, IL-1ra e IL-10. La PCR por FPIA además aumenta en relación con el número de criterios de SIRS y es útil para discriminar a los pacientes con sepsis. Así pues, en todos los análisis la PCR realizada por FPIA parece claramente mejor que la realizada por inmunoaglutinación, al menos en su relación con la sepsis.

Recientemente se han publicado varios estudios que analizan la PCR en los pacientes con



sepsis. Pova P (2002) afirma que la determinación seriada de la PCR (ya sea por aglutinación o por métodos inmunológicos como enzimoimmunoanálisis, inmunoturbidimetría o nefelometría) es útil para el diagnóstico de sepsis e infección y para valorar la respuesta al tratamiento. Reny JL (2002) publica un estudio realizado para evaluar el valor diagnóstico y pronóstico de la PCR en los pacientes de cuidados intensivos, en el cuál la combinación de la PCR con el SIRS son variables independientes de presencia de infección en dicha población. Además, un descenso de 50 mg/l o más en los niveles de PCR (determinada por nefelometría) entre el primero y el cuarto día de ingreso en la unidad, es el mejor predictor de recuperación.

¿Cuál es el significado del aumento de las citocinas en el síndrome confusional? En principio parece que las citocinas están aumentadas en todos los grupos de pacientes. El aumento en los pacientes sin infección se podría explicar en relación con el problema inicial, abuso de alcohol, pancreatitis aguda, ACV y otros. Ahora bien, es en los enfermos con infección y sepsis donde se producen los mayores aumentos de las citocinas, y dadas las diferentes edades de los grupos incluidos, podría plantearse que las citocinas disminuyan con la edad, sin embargo Marik PE, (2001) encontró que las citocinas no se modifican con la edad avanzada. El aumento de las citocinas correlaciona con la alteración de la función de órganos y con el aumento de los reactantes de fase aguda. A través de la disfunción de órganos y de la acción de las citocinas proinflamatorias sobre el cerebro, lo mismo que producen fiebre y somnolencia, se podría explicar la confusión y el delirio. En este sentido, la disminución de la conciencia en los pacientes con sepsis grave ha sido definida como encefalopatía séptica (Eidelman LA 1996). La administración terapéutica de algunas citocinas como la IL-2 para el tratamiento de algunas neoplasias como el carcinoma renal (Karp BI 1996, Vetto JT 1987), o del interferón alfa para el tratamiento de la hepatitis crónica por el virus C (Renault PF 1987, Nozaki O 1997, Malaguarnera M 2001) se ha relacionado con alteraciones de la conciencia y con la aparición de confusión y delirio, con mejoría en algunos casos tras la administración de corticoides (Vetto JT, 1987). Es de destacar las características del síndrome confusional en relación con la sepsis, con escaso deterioro cognitivo, menor agitación y mayor disminución de la conciencia vigil. Sin embargo y como ya comentamos, no encontramos ninguna relación entre la disminución de la conciencia y el aumento de citocinas. En cambio, en el estudio de Rodríguez-Gaspar M. (2001) en pacientes con SIRS, el aumento de la IL-6 se relacionó con la disminución del Glasgow, aunque en este estudio se incluyeron pacientes con y sin SCA.

Para el diagnóstico de la sepsis son varios los datos que podemos utilizar, por una parte los datos definitorios de SIRS: temperatura, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y número de leucocitos; en segundo lugar los datos de alteración de la función de órganos: BUN, creatinina, Na, Ca, P, bilirrubina, GGT, APACHE II y Glasgow; en tercer lugar los reactantes de fase aguda clásicos: PCR, alfa 1 antitripsina, fibrinógeno, albúmina, prealbúmina y transferrina (disminución de estos tres últimos); y finalmente las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. A partir de estos datos, y tras un análisis preliminar por sectores, encontramos que el aumento del número de leucocitos, la fiebre, la disminución del fosfato y el aumento de la PCR tienen valor predictivo independiente para el diagnóstico de sepsis. Lo llamativo es que, aunque la IL-6 y el receptor soluble de la IL-2 habían resultado significativos en el análisis inicial, ambas citocinas son desplazadas por la PCR en el análisis final. Si excluimos del análisis a los datos de SIRS (leucocitos y temperatura), por ser datos en los que se basa el diagnóstico de SIRS y de sepsis, tampoco entran las citocinas que son siempre desplazadas del análisis por la PCR.

Nosotros encontramos que los pacientes con síndrome confusional agudo y sepsis presentaban niveles sanguíneos bajos de fosfato. Sin embargo dichos niveles no se relacionaron con las concentraciones de citocinas y PCR en los pacientes con sepsis, relación que sí se había constatado en el estudio de Barak V, (1998) en el cual de 99 pacientes incluidos con infección, sepsis y cultivos microbiológicos positivos, el 80 % de los pacientes con sepsis presentaron concentraciones sanguíneas elevadas de TNF alfa, IL-6, sIL-2R e IL-6 (especialmente los que tenían cultivos positivos) y bajas de fosfato que se correlacionaron entre sí sobretodo en las primeras fases de sepsis. Tampoco encontramos relación entre la disminución del fosfato y la disminución del Glasgow.

