



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE
ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL ÁNGELES MOCEL

PROCALCITONINA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN TERAPIA INTENSIVA

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN:

MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO

Presenta:

Dra. Lidya Angélica Plascencia Zurita



Asesor de Tesis:

Dr. Alejandro Pizaña Dávila
Mtra. Marsela Alvarez Izazaga

MEXICO, D.F. FEBRERO 2008.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A Dios por permitirme ser lo que más anhelaba en la vida y aún más en esta especialidad.

A mis padres por apoyarme y darme todo para triunfar es este arduo camino que hoy empieza.

A mi hermano por apoyarme siempre y enseñarme a ser un ser humano comprensivo.

Al Dr. Pérez Figueroa por impulsarme y darme la oportunidad de empezar esta aventura de la Medicina Crítica.

Al Dr. Pizaña que desde un inicio me enseñó lo difícil y gratificante que es el dedicarse al paciente en estado crítico, gracias.

Al Dr. Chio quien me ha guiado y enseñado en este difícil camino de la Medicina Crítica.

A las enfermeras (os) de la Unidad de Terapia Intensiva y Cuidados Intermedios del Hospital Ángeles Mocel que hicieron mi estancia más grata y con quienes trabajé en equipo.

Al paciente que me dejó aprender y estudiar en él.

A todos y cada uno de los que me enseñaron algo en este mi paso por el Hospital Ángeles Mocel.

INDICE

	Pág.
I. Introducción	6
II. Justificación	7
III. Marco teórico.....	8
A. Marcadores de sepsis	11
a. Proteína C Reactiva	12
b. Citoquinas	13
c. Procalcitonina	14
IV. Planteamiento del problema	21
V. Hipótesis	21
VI. Objetivos	21
VII. Definición de variables	21
A. Independientes	21
B. Dependientes	22
VIII. Muestra	23
IX. Criterios	23
A. Inclusión	23
B. Exclusión	23
C. Eliminación	23
X. Tipo de estudio	23
XI. Instrumento	23
XII. Análisis estadístico	25
XIII. Procedimiento	25
XIV. Resultados	27
XV. Discusión	39
XVI. Conclusiones	45
XVII. Anexos	46
XVIII. Bibliografía	53

INDICE DE FIGURAS, TABLAS, GRÁFICAS Y ANEXOS

Figuras:	Pág.
Figura 1. Historia Natural de la Sepsis	11
Figura 2. Estructura molecular de la Procalcitonina	14
Figura 3. Producción de la Procalcitonina	16
Figura 4. Interpretación de la Procalcitonina	18
Figura 5. Pacientes	27

Tablas:	Pág.
Tabla 1. Probabilidad de muerte por APACHE II	24
Tabla 2. Probabilidad de muerte por SAPS II	24
Tabla 3. Probabilidad de muerte por SOFA	24
Tabla 4. Distribución por género y edad	27
Tabla 5. Diagnósticos en UTI	29
Tabla 6. Valores de Procalcitonina al ingreso	31
Tabla 7. Correlación entre días de estancia y procalcitonina	33
Tabla 8. Días de estancia y cifras de procalcitonina	33
Tabla 9. Principales diagnósticos de los fallecimientos	34
Tabla 10. Porcentaje de cifras de Procalcitonina	35
Tabla 11. Valores de PCR y mortalidad por escalas pronósticas	35
Tabla 12. Correlación de cifras de PCT al fallecer con escalas pronósticas y PCR	36
Tabla 13. Correlación de cifras de PCT más elevadas con Escalas pronósticas y PCR	37
Tabla 14. Correlación de PCT al fallecer y más elevadas.....	37
Tabla 15. Correlación de PCT al fallecer y sepsis	37
Tabla 16. Correlación de PCT más elevada y sepsis	38

Gráficas:

Gráfica 1. Distribución por género	28
Gráfica 2. Tiempo de estancia	28
Gráfica 3. Tipo de patología	29
Gráfica 4. Principales diagnósticos	30
Gráfica 5. Egresos de la UTI	31
Gráfica 6. Procalcitonina al ingreso	32
Gráfica 7. Días de estancia UTI Vs mortalidad	32
Gráfica 8. Días de estancia UTI y cifras de PCT	32
Gráfica 9. Causas de defunciones	34
Gráfica 10. Porcentaje de PCT en los diferentes días	35
Gráfica 11. Mortalidad por las diferentes escalas pronósticas	36
Gráfica 12. PCT al fallecer y sepsis	38
Gráfica 13. Cifra más elevada de PCT y sepsis	38

Anexos:

Anexo 1. Definiciones	46
Anexo 2. Técnicas de medición de la PCT	47
Anexo 3. Escalas pronósticas	49

I. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La sepsis grave es la causa de mayor mortalidad en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI). Se han hecho esfuerzos para diagnosticar tempranamente la sepsis para reducir la mortalidad por sepsis relacionada con disfunción orgánica múltiple. En un estudio reciente se encontró que el incremento de PCT por un día es un predictor independiente de sobrevida y los cambios día a día pueden identificar a pacientes con alto riesgo de mortalidad en UTI⁽¹⁾.

HIPÓTESIS: La PCT es un marcador independiente de mortalidad en pacientes en terapia intensiva

OBJETIVOS: Estimar el valor pronóstico de mortalidad de la PCT. Relacionar los niveles de PCT y PCR con las escalas pronósticas de gravedad (APACHE II, SOFA y SAPS II).

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años de Agosto 2007 a Enero 2008 en un estudio de cohorte prospectivo, observacional y longitudinal.

RESULTADOS.- Se analizaron 95 pacientes, con tiempo de estancia en UTI promedio de 6 días y hospitalario de 12 días. El diagnóstico más frecuente fue shock séptico y sepsis grave. La mortalidad fue del 30%. El valor más alto de PCT y el valor al día de fallecimiento se correlacionó con las escalas pronósticas de mortalidad pero no así con tiempo de estancia en UTI ni estancia hospitalaria.

DISCUSIÓN: Las endotoxinas bacterianas son el mayor estímulo para la inducción de PCT, pero las infecciones por Gram positivos también pueden liberar la PCT. Además de las infecciones bacterianas, la cirugía mayor, el trauma grave o quemaduras pueden inducir un aumento en los niveles de PCT^(3,12,13,14). La medición de las concentraciones de PCT al día uno se observó que el mayor porcentaje de pacientes presentaban niveles menores de 0.5 ng/mL (28.6%) y de 2 a 10 ng/mL (28.6%). Esto explica que los pacientes al ingreso, el 30% no presentaban ninguna actividad de infección o inflamación detectada por ésta prueba y el 30% ya presentaba datos de sepsis, porcentaje que no coincide con el porcentaje de los pacientes con diagnóstico de shock séptico y sepsis grave (19%), por lo que hubo pacientes con elevación de la PCT al ingreso que no tuvieron diagnóstico de sepsis corroborando que la PCT se eleva no solo en padecimientos sépticos^(35,39,40,42,44,45,46,47).

Al correlacionar la PCT con los valores al morir de las escalas de gravedad solo tuvo una asociación significativa con APACHE II ($p < 0.009$), aunque esta correlación es media de acuerdo al análisis de correlación de Spearman, probablemente por falta de muestra; ya que un número mayor de muestra podría aumentar la correlación.

CONCLUSIONES: No se pudo comprobar a la PCT como factor independiente de mortalidad, pero sí se encontró una asociación significativa con la escala de gravedad más usada que es el APACHE II. La PCT tomada diario sí tiene valor pronóstico sobretodo si durante la estancia en UTI se eleva a más 10 ng/mL. La PCT puede ser este marcador de sepsis ya comprobado por varios estudios y también se puede utilizar como un factor de mortalidad no independiente, pero sí para poner mayor atención y evitar complicaciones en pacientes en quienes se encuentre elevada y los cambios en sus niveles pueden identificar a pacientes en alto riesgo de morir.

II. ABSTRACT

INTRODUCTION: Severe sepsis is the greatest cause of death in the Intensive Care Unit (ICU). Efforts have been made to diagnose early sepsis to reduce mortality from sepsis associated with multiple organ dysfunction. A recent study found that the increase in PCT for a day is an independent predictor of survival and changes every day may identify patients at high risk of mortality in ICU ⁽¹⁾.

