Detección de auto-inmunidad en pacientes con Sepsis en cualquiera de sus estadios (SIRS*-SEPSIS-SEPSIS SEVERA)

en una Institución de Cuarto Nivel de complejidad durante un período de seis meses

Académico Dr. Rubén Camargo
Académica Dra. Ana María Segura
Dr. A. Marín
Clínica General del Norte, Barranquilla

Resumen

En esta investigación evaluamos la sepsis en cualquiera de sus estadios (sirs-sepsis-sepsis severa) como un disparador de procesos auto inmunitarios subclínicos o como una generadora de autoinmunidad, por posibles reacciones cruzadas entre los antígenos de los microorganismos contaminantes y algunas moléculas de antígenos celulares orgánicos.

Investigamos un universo de 211 registros de cultivos en un lapso de tiempo comprendido entre enero y junio de 2005.

Se seleccionó una muestra de 30 registros de pacientes con cultivos, que llenaron los estrictos criterios de selección y fueron discriminados así: 21 mujeres (70%), 9 hombres (30%, cuya edad media fue de 35.9 años. Todos los registros de laboratorio informaron gérmenes gram-negativos. El estadio de las sepsis evaluadas fue el siguiente: SIRS, 13 (43.3%); sepsis, 11 (36.6%) y sepsis severa, 6 (20%).

Las pruebas para determinar autoinmunidad durante la hospitalización fueron RA-test, Anticuerpos anti DNA, Anticuerpos Antinúcleo, Prueba de Coombs directa; estas fueron negativas en la totalidad de los pacientes. Iguales pruebas se repitieron seis meses después de su hospitalización, a 17 pacientes (56.6%) que se logró contactar. Todas se reportaron igualmente negativas. La mortalidad a seis meses fue de 7.6%.

En nuestra investigación no encontramos respuesta autoinmunitaria en el tiempo, asociada a procesos sépticos por gérmenes patógenos nosocomiales.

Introducción

Actualmente existe información sobre el hecho de que los procesos infecciosos sépticos y los procesos auto-inmunitarios están estrechamente relacionados, pues coinciden en su presentación, en algunos casos; en otros, el uno prepara las condiciones para que se exprese el otro. Los microorganismos (bacterias, virus y hongos) pueden inducir respuestas autoinmunes de tipo autoinmune. La lisis de células se puede producir durante el proceso de la sepsis, ya sea por acción

* SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

de los microorganismos o del sistema inmunitario del paciente, haciendo que queden expuestas todas las estructuras internas de la célula, las cuales no son reconocidas por el sistema inmunitario y por esta razón pueden activar una respuesta de rechazo contra todas estas estructuras (sensibilización); si esta reacción se perpetúa puede ser el origen de un proceso reumatológico o una enfermedad autoinmunitaria crónica.

No hay en este momento mayor conocimiento sobre la relación que puede existir entre un germen patógeno nosocomial y la inducción de un proceso autoinmunitario en los pacientes que presentan cuadros infecciosos en diferentes estadios de gravedad en la sépsis. Este conocimiento nos permitiría clasificar los gérmenes patógenos nosocomiales relacionados y promover en la comunidad científica mundial métodos de vacunas o de inmunoterapia muy importantes para evitar la evolución de este tipo de patología, la sepsis, la cual continua teniendo una mortalidad elevada en el mundo.

Marco Teórico

Desde hace aproximadamente 80 años se comenzó a relacionar formalmente a los procesos auto-inmunitarios con la infección por determinados microorganismos: es así como Osler sugirió que la AR (Artritis Reumatoide deformante) era causada por una infección. El principal sitio de la infección era posiblemente la boca y especialmente la garganta. Desde entonces son muchos las investigaciones para tratar de explicar el origen infeccioso de ciertas enfermedades especialmente las reumatológicas. (Naparstek 1993)[5].

Las enfermedades de tipo infeccioso en estadio de sepsis pueden contribuir al desarrollo o la exacerbación de la auto-inmunidad. Actualmente existe información sobre el hecho de que los procesos infecciosos sépticos y los procesos auto-inmunitarios están estrechamente relacionados, pues coinciden en su presentación en algunos casos; o en otros uno prepara las condiciones para que se exprese el otro. (Jameson 1998)[4].

Los procesos infecciosos pueden promover el desarrollo de autoinmunidad por muchos mecanismos posibles. Las infecciones de determinados tejidos pueden inducir inflamación local y provocar la expresión de coestimulantes en las APC (células presentadoras de antígenos) y la ruptura de la anergia de células T autorreactivas. (Cope 1998)[6].