Así pues, la sepsis es una causa frecuente de Síndrome Confusional Agudo en los pacientes de edad, que se manifiesta de forma hipoactiva y tiene un mal pronóstico tanto de mortalidad como de deterioro cognitivo, a corto y medio plazo. En los pacientes con SCA nos pueden orientar hacia el diagnóstico de sepsis los datos clínicos como los criterios de SIRS, alteraciones de los datos de disfunción de órganos como el APACHE II, uremia, hiponatremia e hipofostatemia, los reactantes de fase aguda (PCR, fibrinógeno,...) y las citocinas pro y anti-inflamatorias. En nuestro estudio destaca que la PCR no es superada por las citocinas en su capacidad de discriminar a los pacientes con sepsis.

## **V. CONCLUSIONES**

**CONCLUSIONES:**

- 1) En los pacientes con síndrome confusional agudo ingresados en un servicio médico, podemos diferenciar dos grupos. Uno de pacientes jóvenes varones en el que la causa predominante es el síndrome de abstinencia alcohólica, y otro de mayor edad, con factores de riesgo vascular, HTA y diabetes, en el que son más frecuentes las infecciones y la sepsis. En el primero de los grupos el delirio es hiperactivo, mientras que en el segundo la conciencia vigil tiende a estar disminuida y es menos frecuente la agitación psicomotriz.
- 2) Los pacientes con síndrome confusional agudo tienen aumentados los reactantes de fase aguda y todas las citocinas estudiadas. Aunque las citocinas y la PCR se encontraban aumentadas en todos los grupos de pacientes, incluso en el SAA, el aumento fue más intenso en los pacientes con SIRS, infección y sepsis, y se relacionó con la reacción de fase aguda y con la disfunción de órganos.
- 3) Los pacientes con sepsis tenían disminución de la conciencia vigil según la escala de Glasgow. Sin embargo, no encontramos relación entre el grado de disminución de la conciencia y el incremento de las citocinas.
- 4) De las dos técnicas utilizadas para valorar la PCR, la realizada mediante FPIA es mejor en su relación con las citocinas, con la presencia de sepsis y con la gravedad de la misma.
- 5) El síndrome confusional agudo se acompaña de una elevada mortalidad a corto y medio plazo, y con frecuencia se sigue de deterioro cognitivo. Excluyendo a los pacientes con síndrome de abstinencia alcohólico (que tienen un mejor pronóstico) encontramos que el sexo masculino, una temperatura más baja, la hipotensión arterial, la hiponatremia, el aumento de bilirrubina, ASAT y fosfatasa alcalina, la disminución del complemento C3 y C4, la disminución de albúmina y prealbúmina y el aumento de la IL-6 tenían valor pronóstico de mortalidad durante el ingreso.
- 6) En el análisis multivariante, aunque todas las citocinas, reactantes de fase aguda y criterios de SIRS se encontraban elevadas en los pacientes con sepsis, sólo leucocitosis, fiebre, hipofosfatemia y aumento de la PCR tuvieron valor predictivo independiente de sepsis. Así, en los pacientes con síndrome confusional agudo, la PCR no es superada por las citocinas en su capacidad para diagnosticar a los pacientes con sepsis.

## **VI. BIBLIOGRAFÍA**

Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Inmunología Celular y Molecular*. McGraw-Hill Interamericana 1999; 12: 276-308.

Aosasa S, Ono S, Mochizuki H, Tsujimoto H, Osada S, Takayama E, Seki S, Hiraide H. Activation of monocytes and endothelial cells depends on the severity of surgical stress. *World J Surg* 2000; 24: 10-6.

Baile WF. Neuropsychiatric disorders in cancer patients. *Curr Opin Oncol* 1996; 8: 182-7.

Ballabriga J, Martínez-Yélamos S, Martínez-Yélamos A, Arbizu T. Delirios y cuadros confusionales. Etiología, clasificación y diagnóstico. *Medicine* 1998; 7: 4342-4347.

Barak V, Schwartz A, Kalickman I, Nisman B, Gurman G, Shoenfeld Y. *Am J Med*. 1998; 104: 40-47.

Bell MJ, Kochannedk PM, Doughty LA, Carcillo JA, Adelson PD, Clark RS, Whalen MJ. Comparison of the interleukin-6 and interleukin-10 response in children after severe traumatic brain injury or septic shock. *Acta Neurechi Suppl* 1997; 70; 96-97.

Beutler B. Citocinas y caquexia neoplásica. *Hospital Practice* 1993; 9: 5-12.

Bleck TP. Sepsis on the brain. *Crit Care Med* 2002; Vol. 30, nº 5.

Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317: 653-658.

Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GC, Mtz K, Balk RA. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. *Crit Care Med* 1989; 17: 389-393.

Bone RC et al. Sepsis and Coagulation. An important link. *Chest* 1992; 101: 594-595.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992; 101: 1644-55.

Bone RC et al. The sepsis syndrome. Definitions and general approach to managment. *Clin Chest Med* 1996; 17: 175-181.

Bone RC et al. Why sepsis trials fail. *JAMA* 1996; 276: 565-566.

Bone RC, MD, PhD (honorary), Master FCCP, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A new Hypothesis for Pathogenesis of the Disease Process. *Chest* 1997;112: 235-243.