HYPOTHESIS: The PCT is an independent marker of mortality in patients in intensive care.

OBJECTIVES: To assess the prognostic value of mortality of PTC. Relate the PCT and CRP levels with the severity of prognostic scales (APACHE II, SOFA and SAPS II).

MATERIALS AND METHODS: We included all patients over 18 years in August 2007 to January 2008 in a cohort prospective observational longitudinal study.

RESULTS.- We analyzed 95 patients, length of stay in ICU average of 6 days and hospitalization was 12 days. The most frequent diagnosis was severe sepsis and septic shock. The mortality rate was 30%. The highest value of PCT and the value the day of death was correlated with the scales prognostic mortality but not with length of stay in ICU or hospital stay.

DISCUSSION: The bacterial endotoxins are the biggest stimulus for the induction of PCT, but Gram positive infections can also liberate the PCT. Besides bacterial infections, major surgery, trauma or severe burns may induce an increase in the levels of TCP ^(3,12,13,14). The measurement of the concentrations of PCT is a daily noted that the highest percentage of patients had lower levels of 0.5 ng / mL (28.6%) and 2 to 10 ng / mL (28.6%). This explains why patients at admission, 30% did not show any activity of infection or inflammation detected by this test, and 30% already presented data from sepsis, a percentage that does not match the percentage of patients diagnosed with sepsis and septic shock serious (19%), which resulted patients with elevated PCT income that had no diagnosis of sepsis corroborating that the PCT stands not only suffering septic ^(35,39,40,42,44,45,46, 47). At the PCT correlate with the values on the death of the scales of gravity alone had a significant association with APACHE II scores ($p < 0.009$), although this correlation is average according to the Spearman correlation analysis, probably because of lack of specimen, as more shows could increase the correlation.

CONCLUSIONS: Unable to check the PCT as independent risk factors for death, but it was a significant association with the severity scale that is most widely used APACHE II. The PCT taken daily it is a prognostic factor especially if during the stay in ICU rises to over 10 ng / mL. The PCT may be the marker of sepsis and verified by several studies, and can also be used as a factor in mortality is not independent, but to give greater attention and avoid complications in patients who are at high and the changes in their levels can be identified patients at high risk of dying.

INTRODUCCIÓN:

La sepsis grave es la causa de mayor mortalidad en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI). Se han hecho esfuerzos para diagnosticar tempranamente la sepsis para reducir la mortalidad por sepsis grave relacionada con disfunción orgánica múltiple. Los marcadores de inflamación como proteína C reactiva (PCR) y los leucocitos no han probado ser los mejores marcadores para identificar a pacientes que necesitan terapia antimicrobiana debido a que su sensibilidad y especificidad son bajas para infección bacteriana ⁽¹⁾.

Existen diferentes marcadores de inflamación en sepsis como son: FNT α , IL-1, IL-6, IL-8, PCR entre otras⁽²⁾, y en los últimos años se ha utilizado a la procalcitonina (PCT), en el diagnóstico y seguimiento de la sepsis^(3,4,5).

En un estudio⁽¹⁾ reciente se encontró que el incremento de PCT por un día es un predictor independiente de sobrevida y los cambios día a día pueden identificar a pacientes con alto riesgo de mortalidad en UTI. Los niveles de PCR y leucocitos no ofrecieron esta cualidad.

Teniendo en cuenta la asociación entre infección y niveles altos de PCT, se sugiere que la medición consecutiva de PCT puede ser un nuevo instrumento valioso para monitorear el riesgo de mortalidad relacionado a infección en pacientes críticamente enfermos ⁽¹⁾.

JUSTIFICACIÓN:

La sepsis es una de las principales causas de ingreso a la UTI. La mortalidad por sepsis puede llegar a ser hasta del 50% y por shock séptico hasta del 70% ⁽⁶⁾. La muerte en este tipo de padecimientos se debe generalmente a síndrome de disfunción orgánica múltiple; para evitar la progresión hasta este punto y disminuir la mortalidad relacionada a esto se ha desarrollado un programa por la Society of Critical Care Medicine y la European Society of Critical Care Medicine (SCCM/ESCCM) conocido como “*Surviving Sepsis Campaign*”^(7,8), (“Campaña de sobreviviendo a la sepsis”) y que comprende una serie de recomendaciones apegadas a la metodología de la Medicina Basada en Evidencias, demostrando que disminuye la mortalidad al aplicarlas en forma temprana⁽⁶⁾.

Para lograr implementar la terapia temprana con meta dirigida que recomienda la “Campaña de Sobreviviendo a la Sepsis” se necesita identificar a los pacientes con Sepsis, Sepsis Grave y Shock Séptico y para esto se necesita un “marcador”. En estudios recientes ^(6,9,10,11) la PCT es un buen marcador de sepsis.

La PCT también se eleva en padecimientos no sépticos como trauma⁽¹²⁾, quemaduras⁽¹³⁾, cirugías⁽¹⁴⁾ y algunos otros⁽¹⁵⁾ y recientemente se ha identificado como factor de mortalidad en general, no sólo asociada a sepsis por lo que en el presente estudio se tratará de demostrar esta característica.

MARCO TEÓRICO:

La sepsis ^(anexo 1) es la principal causa de mortalidad en Terapia Intensiva. Se han hecho esfuerzos por reducir el tiempo necesario para diagnosticar sepsis en orden de reducir la mortalidad por sepsis relacionada con disfunción orgánica múltiple ^(anexo 1) ⁽¹⁾.

Datos epidemiológicos recientes mostraron que la sepsis es la tercera causa de muerte después de enfermedad coronaria e infarto agudo del miocardio en Alemania ⁽⁶⁾. En México ocupa el 16º lugar de muerte de acuerdo al INEGI 2005 ⁽¹⁶⁾.

La sepsis es una causa de muerte y altos costos en la UTI ⁽⁶⁾. La cascada de sepsis puede progresar al desarrollo de sepsis grave ^(anexo 1) y muerte ⁽¹⁶⁾. Del 6 al 15% de la población de la UTI, los pacientes con sepsis grave consumen casi la mitad de los recursos ^(17,18). Consecuentemente, la sepsis grave es un factor mayor en la necesidad de recursos en medicina crítica ⁽¹⁸⁾. El cuidado de pacientes con sepsis es hasta 50,000 dólares por paciente, resultando en un costo anual de 17 billones de dólares en los Estados Unidos de América (EUA) ⁽¹⁷⁾.

La sepsis es frecuentemente de evolución fatal, con un porcentaje de mortalidad del 20-50% de los pacientes gravemente enfermos, y es la 2ª causa de muerte en UTIs no coronarias ⁽¹⁷⁾.

El primer signo clínico de sepsis es usualmente inespecífico (fiebre o leucocitosis). Síntomas específicos, como hipotensión o elevación del lactato, frecuentemente indican progresión a disfunción orgánica múltiple (sepsis grave) asociada con un aumento en la mortalidad de 35 a 70% ⁽⁶⁾.

De los 751,000 casos anuales de sepsis grave en EUA aproximadamente el 61% ingresan por el departamento de Urgencias ⁽¹⁹⁾. La “terapia temprana dirigida

por metas” puede reducir significativamente la mortalidad si se inicia en las primeras 6 horas, por eso la necesidad de herramientas diagnósticas confiables ⁽⁶⁾.

Se requiere de un marcador ideal de sepsis altamente sensible y específico, fácilmente manejable y de bajo costo ⁽⁶⁾. El marcador debe estar disponible para indicar los estados de la enfermedad y el pronóstico del paciente ^(6, 19).

La reacción inflamatoria sistémica, que es una parte de la clave de cualquier proceso curativo, consistente en vías humorales, celulares y moleculares. Cambios en la temperatura corporal, cuenta leucocitaria, frecuencia cardíaca, presión arterial y frecuencia respiratoria son signos clínicos de inflamación sistémica. No son sensibles ni específicos para sepsis y ocurren también en otros estados no-inflamatorios ⁽⁶⁾.

La inflamación generalizada (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) con disfunción orgánica ^(anexo 1) también puede resultar de pancreatitis, trauma mayor y quemaduras. En los criterios del Colegio Americano de Médicos de Tórax y de la Sociedad de Medicina Crítica, no son de ayuda para la diferenciación clínica a la cama del paciente ⁽⁶⁾.