La infección por sí sola puede ocasionar alteraciones de los auto-antígenos o hacer que se creen neoantigenos con reactividad cruzada parcial o por la liberación de antigenos secuestrados intracelularmente; de esta manera se presentan reacciones cruzadas con los auto antígenos, (Whitton 1999)[7]. De forma que la respuesta inmunitaria dirigida contra los microorganismos pueden provocar reacciones contra los auto antígenos. A este fenómeno también se le ha dado el nombre de imitación molecular o mimetismo antigénico.

La presentación clínica en la sepsis varía de intensidad de acuerdo al huésped, al patógeno y a las condiciones comórbidas que pueda presentar. Se establece el estadio de la sepsis, por la condición clínica del paciente y su respuesta inflamatoria (Zanetti 1997)[1].

La clasificación de los pacientes de acuerdo a las DEFINICIONES ACCP/SCCM (Bone 1999)[2] para los estadios de la sepsis es la siguiente:

a) SIRS (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) se refiere a la presencia de dos o más de los siguientes criterios en un paciente sometido a un insulto sistémico. Frecuencia cardiaca mayor de 90, hiper o hipotermia, leucocitosis o leucopenia. Frecuencia respiratoria mayor de 20 ciclos por minuto o ¨PaCO2 menor de 32 mmHg.
b) Sepsis se refiere a un aspecto de condiciones clínicas en las cuales la presencia de infección activa una respuesta inmunitaria en el huésped caracterizada por inflamación sistémica y activación de la coagulación.
c) Sepsis Severa a la presencia de infección y evidencia clínica de inflamación sistémica con disfunción orgánica.
d) Shock Séptico a la presencia de hipotensión arterial refractaria con evidencia clínica de inflamación sistémica con disfunción orgánica.
e) Disfunción Orgánica Múltiple: respuesta inflamatoria sistémica prolongada en el tiempo que se traduce en lesión tisular y falla multisistémica.

Hay exámenes de laboratorio que permitirían detectar una reacción de autoinmunidad en un paciente con proceso infeccioso en diferente estadio de la sepsis por gérmenes patógenos nosocomiales. Estos son:

Reactante de fase aguda:

- Proteína C reactiva (PCR)
- Fibrinógeno

Pruebas de Autoinmunidad:

RA-Test. Esta técnica detecta un auto anticuerpo contra la gammaglobulina G humana y es un marcador importante en procesos inflamatorios auto inmunitarios.

Prueba de Coombs directa. Esta técnica detecta precozmente los eritrocitos sensibilizados por auto anticuerpos

Anticuerpos antinucleares. Detecta la presencia de auto anticuerpos contenidos en el suero de un paciente que pueden estar dirigidos contra diferentes estructuras del núcleo. Según la imagen inmunofluorescente que se revele, la técnica nos puede presentar un patrón homogéneo, patrón periférico, patrón moteado y. patrón "nucleolar".

Anticuerpos anti-DNA. Esta técnica detecta anticuerpos contenidos en el suero sanguíneo humano que pueden ser de tipo IgG o IgM y van dirigidos contra las proteínas nucleares DNAds y DNAss.

En este estudio nos proponemos realizar las pruebas mencionadas que detecten respuestas de tipo auto inmunitario en pacientes con sepsis en cualquiera de sus estadios (SIRS-Sepsis-Sepsis Severa) con el fin de demostrar autoinmunidad durante el proceso infeccioso por germen patógeno nosocomial en un período de observación de seis meses, después de superado su evento agudo.

Objetivo General

Detectar actividad autoinmunitaria en los pacientes con sepsis, en cualquiera de sus estadios de la enfermedad (SIRS, Sepsis, Sepsis Severa) en un período de observación de seis meses.

Objetivos específicos

- Determinar el microorganismo patógeno nosocomial causante en cada uno de los estadios de la sepsis.
- Clasificar a los pacientes de acuerdo al estadio de sepsis y definir sus variables y establecer la mortalidad.
- Valorar reactantes de fase aguda en cada uno de los estadios de la sepsis.
- Valorar pruebas de autoinmunidad en cada uno de los estadios de la sepsis

Metodología

Se revisaron en el laboratorio de Microbiología de la Clínica General del Norte diariamente los registros de cultivos positivos a gérmenes patógenos nosocomiales Gram-negativos o Gram-positivos.