Bossink AW, Groeneveld ABJ, Hack CE, Thijs LG. Prediction of mortality in febrile medical patients: How useful are systemic inflammatory response syndrome and sepsis criteria?. *CHEST* 1998; 113: 1533-41.

Bossink AW, Groeneveld ABJ, Koffeman GI, Becker A. Prediction of shock in febrile medical patients with a clinical infection. *Crit Care Med* 2001; 29: 25-31.

Brauer CH, Morrison S, Silberzweig SB, Siu AL. The cause of Delirium inpatients with hip fracture. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 1856-1860.

Calandra T, Baumgartner JD, Grau PH, Schellekens J, Verhoef J, et al. Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon-alfa in the serum of patients with septic shock. *JID*, 1990; 161: 982-987.

Calandra T, Gerain J, Heumann D, Baumgartner JD, Glauser MP. High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. The Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group. *Ann Med* 1991; 91: 23-29.

Camussi G, Mariano F, Biancone L, De Martino A, Bussolati B, Montrucchio G, Tobias PS. Lipopolysaccharide binding protein and CD14 modulate the synthesis of platelet-activating factor by human monocytes and mesangial and endothelial cells stimulated with lipopolysaccharide. *J Immunol* 1995; 155: 316-24.

Carlstedt F, Lind L, Lindahl B. Proinflammatory cytokines, measured in a mixed population on arrival in the emergency department, are related to mortality and severity of disease. *J Intern Med* 1997; 242: 361-365.

Claeys R, Vinken S, Spapen H, ver Elst K, Decochez K, Huyghens L, Gorus FK. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: Clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002; 30: 757-62.

Claver MD. Actualización en la evaluación

y tratamiento del delirium. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1998; 33: 227-235.

Cole MG, Primeau FJ. Prognosis of delirium in the elderly hospital patients. *Can Med Assoc J* 1993; 149: 41-6.

Cole MG, Primeau F, McCusker J. Effectiveness of interventions to prevent delirium in hospitalized patients: review. *CMAJ* 1996; 55: 1263-8.

A. Conde, F. Santolaria, E. González-Reimers, N. Batista, JL Gómez Sirvent, H Essardas Daryanani, A. Martínez Riera, A Rodríguez Hernández. Alteración de las enzimas hepáticas en el curso de las infecciones graves. *Rev Esp Enf Dig* 1989; 75: 651-655.

Covwen JS, Kelley MA. Predicting intensive care unit outcome: Errors and bias in using predictive scoring systems. *Crit Care Clin* 1994; 10: 53.

Curyto KJ, Johnson J, TenHave T, Mossey J, Knott K, Katz IR. Survival of hospitalized elderly patients with Delirium: a prospective study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9: 141-147.

Chan D, Brennan NJ. Delirium: making the diagnosis, improving the prognosis. *Geriatrics* 1999; 54: 28-30, 36, 39-42.

Chebili S. Psychopathology of late confusional syndrome in the elderly. *Rec Geratr* 1994; 19: 89-96.

Chernof AE, Granowitz EV, Shapiro L, Vannier E, Lonnemann G, Angel JB, Kennedy JS, Rabson AR, Wolff SM, Dinarello CA. *J Immunol* 1995; 154: 5492-9.

Chernow B. Variables affecting outcome in Critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 71S-76S.

Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, De Groote D, Franchimont P, Lamy M. Cytokine serum level during severe sepsis in human: IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg* 1992; 215: 356-362.

Damas P, Canivet JL, De Groote D, Vrindts Y, Albert A, Franchimont P, Lamy M. Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med* 1997; 25: 405-412.

Derckx B, Marchant A, Golman M, Bijlmer R, Van Deventer S. High levels of interleukin-10 during the initial phase of fulminant meningococcal septic shock. *J Infect Dis* 1995; 171: 229-232.

Dofferhoff AS, Bom VJ, De Vries-Hospers HG, Van Ingen J, Van der Meer J, Hazenberg BP et al. Patterns of cytokines, plasma endotoxin, plasminogen activator inhibitor, and acute-phase proteins during the treatment of severe sepsis in humans. *Crit Care Med* 1992; 20: 185-192.

Doughty L, Carcillo JA, Kaplan S, Janosky J. The compensatory antiinflammatory cytokine interleukin-10 response in pediatric sepsis-induced multiple organ failure. *Chest*, 1998; 113: 1625-1631.

DSM-IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona. Ed Masson; 1995.

Dyer CB, Ashton CM, Teasdale TA. Postoperative delirium. A review of 80 primary data-collection studies. *Arch Intern Med* 1995; 155: 461-5.

Eidelman La, Putterman D, Putterman C, Sprung CL. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies and mortalities. *JAMA* 1996; 275: 470-473.

Elie M, Cole MG, Primeau FJ, Bellavance F. Delirium risk factors in elderly hospitalized patients. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 204-12.

Enomoto N, Ikejima K, Yamashima S, Hirose M, Shimizu H, Kitamura T, Takei Y, Sato N, Thurman RG. Kupffer cell sensitization by alcohol involves increased permeability to gut-derived endotoxin. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 51S-4S.

Ertel W, Morrison M, Wang P, Zheng F, Ayala A, Chaudry I. The complex pattern of cytokines in sepsis. *Ann. Surg*, 1991; 214: 141-147.