Un marcador de sepsis es útil, sólo si añade valor al criterio clínico del médico. Idealmente, un marcador de sepsis debe reunir las siguientes características:

1. Acortar el tiempo de diagnóstico y mejorarlo.
2. Facilitar la diferencia entre infección y causas no infecciosas de inflamación y las consecuencias de disfunción orgánica o shock.
3. Debe permitir la diferencia entre infecciones virales y bacterianas.
4. Debe reflejar la efectividad del tratamiento antimicrobiano y otras medidas de control de la fuente de infección más precisas que los signos clínicos y de laboratorio convencionales ⁽⁶⁾.

En pacientes con sepsis, los hemocultivos son positivos en menos del 30% al 40%, pero también pacientes sin sepsis presentan hemocultivos positivos que pueden ser contaminación. La prueba microbiológica de infección es costosa y puede ser difícil en pacientes con tratamiento antibiótico previo. Resultados positivos pueden indicar colonización o contaminación sin relevancia fisiopatológica. En un 35% de pacientes la sepsis no se puede probar microbiológicamente a pesar de la presencia de signos clínicos y la sospecha de un foco infeccioso ⁽⁶⁾.

La sepsis inicia por la presencia de toxinas (moléculas asociadas a patógenos como el Lipopolisacárido, etc) originadas por las bacterias que desencadenan la liberación de numerosas sustancias proinflamatorias y antiinflamatorias de los macrófagos, polimorfonucleares, *natural Killer's*, linfocito y células del endotelio, originando así una respuesta inflamatoria sistémica no controlada que si evoluciona hasta su forma más grave se manifiesta como shock séptico⁽²⁰⁾. (**Figura 1**).

Una de las complicaciones más graves de la sepsis es el Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (SDOM), cuya presencia denota infección grave descontrolada, que perpetuará la inflamación sistémica también descontrolada, favoreciendo de esta manera hipoxia tisular, incremento en la apoptosis y coagulopatía microvascular. Por lo tanto, su prevención, será mediante el mismo control de la sepsis ⁽²¹⁾.

El control de la respuesta inflamatoria sistémica como parte de la infección ⁽²²⁾, el cumplimiento de las metas tempranas de manejo para sepsis grave ^(23,24,25,26) y el inicio de una terapia antimicrobiana temprana ⁽²⁾ forman parte del tratamiento integral y urgente del paciente en la UTI y es uno de los objetivos principales junto con el control de la fuente en la sepsis ^(27,28).

Figura 1. Historia natural de la Sepsis

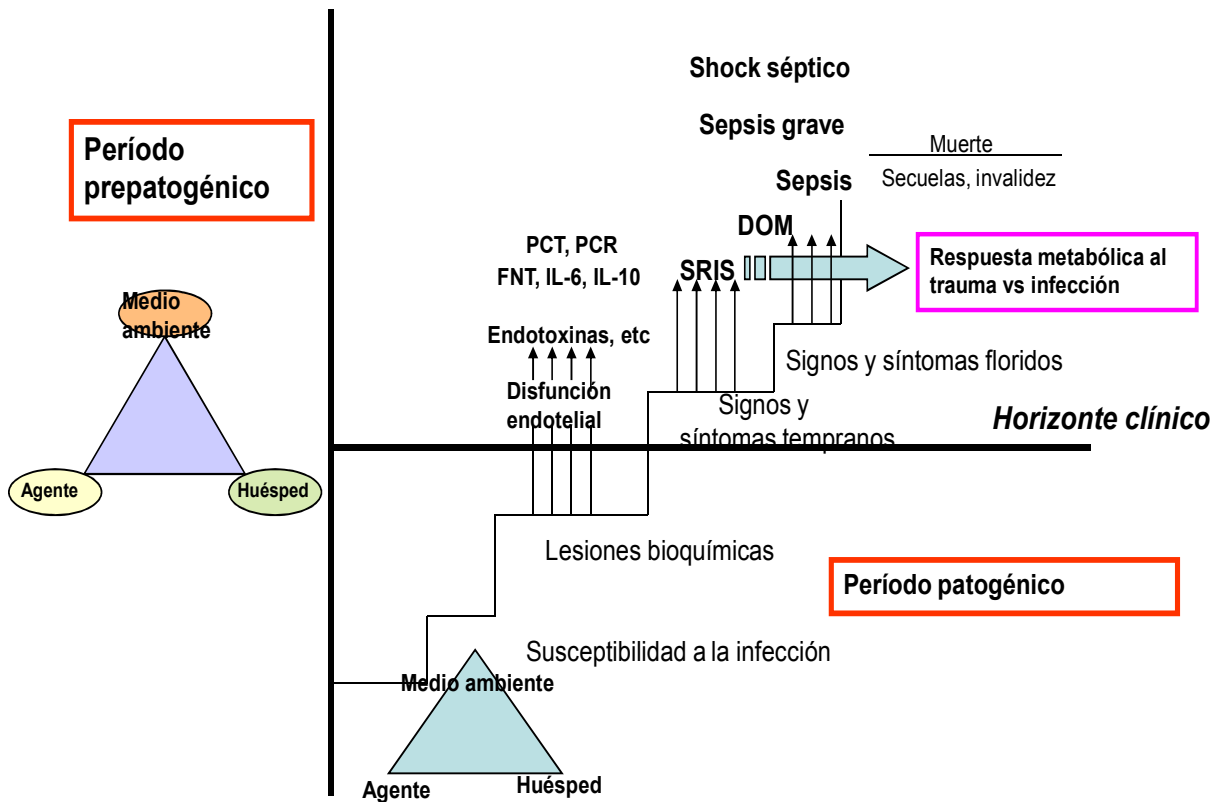


Figura 1: Condiciones infecciosas y no infecciosas (dolor, respuesta metabólica al trauma, etc.), desencadenan SRIS. En el paciente de UTI, hacer esta diferencia resulta complicada, puesto que ambas entidades superan el horizonte clínico (signos y síntomas). Cuando la infección sobrepasa el Horizonte clínico, puede retrasar el diagnóstico de sepsis y evolucionar a etapas de mayor gravedad y disfunción (sepsis, sepsis grave, DOM o muerte)

SDOM: síndrome deterioro orgánico múltiple. SRIS: Síndrome respuesta inflamatoria sistémica. Fuente: Revista Medicina Crítica y Terapia Intensiva⁽²⁰⁾

A. MARCADORES DE SEPSIS:

Los bio-marcadores de sepsis son derivados de la respuesta del huésped a un estímulo infeccioso. Entre otros, las toxinas bacterianas o antígenos de superficie de membrana pueden iniciar la activación de vías plasmáticas (sistema de complemento, cascada de coagulación, sistema cinina-caliceína, eicosanoides) y celulares (granulocitos, trombocitos, macrófagos, células endoteliales), liberando diferentes mediadores y moléculas (citocinas, quimiocinas, proteínas de fase aguda, moléculas de adhesión)⁽⁶⁾.

a. Proteína C reactiva (PCR)

Es una proteína de fase aguda que se libera de las células hepáticas después de estimulación por mediadores inflamatorios como interleucina (IL)-6 e IL-8. La PCR tiene propiedades tanto anti- como pro-inflamatorias. Esto activa el sistema de complemento después de unirse a polisacáridos bacterianos o fragmentos de membranas celulares ⁽⁶⁾.

La PCR previene la adhesión de granulocitos en células endoteliales y la síntesis del radical superóxido. Esto estimula la producción de antagonistas de los receptores de IL-1. Algunos estudios evalúan favorablemente el que los niveles de PCR se encuentren elevados en pacientes con infección y sepsis, mientras que otros resultados no muestran un impacto entre niveles elevados de PCR y el diagnóstico de infección y sepsis o la valoración de la gravedad de la sepsis ⁽⁶⁾.

Contrario a las citoquinas y a la PCT, los niveles plasmáticos de PCR alcanzan su pico después de 48h. La PCR circulante se eleva durante infecciones menores y no correlaciona con la gravedad de la respuesta del huésped y no diferencia entre sobrevivientes y no-sobrevivientes de sepsis. Los niveles de PCR permanecen elevados por varios días después de la eliminación del foco infeccioso ⁽⁶⁾.