Obtenido el registro del germen patógeno nosocomial se llevaba a cabo una visita a la cabecera del enfermo y se realizaba: una historia clínica y examen físico completo. Si reunía los criterios de ingreso al estudio, se solicitaba a los familiares leer cuidadosamente el documento de consentimiento informado que había sido aprobado previamente por el comité de Investigación y Bioética Institucional de la Clínica General del Norte. Al obtener la aprobación y firma del documento por parte del paciente o familiar, se procedió a la toma de muestras de reactantes de fase aguda y pruebas de autoinmunidad (tiempo aproximado de la visita 45 minutos). Una vez obtenidas las muestras para procesar en el laboratorio, se hablaba con los familiares o con el paciente y se citaba en seis meses para repetir la toma de muestras. Con el paciente no se realizó ningún tipo de intervención terapéutica ni antes ni después de la toma de muestras.

Criterios de ingreso al estudio

1. Edad mayor de 15 y menor de 70 años.
2. Diagnóstico de Infección a nivel pulmonar, urinario, gastrointestinal u otros en pacientes hospitalizados.
3. Que tengan documentado durante su evolución SIRS, sepsis, sepsis severa choque séptico o falla multisistémica.
4. Que tengan cultivo para gérmenes patógenos nosocomial aislados .
5. Que se encuentren recibiendo terapia antimicrobiana.

Sexo, edad, historia de inmunizaciones, antecedentes alérgicos, toma de antibioticos previos, diagnostico, estancia, mortalidad fueron determinados en todos los pacientes que reunieron los criterios de ingreso.

Criterios de exclusión del estudio

1. Menores de 15 años
2. Pacientes mayores de 70 años
3. Pacientes sépticos con los siguientes diagnósticos
   Artritis reumatoide
   Lupus eritematoso sistémico
   Glomerulonefritis post infecciosa
   Enfermedades mielo-proliferativas
   Diabetes mellitus
   Esclerosis lateral amiotrófica
   Cirrosis hepática

Limitaciones que obligaron a retirar del estudio a pacientes seleccionados

1. Fallecidos al momento de la visita
2. Dados de alta al momento de la visita
3. No se encontraban en la habitación al momento de la visita.

Resultados

Un total de 211 registros de cultivos fueron revisados durante el periodo de Enero a Junio de 2005. Treinta (30) pacientes que llenaron los estrictos criterios de ingreso al estudio fueron seleccionados. 21(70%) fueron hombres y 9 (30%) mujeres, la edad media fue de 35.9 años. Las caracteristicas generales de los pacientes: sexo, edad, historia de inmunizaciones, antecedentes alérgicos, toma de antibioticos previos, diagnostico, estancia, mortalidad se presentan en la tabla 1.

De acuerdo al estadio de la sepsis se clasificaron: 13 con SIRS (43.3%), 11 (36.6%) con Sepsis y 6 (20%) pacientes con Sepsis severa. A continuación las tablas muestran los resultados de la evaluación clínica y de laboratorio realizado a cada paciente, en su estadio de sepsis correspondiente, en dos momentos: primera muestra durante su hospitalización y segundo momento seis meses después.

TABLA Nº 1. Caracteristicas clínicas de los pacientes que ingresaron para estudio de autoinmunidad y SEPSIS. 2005

VARIABLE	
Número de pacientes	30 pacientes
Sexo	21 hombres y 9 mujeres
Edad media	35.9 años
Estancia media	15.9 días
APACHE pacientes UCI	19.5
INMUNIZACIONES	
Vacunas Exantemáticas	(80%) 24 pacientes
Fiebre Amarilla	(50%) 15 pacientes
Hepatitis B	(80%) 24 pacientes
Antecedentes infecciosos	(56.6%) 17 sin antecedentes
Vías respiratorias	(20%) 6 pacientes
Piel	(16.6%) 5 pacientes
Vías Urinarias	(6.6%) 2 pacientess
Antecedente de Antibióticos	(56.6%) 17 paciente sin antecedentes
Cefalosporinas	(53.4%) 13 pacientes
Órganos afectados	Piel (15), Abdomen (6), Pulmón (4), Riñon (2), SNC (2)
Gérmenes encontrados	*P. aeuruginosa* 33%, *E.coli* 20%, *S aureus* 10%, *K.neumoniae* 3.3%, *A. baumannii* 3.3%, *P mirabilis* 6.6%

El germen patógeno nosocomial encontrado en los tres estadios de sepsis evaluados (SIRS, Sepsis, sepsis severa) fue la Pseudomona Aeuruginosa. La mortalidad en los estadios de SIRS y Sepsis no se encontró durante la hospitalización. Sin embargo a los seis meses en este mismo grupo de pacientes la mortalidad fue del 7.6% y 9.0% respectivamente. Los pacientes del grupo de Sepsis severa tuvieron mortalidad del 67% durante su hospitalización, a los seis meses no se encontró mortalidad.