Escarce JJ, ÇÇKelley Ma, admission source to the medical intensive care unit predicts hospital death independent of APACHE II score. *JAMA* 1990; 264: 2389.

Farrell KR, Ganzini L. Misdiagnosing delirium as depression in medically ill elderly patients. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2459-64.

Flacker JM, Lipsitz LA. Neural mechanisms of delirium: current hypotheses and evolving concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999; 54: 239-46.

Fortsl H, Hewer W. Delirium in the elderly: A review. *Psychiatr Prax* 1994; 21: 131-138.

Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in



hospitalized elderly. *JAMA* 1990; 263: 1097-101.

Francis J, Kapoor WN. Prognosis after hospital discharge of older medical patients with delirium. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 601-6.

Fraunberger P, Piltz G, Cremer P, Werdan K, Walli AK. Association of serum tumor necrosis factor levels with decrease of cholesterol during septic shock. *Shock* 1998; 10: 359-63.

Friedland JS; Suputtamngkol Y, Remick DG, Chaowagul W, Strieter RM, Kunkel SL, White NJ, Griffin GE. Prolonged elevation of interleukin-8 and interleukin-6 concentrations in plasma and of leukocyte interleukin-8 mRNA levels during septicemic and localized *Pseudomonas pseudomallei* infection. *Infect Immun*, 1992; 60: 2402-2408.

Friedland JS, Poter JC, Daryanani S, Bland JM, Screatton NJ, Vesely MJ. Plasma proinflammatory cytokine concentrations, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) III scores and survival in patients in an intensive care unit. *Crit Care Med* 1996; 24: 1775-81.

Fujishima S, Aikawa N. Neutrophil-mediated tissue injury and its modulation. *Intensive Care Med* 1995; 21: 277-85.

Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448.

Gaudet M, Pflizenmeyer P, Tavernier-Vidal B, Lechenet M. Reflexions sur la prevention des syndromes confusionnels a partir de l'experience d'un service de

medecine interne gériatrique. *L'Année Gériatrique* 1996; 10: 103-8.

George J, Bleasdale S, Singleton SJ. Causes and prognosis of delirium in elderly patients admitted to a district general hospital. *Age Ageing* 1997; 26: 423-7.

Glynn P, Coarkley R, Kilgallen I, Murphy N, O'Neill S. Circulating interleukin 6 and interleukin 10 in community acquired pneumonia. *Thorax* 1999; 54: 51-55.

Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 2000; 181: 176-80.

Gordon S. Macrophage activation and differentiation. *Ann Inst Pasteur Immunol* 1986; 137: 197-200.

Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of mediators with anticholinergic effects clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1099-1105.

Harck CE, Hart M, Van Schijndel RJ, Eerenberg AJ, Nuijens JH, Thijs LG, Aarden LA. Interleukin-8 in sepsis: relation to shock and inflammatory mediators. *Infect Immun* 1992; 60: 2835-2842.

Haupt W, Zirngibl H, Riese J, Stehr A, Linde HJ, Hohenberger W. Depression of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-10: a reaction to the initial systemic hyperactivation in septic shock. *J Invest Surg* 1997; 10: 349-355.

Haupt W, Zirngibl H, Stehr A, Riese J,

Holzheimer RG, Hohenberger W. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 production in septic patients and the regulatory effect of plasma. *Eur J Surg* 1999; 165: 95-100.

Hausfater P, Garric S, Ben Ayed S, Rosenheim M, Bernard M, Riou B. Usefulness of Procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: a prospective study. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34: 895-901.

Headley AS, Tolley E, Meduri GU. Infections and the inflammatory response in acute respiratory distress syndrome. *Chest* 1997; 111: 1306-21.

Hinshaw LB, Emerson TE Jr, Chang AC, Duerr M, Peer GT, Fluornoy DJ, White GL, Kosanke SD, Murray CK, et al. *J Trauma*; 1992; 33: 568-73.

Horejsi V. Surface antigens of human leukocytes. *Adv Immunol* 1991; 49: 75-147.

Hodges JR. Valoración cognitiva. Barcelona: Prous Science, 1996; 16-34.

Horn KD. Evolving strategies in the treatment of sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *QJM* 1998; 91: 265-77.

Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990; 113: 941-8.

Inouye SK, Viscoli CM, Horwitz RI, Hurst LD, Tinetti ME. A prospective model for delirium in hospitalized elderly

medical patients based on admission characteristics. *Ann Intern Med* 1993; 119: 474-81.

Inouye SK. The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *Am J Med* 1994; 97: 278-88.

Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA* 1996; 275: 852-7.

Inouye SK. Delirium in hospitalized older patients: recognition and risk factors. *J Geriatr psychiatry Neurol* 1998; 11: 118-25; discussion 157-8.

Inouye SK, Peduzzi PN, Robison JT, Hughes JS, Horwitz RI, Concato J. Importance of functional measures in predicting mortality among older hospitalized patients. *JAMA*. 1998; 279: 1187-1193.

Inouye SK, Bogardus ST, Charperntier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, Cooney LM. A multicomponent intervention to prevent Delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 1999; 340: 669-76.

Jacobson SA. Delirium in the Elderly. *The Psychiatric Clinics of North America* 1997; 20: 91-110

Janusz Jeljaszewicz. The epidemiology of the systemic inflammatory response syndrome. *Current opinion in infectious disease* 1996; 9 n° 4.