La PCR también se encuentra en otras condiciones no infecciosas como enfermedades autoinmunes y reumáticas⁽²⁹⁾, síndromes coronarios agudos, tumores malignos y después de cirugía. Tiene un valor predictivo pobre para el diagnóstico de sepsis y su valor para evaluar la gravedad de la enfermedad no se ha probado. Sin embargo, la PCR juega un papel importante en orientar la terapia antimicrobiana en infecciones localizadas ⁽⁶⁾.

b. Citoquinas

El aumento de citoquinas en plasma es primariamente respuesta del huésped a una agresión inflamatoria. Las citoquinas son glucoproteínas liberadas por macrófagos, linfocitos y células endoteliales. Se unen a receptores específicos que llevan a reacciones definidas. Las citoquinas pro y anti-inflamatorias pueden elevarse dependiendo del estado de la sepsis. En la clínica juegan un papel menor, debido a que tienen una vida media muy corta (de segundos a minutos) y su unión a receptores antagonistas rápidamente reduce sus niveles circulantes. Las citoquinas también se liberan por otras causas no infecciosas, como tratamiento quirúrgico o desórdenes autoinmunes⁽⁶⁾.

El factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), IL-1, IL-6, IL-8 e IL-10 son las citoquinas más importantes asociadas con sepsis. Debido a que los niveles de FNT difieren entre individuos, son de menor importancia diagnóstica. La IL-6 y la IL-8 estén relacionadas con la gravedad de la respuesta fisiopatológica a la infección e inflamación sistémica. Se ha demostrado que la IL-6 se eleva hasta 1000 veces en pacientes con sepsis, y se ha correlacionado con la gravedad de disfunción orgánica y pronóstico⁽⁶⁾.

No hay un estudio sistemático que demuestre las propiedades diagnósticas y pronósticas de la IL-6 en etapas tempranas de sepsis. La IL-6 puede ser útil en detectar complicaciones en sepsis neonatal⁽⁶⁾.

c. Procalcitonina (PCT)

La PCT es un polipéptido precursor de la calcitonina (CT) y deriva de una prohormona llamada preprocalcitonina. Está formada por 116 aminoácidos, con un peso molecular de 12,795 kdaltons (kDa)^(3,4,5,30,31). Inicialmente descrita como

prohormona de la calcitonina, hormona del metabolismo del calcio producida en la glándula tiroides por las células C medulares ⁽¹⁾.

La molécula tiene dos terminales: la *katacalcina* o CCP-1 o péptido-1 carboxiterminal de calcitonina, constituido por 21 aminoácidos y la *aminoprocacitonina* o terminal amino con 57 aminoácidos ^(30,32,33,24) (**Figura 2**).

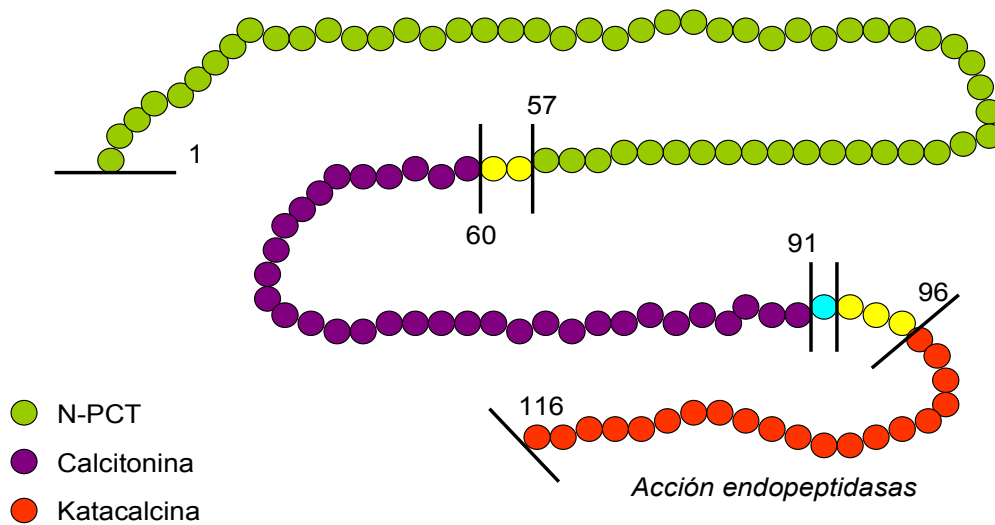


Figura 2. Estructura molecular de la procalcitonina (PCT) ⁽¹¹⁾

Estudios recientes han demostrado que la variación en la PCT está asociada a infección y puede ser producida por otros tejidos ⁽¹⁾.

Estudios en primates y humanos han mostrado una liberación rápida en 2 a 4 horas después de la inyección de bacterias o toxinas bacterianas ⁽¹⁾. En contraste a la vida media de la calcitonina (10 minutos), la vida media de la PCT es de aproximadamente 24 horas ^(1,6). La PCT se libera más rápido que la PCR ⁽¹⁾.

Mediciones en personas sanas es menor de 0.05 g/mL. En 1993 Assicot y colaboradores reportaron que niveles elevados de PCT se relacionaban con el inicio de infección bacteriana y parece correlacionar con la severidad de la infección ^(1,3).

En pacientes con sepsis, los niveles de PCT pueden incrementarse 5,000 a 10,000 veces lo normal y la calcitonina permanece normal ⁽⁶⁾.

Producción de Procalcitonina.- La PCT forma parte de un grupo de proteínas que pertenecen al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) I y II. El gen CACL-1 (en el cromosoma 11), es el responsable de codificar al CGRP-1, así como a los precursores de calcitonina I y II. En sujetos sanos, la PCT se produce en las células C de la glándula tiroides, pero en condiciones de infección grave, los macrófagos, especialmente de origen hepático y las células neuroendócrinas del pulmón e intestino (gen CACL-1) ⁽³⁵⁾, juegan un papel importante en su producción ^(25,26). Esta producción de PCT puede ser inducida por el TNF- α y la IL-2. Su eliminación aún no está bien definida, pero se considera que ocurre por proteólisis como con otras proteínas. Su excreción renal no es importante ^(38,39,40). (**Figura 3**).

Los estudios *in vitro*, han demostrado que la PCT inhibe la síntesis de tromboxano por los linfocitos humanos, sin que se conozca hasta ahora su repercusión orgánica. Normalmente los niveles séricos de PCT son bioquímicamente no detectables (0.1ng/ml) ^(5,30,32,33,34), sin embargo, existen algunas condiciones que favorecen su elevación en ausencia de aumento de calcitonina, como son las infecciones bacterianas graves y sepsis, habiéndose estudiado en meningitis, síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) ⁽³³⁾, malaria y pielonefritis ⁽³⁸⁾ y de manera especial para la neumonía por *Legionella*, que fue positiva hasta en el 87% de 140 pacientes, confirmada por cultivo específico, prueba de inmunofluorescencia indirecta y/o prueba de microaglutinación ⁽⁴¹⁾. Otras situaciones que pueden favorecer su incremento son

el estado postquirúrgico inmediato o trauma, sin que necesariamente estén asociadas a infección ⁽³⁾.