En cuanto a los reactantes de fase aguda la proteína C reactiva mostró ser significativamente diferente en los estadios de sepsis evaluados SIRS 36ug/ml, Sepsis 86ug/ml y Sepsis Severa 146ug/ml. El Fibrinógeno se encontró levemente elevado en los tres momentos, siendo mayor a 7.0 ml en los pacientes con Sepsis Severa.

Las pruebas para determinar autoinmunidad durante su hospitalización RA-test, Anticuerpos anti

SIRS		
PACIENTES CON SIRS DURANTE SU HOSPITALIZACIÓN Y SEIS MESES DESPUÉS.		
Evaluación Clínica y Bioquímica		
Sepsis-Autoinmunidad		
ETAPA DE LA SEPSIS	**PRIMERA MUESTRA**	**SEGUNDA MUESTRA**
SIRS	13(43%)	11(84.5%)
Frecuencia cardíaca	86	80
Frecuencia Respiratoria	19	17
Presión Arterial media (PAM)	92.6 mmhg	98.6 mmhg
Temperatura	36.8 grados C	37.2 grados C
Media valor Hemoglobina	9,0 gr./dl	
Media Valor Leucocitos	11.711 mm^3	
Media Valor Neutrofilos	67 %	
REACTANTES DE FASE AGUDA		
Media PCR	39ug/ml	6.5ug/dl
Media Fibrinogeno	5.2/gr/l	3.5 gr./l
PRUEBAS DE AUTOINMUNIDAD		
RA test	Negativo	Negativo
Anticuerpos Anti-DNA	Negativo	Negativo
Anticuerpos Anti-núcleo	Negativo	Negativo
Commbs directo	Negativo	Negativo
Mortalidad	0	1 (7.6%)
Germen	Pseudomona 46%	
Foco Infeccioso	Piel 69%	

SEPSIS		
PACIENTES CON SEPSIS DURANTE SU HOSPITALIZACIÓN Y SEIS MESES DESPUÉS.		
Evaluación Clínica y Bioquímica		
Sepsis-Autoinmunidad		
ETAPA DE LA SEPSIS	**PRIMERA MUESTRA**	**SEGUNDA MUESTRA**
SEPSIS	11(36.6%)	5(4.5%)
Frecuencia cardíaca	93	84
Frecuencia Respiratoria	23	18
Presión Arterial Media (PAM)	87.6 mmhg	106.6 mmhg
Temperatura	37.1 grados C	37.2 grados C
Media valor Hemoglobina	9,5 gr./dl	
Media Valor Leucocitos	16.166 mm^3	
Media Valor Neutrofilos	80.5%	
REACTANTES DE FASE AGUDA		
Media PCR	86ug/ml	6.5ug/dl
Media Fibrinógeno	4.4/gr/l	3.5 gr./l
PRUEBAS DE AUTOINMUNIDAD		
RA test	Negativo	Negativo
Anticuerpos Anti-DNA	Negativo	Negativo
Anticuerpos Anti-nucleo	Negativo	Negativo
Commbs directo	Negativo	Negativo
Mortalidad	0	1(9.0%)
Germen	E. Coli (45%) Pseudomona (36.3%)	
Foco Infeccioso	Abdomen Pulmón	

SEPSIS SEVERA

PACIENTES CON SEPSIS SEVERA DURANTE SU HOSPITALIZACIÓN Y SEIS MESES DESPUÉS.