Jennet B et al: Prognosis of patients with

severe head injury. *Neurosurgery* 1979; 4: 283.

Johnson JC. Delirium in the elderly. *Emergency Medicine Clinics of North America* 1990; 8: 255-65.

Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Sinopsis de Psiquiatría. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana 1996; 351-8.

Karp BI, Yang JC, Khorsand M, Wood R, Merigan TC. Multiple cerebral lesions complicating therapy with interleukin-2. *Neurology* 1996; 47: 417-24.

Kasai T, Inada K, Takakuwa T, Yamada Y, Innoue Y, Shimamura T, Tanaguichi S et al. Antiinflammatory cytokine levels in patients with septic shock. *Res Commun mol Pathol Pharmacol* 1997; 98: 34-42.

Kishi Y, Iwasaki Y, Takezawa K, Kurosawa H, Endo S. Delirium in critical care unit patients admitted through an emergency room. *Gen Hosp Psychiatry* 1995; 17: 371-9.

Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE III prognostic system: Risk prediction on hospital mortality for critical ill hospitalized adults. *Chest* 1991; 100: 16-19.

Knaus WA, Sun X, Nystrom P, Wagner D. Evaluation of definitions for Sepsis. *Chest* 1992; 101: 1656-1662.

Kolbeinson H, Jonsson A. Delirium and dementia in acute medical admissions of elderly patients in Iceland. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87: 123-7.

Kosmas EN, Baxevanis CN, Papamichail M, Kordossis T. Daily variation in

circulating cytokines and acute-phase proteins correlates with clinical and laboratory indices in community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Invest*, 1997; 27: 308-315.

Kushner I et al. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389: 39.

Kushner I et al. Regulation of the acute phase response by cytokines. *Perspect Biol Med* 1993; 36: 611-22.

Lawlor PG, Fainsinger RL, Bruera ED. Delirium at the End of Life: Critical Issues in clinical practice and research. *JAMA* 2000; 284: 2427-2429.

Lazaro L, Marcos T, Cirera E, Pujol J. Delirium in an elderly population admitted at a general hospital. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 329-33

Lehmann AK, Halsten A, Sornes S, Rokke O, Waage A. High levels of interleukin-10 in serum are associated with fatality in meningococcal disease. *Infect Immun* 1995; 63: 2109-2112.

Levy DE, Bates D, Caroma JJ, et al: Prognosis in non-traumatic coma. *Ann Intern Med* 1981; 94: 293.

Levkoff SE, Safran C, Cleary PD, Gallop J, Phillips RS. Identification of factors associated with the diagnosis of delirium in elderly hospitalized patients. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36: 1099-104.

Levkoff S, Cleary P, Lipzin B, et al. Epidemiology of delirium: an overview of research issues and findings. *Int Psychogeriatr* 1991; 3: 149-176.

Levkoff SE, Evans DA, Liptzin B, Cleary PD, Lipsitz LA, Wetle TT, Reilly CH, Pilgrim DM, Schor J, Rowe J. Delirium. The occurrence and persistence of symptoms among elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1992; 52: 334-40.

Liaw YS, Yu CJ, Wu HD, Yang PC. Comparison of inflammatory cytokine concentration and physiologic parameters in septic shock. *J Fomos Med Assoc*, 1997; 96: 685-690.

Lindesay J. The concept of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 310-4.

Lipowski ZJ. Consultation-liaison psychiatry: an overview. *Am J Psychiatry* 1974; 13: 623-30.

Lipowski ZJ, Wolston EJ. Liaison psychiatry: Referral patterns and their stability over time. *Am J Psychiatry* 1981; 138: 1608-11.

Lipowski ZJ. Delirium (acute confusional states). *JAMA* 1987; 258: 1789-92.

Lipowski ZJ. Current concepts. Delirium in the elderly patient. *N Engl J Med* 1989; 320: 578-581.

Lipowski ZJ. Delirium: Acute confusional states. New York: Oxfrd University Press, 1990.

Liptzin B, Levkoff SE. An empirical study of delirium subtypes. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 843-845.

Liptzin B. Delirium. *Arch Fam Med* 1995; 4: 453-8.

Maes M, Delangue J, Ranjan R et al. Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Res* 1997; 66: 1-11.

Majetschack J, Christensen B, Obertacke U, Waydhas C, Schindler AE, Nast-Kolb D, Schadu FU. Sex differences in posttraumatic cytoline release of endotoxin-stimulated whole blood: relationship to the development of severe sepsis. *J Trauma* 2000; 48: 832-9.

Malaguarnera M, Laurino A, Di Fazio I, Pistone G, Castorina M, Guccione N, Rampello L. Neuropsychiatric effects and type of INF-alpha en chronic hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res*. 2001; 21: 273-8.

Marano M, Fong Y, Moldawer L, Calvano S, Tracey KJ, Barie P, et al. Serum cachectin/tumor necrosis factor in critically ill patients with buns correlates with infection and mortality. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. 1990; 170: 32-38.

Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer CM, Donaldson MC, Whittlemore AD, Sugarbaker DJ, Poss R. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA* 1994; 271: 134-9.