Figura 3. Producción de Procalcitonina

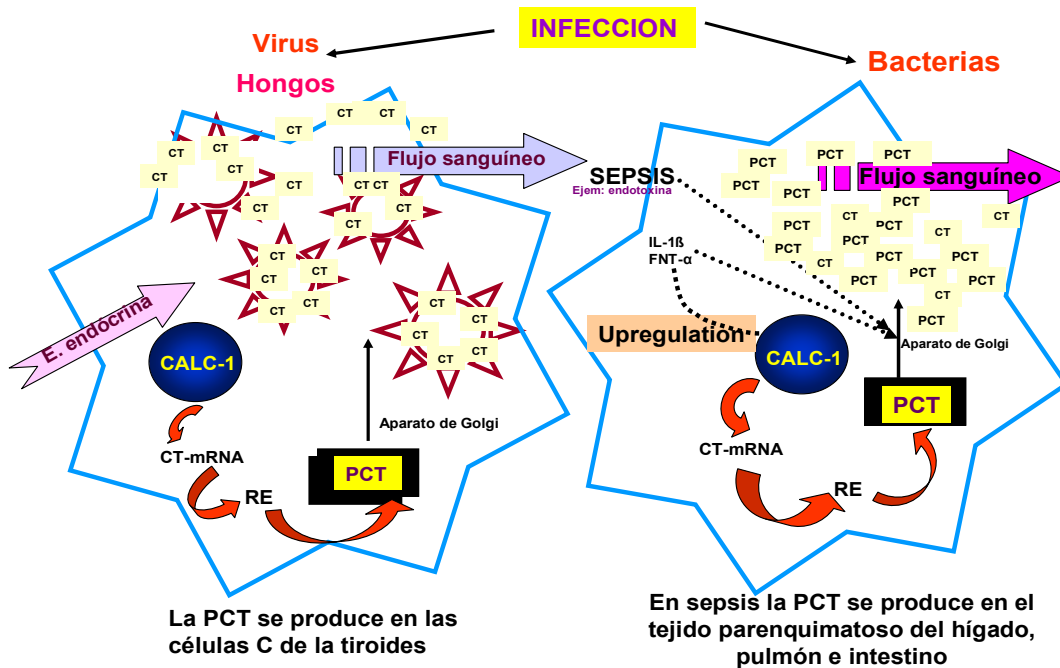


Figura 3. La PCT forma parte de un grupo de proteínas que pertenecen al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) I y II. El gen CACL-1 (en el cromosoma 11), es el responsable de codificar al CGRP-1, así como a los precursores de calcitonina I y II. En sujetos sanos, la PCT se produce en las células C de la glándula tiroides, pero en condiciones de infección grave, los macrófagos, especialmente de origen hepático y las células neuroendócrinas del pulmón e intestino (gen CACL-1³⁶), juegan un papel importante en su producción^{37,38}. En las células neuroendócrinas, cuando hay infección bacteriana, la hormona madura se procesa y almacena en gránulos secretorios en el citoplasma, entonces, las bacterias inducen la “upregulation” del gen CALC-1 iniciándose la síntesis y liberación de precursores de calcitonina en todos los tejidos parenquimatosos, es decir, éste se transforma en una glándula productora de estas prohormona-hormona. Así como el gen CALC-1, tanto la IL-1β como el FNT-α provocan “upregulation” al disminuir la proteólisis de la PCT, provocando mayor liberación de PCT. En otras situaciones, incluso por infecciones por hongos, virus y parásitos, la estimulación de la PCT es mínima, debido a que no ocurre un aumento en la síntesis de sus precursores. PCT= Procalcitonina, RE= retículo endoplásmico, IL= Interleucina, FNT-α= factor de necrosis tumoral alfa, E= estimulación.

Tomado de: Revista de Medicina Crítica y Terapia Intensiva ⁽¹¹⁾.

Técnicas de medición de la PCT.- Existen tres técnicas para medir PCT sérica:

- ◆ Ensayo luminométrico (laboratorios Brahms diagnóstica: Lumitest) que utiliza 2 anticuerpos para ligar la calcitonina y la terminal CCP-1 de la molécula de la PCT, midiendo realmente la precalcitonina más que la procalcitonina.
- ◆ Radioinmunoensayo policlonal dirigido contra una aminoprocacitonina sintética que mide precursores de calcitonina circulantes.
- ◆ Examen inmunocromatográfico B·R·A·H·M·S PCT-Q, examen semicuantitativo^(Anexo 2).

Estudios clínicos sobre PCT.- En estudios experimentales se ha observado que al administrar 2 ng/kg de endotoxina, los niveles de PCT aumentan a las 2-3 h, alcanzando concentraciones máximas a las 6-12 h y se mantienen elevadas hasta por 48 h, con una vida media entre 20 y 24 h^(3,5,37). En infecciones bacterianas como neumonía, se incrementa moderadamente, y no se modifica en infecciones virales, neoplasias o enfermedades autoinmunes o alérgicas⁽⁴²⁾. De acuerdo a su determinación y del tipo de prueba, se considera que una PCT mayor de 2 ng/ml es positiva para sepsis bacteriana, y valores por arriba de 10 ng/ml son compatibles con sepsis grave y SDOM^(32,33). (**Figura 4**).

Werra y cols⁽¹⁴⁾ encontraron niveles de PCT de 1.5 ng/ml o más relacionados a sepsis con una sensibilidad del 100% y especificidad del 72%^(13,32). Müller y cols⁽³⁶⁾ observaron que en 101 pacientes críticamente enfermos la PCT tuvo mejor valor predictivo en sepsis, que la PCR y la IL-6, con valores >5ng/mL.

Guven y cols, determinaron que la PCR se incrementa en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), exista sepsis o no, en cambio, la PCT se eleva únicamente en casos de infección grave, por lo que concluyen que la PCT permite el diagnóstico precoz de sepsis. En España, Muñoz y cols⁽⁴⁴⁾,

determinaron que de 103 pacientes con fiebre, 40 cursaron con PCT positiva, de éstos, el 83% correspondió a sepsis grave, independientemente del sitio de infección y tipo de microorganismo aislado.

Figura 4. Interpretación de la Procalcitonina

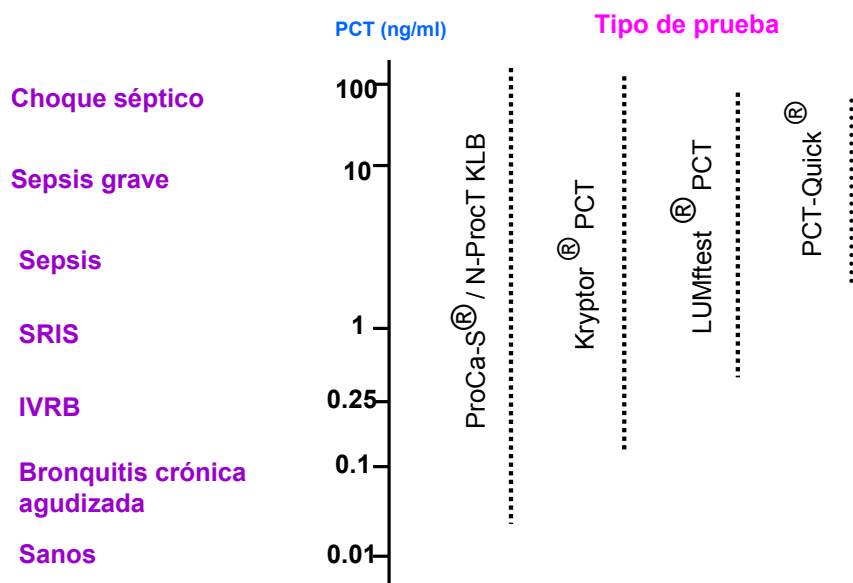


Figura 4. Determinaciones séricas de acuerdo a diagnóstico y tipo de prueba. SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. IVRB: Infección de vías respiratorias bajas^{3,34}.

Caléis y cols ⁽⁴²⁾, sugieren que la PCT puede utilizarse para predecir la mortalidad, y que ésta no se relaciona con el puntaje de gravedad determinado por la escala APACHE II. En lesión pulmonar aguda y sepsis de origen pulmonar, las concentraciones séricas de PCT se incrementan de manera rápida, debido, probablemente a la presencia de citocinas ligadas a sepsis, encontradas en el epitelio bronquial y/o células mononucleares, de ahí que se considere a la PCT como un marcador no sólo pronóstico de sepsis sino de gravedad y evolución.

En el estudio de Beovic⁽⁴⁵⁾, estableció que niveles altos de PCT pueden ayudar a diferenciar entre infección de vías respiratorias altas (IVRA), neumonía típica y una atípica, siendo mucho más altos en la neumonía típica, lo cual es de

gran utilidad para el inicio y tipo de antibióticos, sobre todo, aquellos que se consideran de amplio espectro.

En pancreatitis aguda, la PCT se utiliza para determinar el desarrollo de infección pancreática subsecuente. En pacientes con peritonitis, la PCT elevada refleja gravedad de la enfermedad, considerándose indicador de mal pronóstico (35,46).