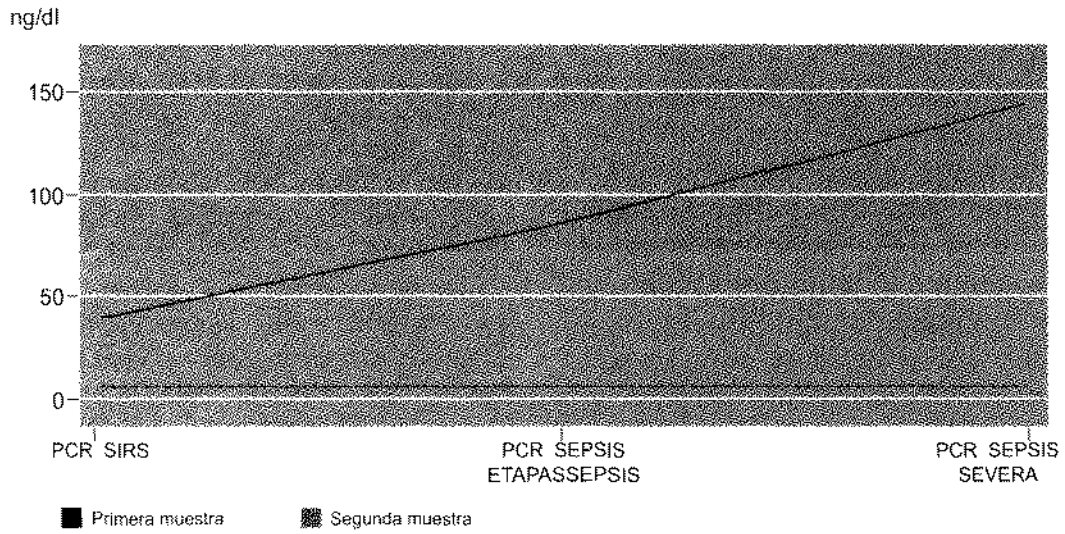
Evaluación Clínica y Bioquímica

Sepsis- y Autoinmunidad

ETAPA DE SEPSIS	PRIMERA MUESTRA	SEGUNDA MUESTRA
SEPSIS SEVERA	6(20%)	2(33.3%)
Frecuencia Cardíaca	101	81
Frecuencia Respiratoria	22	18
Presión Arterial Media (PAM)	71.6 mmhg	102 mmhg
Temperatura	37.2 grados C	37.3 grados C
Media valor Hemoglobina	9.2 gr./dl	
Media Valor Leucocitos	15.552 mm^3	
Media Valor Neutrofilos	80.3 %	
REACTANTES DE FASE AGUDA		
Media PCR	146ug/ml	6.5ug/dl
Media Fibrinogeno	7.0/gr/l	3.5 gr./l
PRUEBAS DE AUTOINMUNIDAD		
RA test	Negativo	Negativo
Anticuerpos Anti-DNA	Negativo	Negativo
Anticuerpos Anti-núcleo	Negativo	Negativo
Commbs directo	Negativo	Negativo
Mortalidad	4(67%)	0
Germen	Pseudomona 33.3%	
Foco Infeccioso	Piel 69%	

DNA, Anticuerpos Antínucleo, Prueba de Coombs directo se reportaron negativas en todos los pacientes. Estas mismas pruebas fueron repetidas seis meses después de su hospitalización a los pacientes que se logró contactar 17 (56.6%); todas fueron reportadas negativas.

PCR MARCADOR ETAPAS DE LA SEPSIS EVOLUCIÓN SEIS MESES



Etudio Autoinmunidad-Sepsis 2007
PCR reactante de Fase Aguda

Conclusiones

En nuestro estudio se obtuvieron cultivos positivos para gérmenes patógenos nosocomiales Gram negativos en su totalidad, que al asociarlos al estado clínico del paciente nos permitieron clasificarlos en los diferentes estadios de la sepsis. Al practicar las pruebas que permiten un diagnóstico de autoinmunidad, como el factor Reumatoide, Anticuerpos antinucleares, Anti DNA y reacción de Coombs directa las respuestas fueron negativas en la totalidad de los pacientes, tanto las que se tomaron intrahospitalariamente en la fase aguda del proceso infeccioso como las que se tomaron 6 meses después de haber superado el proceso de sepsis. Hubo dificultad para hacer los controles extra hospitalarios, ya que solamente se localizaron 17 pacientes de los 30 que iniciaron el estudio. Consideramos que es necesario continuar la investigación y trabajar con una muestra de población mayor que nos permita obtener resultados concluyentes y hacer un seguimiento más amplio a pacientes que se sometan al estudio.

Referencias

1. Zanetti G, Baumgartner JD, Glauser MP: Sepsis and septic shock. Schweiz Med Wochenschr 1997; 127:489-499.
2. Bone Rc, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Khaus WA, Schein RM,
3. Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, et al: Septic shock: Pathogenesis. Lancet 1991; 338:732-736.
4. Jameson SC, Bevan MJ. T cell selection. Curr Opin Immunol 1998;10:214-9.
5. NAPARSTEK Y, and PH POLTZ. The role of auto antibodies in autoimmune diseases, Annual Review of Inmunology 11: 79-104, 1993
6. Cope AP. Regulation of autoimmunity by proinflammatory cytokines. Curr Opin Immunol 1998;10:669-76.
7. Whitton JL, Fujinami RS. Viruses as triggers of autoimmunity: facts and fantasies. Curr Opin Microbiol 1999;2:392-7.