Marchant A, Alegre ML, Hakim A, Pierard G, Marecaux G, Friedman G, De Groote D, Khan RJ, Vicent JL, Goldman M. Clinical and biological significance of interleukin-10 plasma levels in patients with septic shock. *J Clin Immunol* 1995; 15: 266-273.

Marecaux G, Pinsky MR, Dupont E, Kahn

RJ, Vincent JL. Blood lactate levels are better prognostic indicators than TNF and IL-6 levels in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1996; 22: 404-8.

Marie C, Fitting C, Cheval C, Losser MR, Carlet J, Payen D, Foster K, Carvaillon JM. Presence of high levels of leukocyte-associated interleukin-8 upon cell activation and in patients with sepsis syndrome. *Infect Immun* 1997; 65: 865-871.

Marie C, Muret J, Fitting C, Losser MR, Payen D, Cavaillon JM. Reduced ex vivo interleukin-8 production by neutrophils in septic and nonseptic systemic inflammatory response syndrome. *Blood*, 1998; 91: 3439-46.

Marik PE, Zaloga GP, and the Norasept II Study Investigators. The effect of aging on circulating levels of proinflammatory cytokines during septic shock. *JAGS* 2001; 49: 5-9.

Marsh CB, Wewers MD. The pathogenesis of sepsis. Factors that modulate the response to gramnegative bacterial infection. *Clin Chest Med* 1996; 17: 183-197.

Martín C, Saux P, Mege JL, Perrin G, Papazian L, Gouin F. Prognostic values of serum cytokines in septic shock. *Intensive Care Med* 1994; 20: 272-7.

Martín C, Boisson C, Haccoun M, Thomachot L, Mege JL. Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma. *Crit Care Med* 1997; 25: 1813-1819.

Martín F, Santolaria F, Batista N, Milena A, Gonzalez-Reimers E, Brito M, Oramas

J. Cytokine levels (IL-6 and IFN-gamma), acute phase response and nutritional status as prognosis factors in lung cancer. *Cytokine*, 1999; 11: 80-88.

Mast RC van der. Pathophysiology of delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1998; 11: 138-45.

Mavrommatis AC, Theodoridis T, Economou M, Kotanidou A, El Ali M, Christopoulou-Kokkinou V, Zakyntinos SG. Activation of the fibrinolytic system and utilization of the coagulation inhibitors in sepsis: comparison with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1853-1859.

McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Belzile E. Delirium predicts 12-month mortality. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 457-463.

McGuire BE, Basten ChJ, Ryan ChJ, Gallagher J. Intensive care unit syndrome. *Arch Intern Med* 2000; 160: 906-909.

Meagher DJ, O'Hanlon D, O'Mahoney E, Casey PR. Use of environmental strategies and psychotropic medication in delirium treatment. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 512-5.

Meagher DJ. Delirium: optimising management. *BMJ* 2001; 322: 144-9.

Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E et al. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest* 1995; 107: 1062-73.

Miche HR, Manogue KR, Spriggs DR, Revhaug A, O'Dwyer S, Dinarello CA,

Cerami A, Wolff SM, Wilmore DW. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 1988; 318: 1481-6.

Mitsuyama Y, Hashiguchi H, Murayama T, Koono M, Nishi S. An autopsied case of interferon encephalopathy. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992; 46: 741-8.

Moore FA, Moore EE, Read RE. Postinjury multiple organ failure: role of extra-thoracic injury and sepsis in adult respiratory distress syndrome. *New Horizons* 1993; 1: 538-49.

Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389: 406-418.

Morley JE, Miller DK, Lewis LM, Lasater LC, Nork MJ. Unrecognized delirium in Emergency Department Geriatric Patients. *Am J Emerg Med* 1995; 13: 142-5.

Murphy BA. Delirium. *Emerg Med Clin North Am* 2000; 18: 243-52.

Nakae H, Endo S, Inada K, Takakuwa T, Sasai T, Yoshida M. Relationship between cytokines and leukotriene B4 in sepsis. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1994; 83: 151-6.

Nemeth ZH, Hasko G, Viziz ES. Pyrrolidine dithiocarbamate augments IL-10, inhibits TNF-alpha, MIP-1alpha, IL-12 and nitric oxide production and protects from the lethal effects of endotoxin. *Shock* 1998; 10: 49-53.

Norrby-Teglund A, Paksens K, Norgren M, Holm S. Correlation between serum TNF-alpha and IL-6 levels and severity of Group A Streptococcal infections. *Scand J*

*Infect Dis* 1995; 27: 125-130.

Nozaki O, Takagi C, Takaoka K, Takata T, Yoshida M. Psychiatric manifestations accompanying interferon therapy for patients with chronic hepatitis C: an overview of cases in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 51: 175-80.

Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer L. Interleukin-10: A complex role in the pathogenesis of sepsis syndromes and its potential as an anti-inflammatory drug. *Critical Care Medicine* 2002; 30: 58-63.

Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellman A, Bogel D, Fassbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 patients with sepsis. *Crit Care Med* 1999; 27: 1814-8.

Ohzato H, Casaca Y, Nishimoto N, Gata A, Tagoh H et al. Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery. *Surgery* 1992; 111: 201-209.

Ozaran K, Aydintug O, Tokgoz G, Duzgun N, Tutkak H. Serum levels of interleukin-8 in patients with Beçet disease. Department of Immunology-Rheumatology, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey.