La PCR se encuentra elevada en muchos pacientes con falla renal, incluso, en ausencia de infección, pero la PCT aún en estos casos, es útil para la detección de infecciones bacterianas. Según el estudio realizado por Steinbach y cols, en los pacientes con sepsis sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria, los niveles de PCT que se incrementan son de suma importancia como un marcador temprano de sepsis (39,47).

Los pacientes politraumatizados tienen elevación de PCT y PCR como indicadores de inflamación. Meisner, determinó que la PCT disminuye mucho más rápido a valores prácticamente normales, en comparación con la PCR, por lo que la persistencia alta de PCT, se utilizaría como marcador predictor de sepsis en etapas tempranas al trauma (48).

Niveles séricos de procalcitonina > 6 ng/ml, tienen una sensibilidad 87.5 % y una especificidad del 45 % para muerte (5,40). En shock séptico, los niveles séricos en pacientes no quirúrgicos, son mayores en comparación a los reportes de origen quirúrgico (49).

El estudio de Konrad Reinhart(32), en el 2001, estableció a la PCT como marcador de sepsis, y se comparó con niveles de PCR, IL-6, IL-10 y FNT, determinando que si bien todos se encuentran presentes como parte de la respuesta inflamatoria sistémica, es la PCT la que se eleva a partir de las primeras 24 h de evolución de la sepsis, permaneciendo alta hasta por 24-36 h lo cual

garantiza tiempo suficiente para realizar el diagnóstico de sepsis de origen bacteriano.

Otros estudios han mostrado niveles de PCT bajos o moderadamente altos en *pacientes* con cirugía mayor, trauma o Infarto Agudo al Miocardio⁽¹⁾.

La PCT también puede ser útil en diferenciar entre infecciones bacterianas y virales⁽⁶⁾.

Se ha incrementado el uso de la PCT medida por ensayo ultrasensible como guía para el tratamiento antibiótico. Un estudio prospectivo aleatorizado en pacientes con sospecha de infección respiratoria comparó una guía antibiótica usando PCT y otra sin PCT. Mientras que el resultado y la estancia en UTI fueron similares; la tasa de prescripción y el costo de antibióticos fueron reducidos a la mitad en el grupo de PCT⁽⁶⁾.

Solo unos pocos estudios han investigado los cambios de la PCT día a día con respecto al resultado clínico en la población de riesgo a contraer infecciones graves ⁽¹⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Es la PCT un marcador independiente de mortalidad en pacientes en terapia intensiva?

HIPÓTESIS:

La PCT es un marcador independiente de mortalidad en pacientes en terapia intensiva

OBJETIVOS:

- Estimar el valor pronóstico de mortalidad de la PCT.
- Relacionar los niveles de PCT y PCR con las escalas pronósticas de gravedad ^(Anexo 3) (APACHE II, SOFA y SAPS II).

Secundarios:

- Conocer las causas de mortalidad en la UTI del Hospital Ángeles Mocel
- Establecer la relación de mortalidad con las escalas pronósticas de gravedad ^(Anexo 3) (APACHE II, SOFA, SAPS II)

DEFINICIÓN DE VARIABLES

A. INDEPENDIENTES:

- PCT.- Prohormona cuyos niveles elevados se relacionan con sepsis.
- PCR.- Marcador de inflamación que se eleva en cualquier estado proinflamatorio.
- Escalas pronósticas de gravedad ^(anexo 3):
 - APACHE II.- (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) es un índice pronóstico de gravedad y demuestra su efectividad predictiva en la sobrevida de pacientes en estado crítico.
 - SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment). Este sistema evalúa morbilidad, tiene una finalidad descriptiva, individualiza el grado de disfunción orgánica de forma cuantitativa obtenida periódicamente, por intermedio del estudio de seis órganos.
 - SAPS II (Simplified Acute Physiology Score).- incluyen sólo 17 variables: 12 variables de fisiología, edad, tipo de admisión (cirugía programada, no programada o sin cirugía), y tres variables de enfermedad subyacentes (el síndrome de inmunodeficiencia adquirido, cáncer metastático, y la malignidad hematológica).

B. DEPENDIENTES:

- Mortalidad.- Cualquier causa de muerte durante su estancia hospitalaria
- Estancia en UTI.- Tiempo desde su ingreso a UTI hasta su egreso de ésta.
- Estancia hospitalaria.- Tiempo desde su ingreso al hospital hasta su egreso del mismo.

MUESTRA

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) multidisciplinaria del Hospital Ángeles Mocel de Agosto del 2007 a Enero del 2008.

CRITERIOS

A. Inclusión

Todos los pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años admitidos en UTI de Agosto 2007 a Enero 2008.

B. Exclusión

Pacientes que ingresaron a UTI por falta de espacio físico en la Unidad de Cuidados Intermedios.

C. Eliminación

Pacientes que no contaban con los datos suficientes para calcular escalas pronósticas ni con las mediciones de PCT diario.

TIPO DE ESTUDIO:

Estudio de cohorte prospectivo, observacional y longitudinal

INSTRUMENTO:

APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II): Es un sistema de clasificación de gravedad de la enfermedad. Utiliza un puntaje basado

en los valores iniciales de rutina, de 12 mediciones fisiológicas, la edad y el estado de salud anterior a proporcionar una medida general de la gravedad de la enfermedad. Con un rango de 0 a 67 puntos, entre más puntaje mayor probabilidad de muerte. Consta de 4 apartados: en el primero sin 12 variables fisiológicas (signos vitales y resultados de laboratorio) con una puntuación de 1 a 4 cada uno; el segundo es de acuerdo a la Escala de Coma de Glasgow; el tercero es relacionado a la edad; y el cuarto es de acuerdo al estado de enfermedades crónicas previas ^(Anexo 3).

Tabla 1. Probabilidad de mortalidad por APACHE II.

Puntuación	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	>34
Mortalidad	4%	8%	15%	25%	40%	55%	75%	85%

SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II): El SAPS II incluye sólo 17 variables: 12 variables de la fisiología, edad, tipo de ingreso (cirugía programada, no programada o no quirúrgicos), y tres variables de la enfermedad (síndrome de inmunodeficiencia adquirida, cáncer metastásico, y neoplasia hematológica). El SAPS II proporciona una estimación del riesgo de muerte, sin tener que especificar un diagnóstico primario. La puntuación va de 0 a 160 ^(Anexo 3).

Tabla 2. Probabilidad de mortalidad por SAPS II.

Grupo de riesgo	Mortalidad
Sin Insuficiencia renal aguda, PaO ₂ /FiO ₂ >150, SAPS II ≤ 32, actividad basal normal	3%
Sin Insuficiencia renal aguda, PaO ₂ /FiO ₂ >150, SAPS II ≤ 32, actividad basal limitada	19%
Sin Insuficiencia renal aguda, PaO ₂ /FiO ₂ >150, SAPS II 49 - 32	30%
Sin Insuficiencia renal aguda, SAPS II >49	56%
Sin Insuficiencia renal aguda, SAPS II ≤49, PaO ₂ /FiO ₂ <150	58%
Insuficiencia renal aguda, sin shock	60%
Insuficiencia renal aguda, shock	87%

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment): Es una escala para evaluar la existencia de Síndrome de Disfunción Multiorgánica (SDOM). Evalúa seis órganos; el puntaje va de 0 a 24 puntos ^(Anexo 3).

Tabla 3. Probabilidad de mortalidad por SOFA.

Puntos	0-1	2-7	8-11	>11
Mortalidad	< 6%	37%	60%	90%

PCR: Se realizó con el método de inmunturbidimetría con látex para la determinación cuantitativa. Se utilizó el reactivo LINEA TURBITEST AA PCR látex y se procesó en el equipo Aeroset de Abbott®.

PCT: Se utilizó el Kit de B-R-A-H-M-S PCT-Q, el cual realiza un diagnóstico inmunocromatográfico usando un marcador inmunológico el cual proporciona un análisis semicuantitativo de la concentración de PCT dando rangos: < 0.5 ng/mL, 0.5 a 2 ng/mL, 2 a 10 ng/mL y mayor de 10 ng/mL ^(Anexo 2).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos obtenidos se capturaron en una base de datos del programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*®) versión 15, se aplicó estadística descriptiva y el análisis de correlación de Spearman.

PROCEDIMIENTO

Pacientes.- Los pacientes se admitieron en el estudio al ingresar en la UTI.

Muestras de sangre

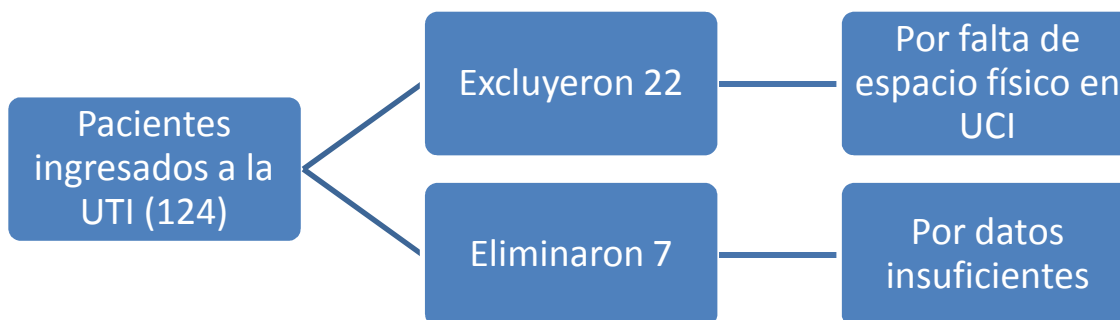
- PCT.- Se colectaron las muestras diario por personal de enfermería entre las 6:00 y las 8:00 horas, se dejó la muestra a sedimentar y después de 2 a 4 horas se procesó en el kit de PCT semicuantitativos de B·R·A·H·M·S® y se leyó el resultado a los 30 minutos obteniendo como resultado:
 - Menor 0.5 ng/mL
 - 0.5 a 2 ng/mL
 - 2 a 10 ng/mL
 - Mayor 10 ng/mL
- PCR.- Se colectó al mismo tiempo que la muestra para PCT y se llevó a procesar a laboratorio quienes dieron un resultado cuantitativo.

Escalas de gravedad.- Diario se recolectaron los datos necesarios para el cálculo de las diferentes escalas de gravedad por medio de variables clínicas y de laboratorio. Se realizó el cálculo de éstas al finalizar el día (tomando en cuenta 24 horas de estancia) en donde se tomaron los valores más alterados en el transcurso de ese tiempo.

RESULTADOS:

De Agosto del 2007 a Enero del 2008 se ingresaron 124 pacientes a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) del Hospital Ángeles Mocol, de los cuales se excluyeron a 22 que ingresaron a UTI por falta de espacio físico en la Unidad de Cuidados Intermedios (UCI); de los 102 pacientes que ingresaron al estudio se eliminaron a 7 por datos insuficientes, quedando un total de 95 pacientes. **Figura 5.**

Figura 5. Pacientes

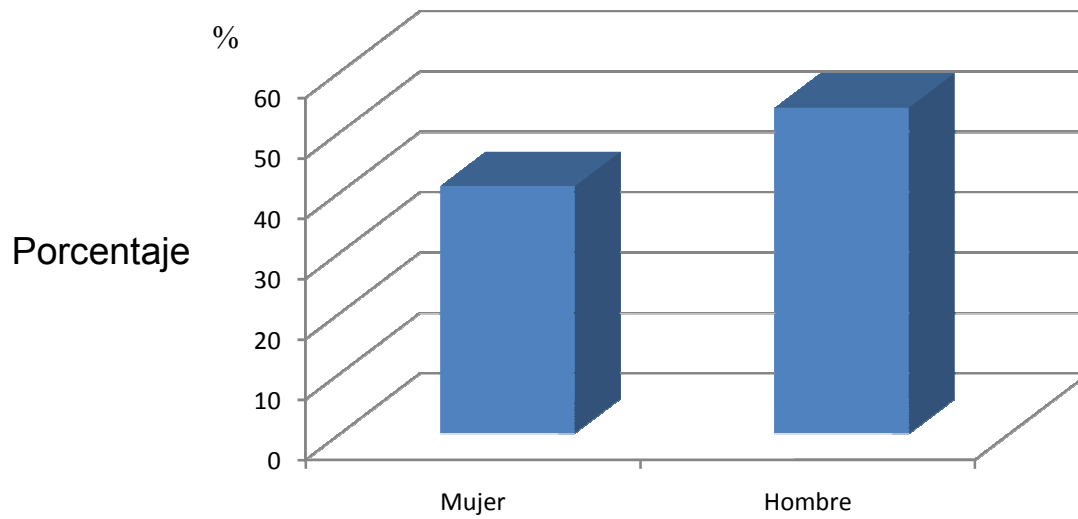


Se analizaron 95 pacientes de los cuales el 43% fueron mujeres y 54% hombres, con una edad promedio de 65 años (19 a 90 años).

Tabla 4. Distribución por género y edad

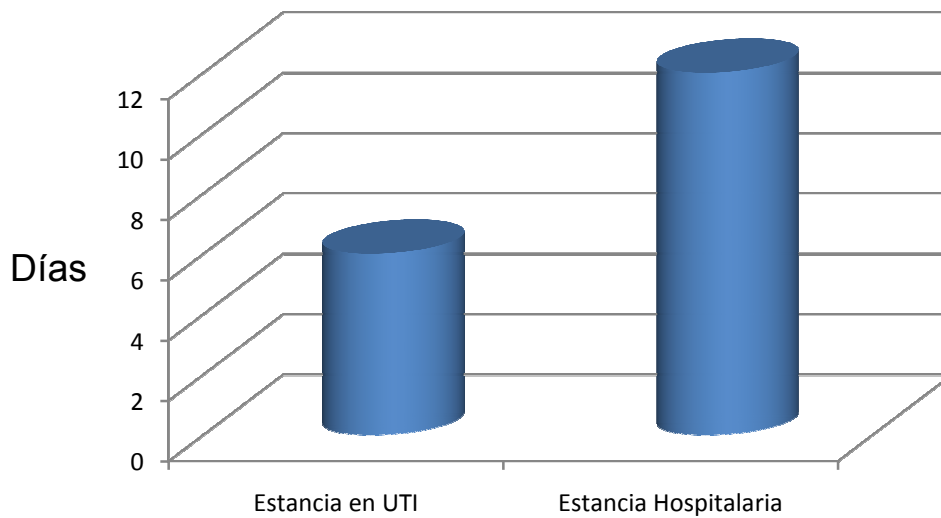
	Frecuencia (Edad min-max)	Porcentaje
Mujer	41 (21-88 años)	43.2
Hombre	54 (19-90 años)	56.8

Gráfica 1. Distribución por género



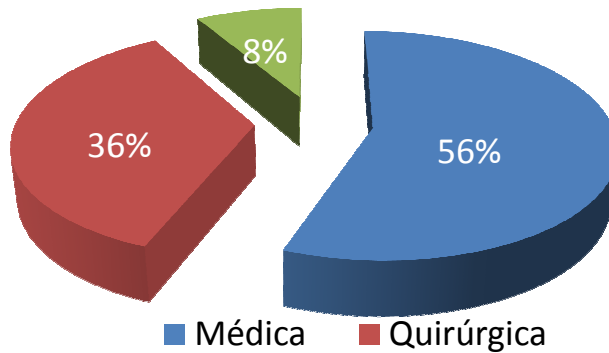
El tiempo de estancia promedio en UTI de 6 días (1-44 días) y en hospitalización de 12 días (1-70 días)

Gráfica 2. Tiempo de estancia



De acuerdo al tipo de patología el 55.8% fue de tipo no quirúrgica, 35.8% quirúrgica y el 8.4% de trauma.

Gráfica 3. Tipo de Patología



Los diagnósticos más frecuentes fueron: shock séptico, sepsis grave, postoperatorio de cirugía cardíaca (PO cardio) y postoperatorio de laparotomía exploradora (PO LAPE) cada uno con 9.5% de incidencia. Después de estos se encontraron hemorragia tubo digestivo alto (HTDA), postoperatorio de cirugía de cráneo (PO cráneo), y Shock hipovolémico.