Papanicolau DA, Wilder R, Manolagas SC, Chrousos G. The Pathophysiologic roles of Interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 127-137.

Parrillo J, Parker M, Natanson C, Sufredini A, et al. Septic shock in humans. Advances in the Understanding of pathogenesis,

cardiovascular dysfunction and therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 227-242.

Patel RT, Deen KI, Youngs D, Warwick J, Keighley MR. Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *Br J Surg*; 1994; 81: 1306-1308.

Payen D, Bernard C, Beloucif S. Nitric oxide in sepsis. *Clin Chest Med* 1996; 17: 333-50.

Pettilä V, Pentti J, Pettilä M, Takkunen O, Jousela I. Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30: 271-275.

Pompei P, Cassel CK. Delirium in hospitalized elderly patients. *Hospital Practice* 1993; 15: 69-76.

Pompei P, Foreman M, Rudberg Ma, Inouye SK, Braund V, Cassel CK. Delirium in hospitalized older persons: outcomes and predictors. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 809-15.

Pompei P, Foreman M, Cassel CK, Alessi C, Cox D. Detecting delirium among hospitalized older patients. *Arch Intern Med* 1995; 155: 301-7.

Povoa P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragão A, Sabino H. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1052-1056.

Povoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 235-243.

Puren AJ, Feldman C, Savage N, Becker

PJ, Smith C. Patterns of cytokine expression in community-acquired pneumonia. *Chest* 1995; 107: 1342-1349.

Pfitzenmeyer P, Lechenet M, Arveux I, Tavernier-Vidal B, Gaudet M. Delirium in the Elderly: current data. *Sem Hopl* 1994; 70: 964-71.

Presterl E, Staudinger T, Pettermann M, Lassnigg A, Burgmann H, Winkler S, Frass M, Graninger W. Cytokine profile and correlation to the APACHE III and MPM II scores in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 825-832.

Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, Mullen KD, Peters M, Jones DB, Rustgi V, Jones EA. Psychiatric complications of long-term interferon alpha therapy. *Arch Intern Med* 1987; 174: 1577-80.

Reny JL, Vuagnat A, Ract C, Benoit MO, Safar M, Fagon JY. Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: Value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med* 2002; 30: 529-535.

Rintala E, Peuravuori H, Pulkki K, Voipio-Pulkki LM, Nevalainen T. Bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in sepsis correlates with the severity of sepsis and the outcome. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1248-51.

Rixen D, Siegel JH, Friedman HP. "Sepsis/SIRS", physiologic classification, severity stratification, relation to cytokine elaboration and outcome prediction in posttrauma critical illness. *J trauma* 1996; 41: 581-598.

Roberts MA, Caird FI. The contribution of computerized tomography to the

differential diagnosis of confusion in elderly patients. *Age Ageing* 1990; 19: 50-6.

Robertsson B, Karlsson I, Styrud E, Gottfries CG. Confusional state evaluation (CSE): an instrument for measuring severity of delirium in the elderly. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 565-70.

Rockwood K. The occurrence and duration of symptoms in elderly patients with delirium. *J Gerontol* 1993; 48: 162-6.

Rodríguez Gaspar M, Santolaria F, Jarque López AM, González Reimers E, Milena A, De la Vega MJ, Rodríguez Rodríguez E, Gómez Sirvent JL. Prognostic value of cytokines in SIRS general medical patients. *Cytokine*. 2001; 15: 232-236.

Rudberg MA, Pompei P, Foreman MD, Ross RE, Cassel CK. The natural history of delirium in older hospitalized patients: a syndrome of heterogeneity. *Age Ageing* 1997; 26: 169-74.

Rummans TA, Evans J, Krahn LE, Fleming K. Delirium in elderly patients: evaluation and management. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 989-998.

Ruoslahti E. Integrins. *J Clin Invest* 1991; 87: 1-5.

Ruot B, Breuille D, Rambourdin F, Bayle G, Capitan P, Obled C. Synthesis rate of plasma albumin is a good indicator of liver albumin synthesis in sepsis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: 244-51.

Saris SC, Patronas NJ, Rosenverg SA, Alexander JT, Frank J, Schwartzentruber DJ, Rubin JT, Barba D, Oldfield EH. The effect of intravenous interleukin-2 on brain water content. *J Neurosurg* 1989; 71: 169-

74.

Schor JD, Levkoff SE, Lipsitz LA, Reilly CH, Cleary PD, Rowe JW, Evans DA. Risk factors for delirium in hospitalized elderly. *JAMA* 1992; 267: 827-31.

Schroder J, Kahlke V, Staubach KH, Zabel P, Stuber. Gender differences in human sepsis. *Arch Surg* 1998; 133: 1200-5.

Shorr AF, Thomas SJ, Alkins SA, Fitzpatrick TM, Ling GS. D-dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients. *Chest* 2002; 121: 1262-1268.

Smith JW 2d, Urba WJ, Curti BD, Elwood LJ, Steis RG, Janik JE, Sharfman WH, Miller LL, Fenton RG, Conlon KC, et al. The toxic and hematologic effects of interleukin-1 alpha administered in a phase I trial to patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1141-52.

Soni A, Pepper G, Wyrwinski P, Ramires N, Simon R et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med* 1995; 98: 266-271.

Sosman JA, Aronson FR, Sznol M, Atkins MB, Dutcher JP, Weiss GR, Isaacs RE, Margolin KA, Fisher RI, Ernest ML, Mier J, Oleksowicz L, Eckhardt JR, Levitt D, Doroshow JH. Concurrent Phase I trials of intravenous interleukin 6 in solid tumor patients: reversible dose-limiting neurological toxicity. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 39-46.

Spies C, Haude V, Fitzner R, Schröder K,



Overbeck M, Runkel N, Schaffartzik W. Serum cardiac Troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest* 1998; 113: 1055-63.

Sulliva J, Kilpatrick L, Costarrino A, Chi Lee S, Harris MC. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. *J Pediatr*, 1992; 120: 510-515.

Stoelben E, Nagel M, Ockert D, Quintel M, Scheibenbogen C, Klein B, Saeger HD. Clinical significance of cytokines IL-6, IL-8 and C-reactive protein in serum of patients with acute pancreatitis. *Chirurg* 1996; 67: 1231-6.

Takeuchi E, Ito M, Mori M et al. Lung cancer producing interleukin-6. *Intern med* 1996; 35: 212-4.

The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Organización Mundial de la Salud. Ginebra; 1992.

Tillet WS, Francis T Jr. Serological reactions in pneumonia with nonprotein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52: 561-71.

Tormo A, Santolaria, González-Reimers E, Oramas J, Rodríguez-Rodríguez E., Rodríguez Moreno F, Martínez Riera A, Alonso M.M., Raya J.M. Short-term prognostic value of subjective nutritional assessment in general medical patients. *J Nutr Med* 4. 1994; 4: 287-295.

Tracey KJ, Cerami A. Tumor necrosis factor: An updated review of its biology. *Crit Care Med* 1993; 21 (supl): S415-S422.

Trzepacz PT. The neuropathogenesis of

delirium. A need to focus our research. *Psychosomatics* 1994; 35: 374-91.

Trzepacz PT. Delirium. Advances in diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19: 429-48.

Tueth MJ, Cheong JA. Delirium: Diagnosis and treatment in the older patient. *Geriatrics* 1993; 48: 75-80.

Van der Poll T, Waal Malefyt R, Coyle SM, Lowry SF. Antiinflammatory cytokine responses during clinical sepsis and experimental endotoxemia: sequential measurements of plasma soluble Interleukin (IL)-1 receptor Type II, IL-10 and IL-13. *The Journal of Infectious Diseases* 1997; 175: 118-22.

Van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RG, Kwappenberg K, Frölich M. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet* 1998; 351: 950-3.

Van Hemert AM, van der Mast RC, Hengeveld MW, Vorstenbosch M. Excess mortality in general hospital patients with delirium: a 5-year follow-up of 519 patients seen in psychiatric consultation. *J Psychosom Res* 1994; 38: 339-46.

Van Leeuwen M, Westra J, Limburg P, Van Riel P, Van Rijswijk M. Clinical significance of interleukin-6 measurement in early rheumatoid arthritis: relation with laboratory and clinical variables and radiological progression in a three year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 647-677.

Vetto JT, Papa MZ, Lotze MT, Chang AE, Rosenberg SA. Reduction of toxicity of interleukin-2 and lymphokine-activated

killer cells in humans by the administration of corticosteroids. *J Clin Oncol* 1987; 5: 496-503.

Vilalta Franch J. Trastornos psiquiátricos asociados a las demencias. En López-Pousa, Vilalta Franch, Llinás Reglá, eds. *Manual de Demencias*. Barcelona: Prous Science 1996; 473-49.

Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, Kierulf P, Espevik T. The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock. *J Exp Med* 1989; 169: 333-338.

Walker LG, Wesnes KP, Heys SD, Walker MB, Lolley J, Eremin O. The cognitive effects of recombinant interleukin-2 (rIL-2) therapy: a controlled clinical trial using computerised assessments. *Eur J Cancer* 1996; 32: 2275-83.

Walker LG, Walker MB, Heys SD, Lolley J, Wesnes K, Eremin O. The psychological and psychiatric effects of rIL-2 therapy: a controlled clinical trial. *Psychooncology* 1997; 6: 290-301.

Wesley E, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in Mechanically Ventilated Patients: Validity and Reliability

of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit. *JAMA*, 2001; 286: 2703-2710.

Wigmore SJ, Fearon KCH, Maingay JP, Lai PBS, Ross JA. Interleukin-8 can mediate acute-phase protein production by isolated human hepatocytes. *Am J Physiol* 1997; 273: E720-E726.

Xing Z, Gauldie J, Bauman H, Jordana M, Lei XF, Achong MK. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory response. *J Clin Invest* 1998; 101: 311-320.

Young GB, Bolton CF, Austin TW, Archibald YM, Gonder J, Wells GA. The encephalopathy associated with septic illness. *Clin Invest Med* 1990; 13: 297-304.

Young GB et al. *Coma and Impaired Consciousness*. New York. McGraw-Hill, 1997.

Zahorec R. Definition for septic syndrome should be re-evaluated. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1870.

Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, et al. Evaluation of acute physiology and chronic health evaluation III predictions of hospital mortality in an independent database. *Crit Care Med* 1998; 26: 1317.