Gráfica 4. Principales diagnósticos

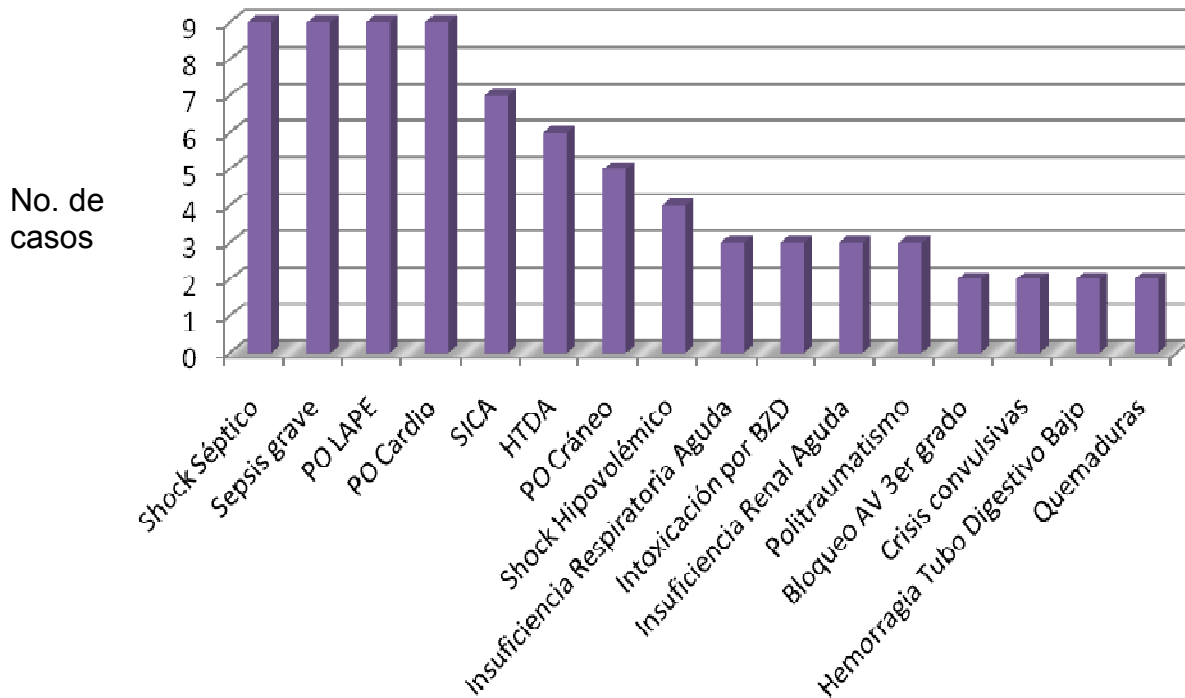
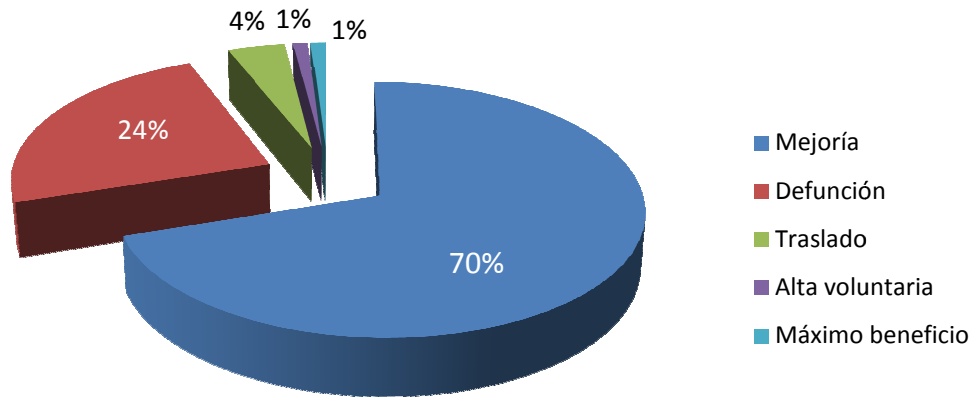


Tabla 5. Diagnósticos en UTI

	Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
1	Shock Séptico	9	9.5
2	Sepsis grave	9	9.5
3	Postoperatorio de Laparotomía	9	9.5
4	Postoperatorio de cirugía Cardiorácica	9	9.5
5	Síndrome Coronario Agudo (SICA)	7	7.4
6	Hemorragia Tubo Digestivo Alto	6	6.3
7	Postoperatorio Cráneo	5	5.3
8	Shock Hipovolémico	4	4.2
9	Insuficiencia Respiratoria Aguda	3	3.2
10	Intoxicación por Benzodiazepinas (BZD)	3	3.2
11	Insuficiencia Renal Aguda	3	3.2
12	Politraumatismo	3	3.2
13	Bloqueo AV 3er grado	2	2.1
14	Crisis convulsivas	2	2.1
15	Hemorragia Tubo Digestivo Bajo (HTDB)	2	2.1
16	Quemaduras	2	2.1
17	Otras	15	15.8

En relación al motivo de egreso de la Terapia Intensiva, casi el 70% fue por mejoría, 24% defunciones, 4% traslado y 1% alta voluntaria.

Gráfica 5. Egresos de la UTI



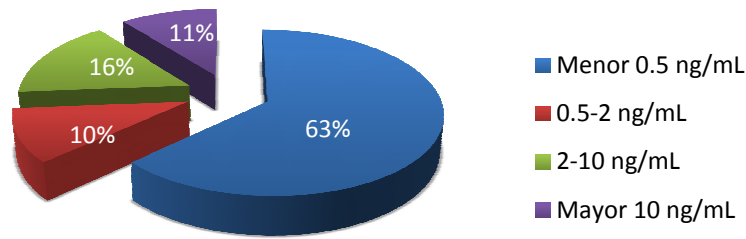
A todos los pacientes se les realizó al ingreso y diario PCT, PCR, APACHE II, SAPS II y SOFA.

El promedio de APACHE II al ingreso fue de 14 puntos con una mortalidad del 15%, el SAPS II promedio fue de 35 puntos con una mortalidad 30% y un SOFA promedio de 4 con una mortalidad de 37%.

Tabla 6. Valores de PCT al ingreso

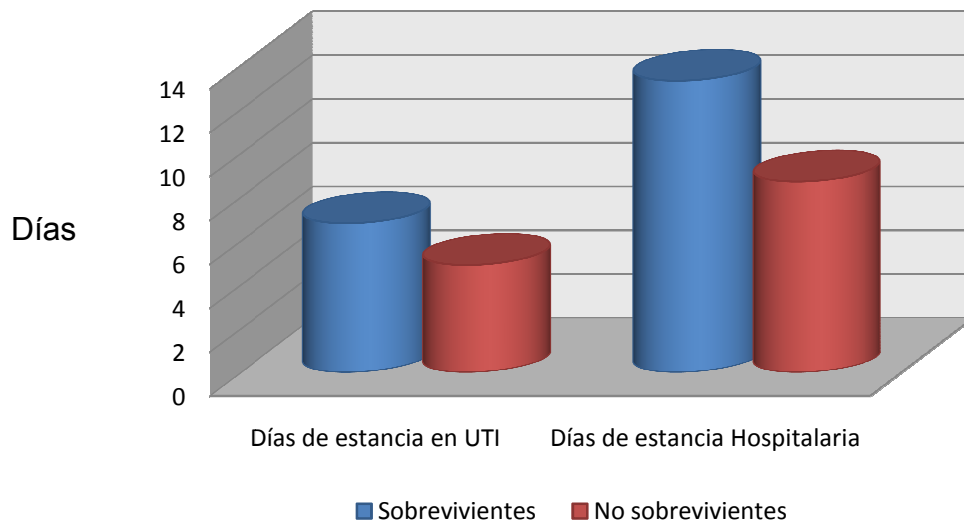
Valor	Frecuencia	Porcentaje
Menor 0.5 ng/mL	60	63.2
0.5-2 ng/mL	10	10.5
2-10 ng/mL	15	15.8
Mayor 10 ng/mL	10	10.5

Gráfica 6. PCT al ingreso



La mortalidad en el presente estudio fue de 29.47%, de los cuales el 50% fueron mujeres y el 50% hombres, con un promedio de edad de 73.3 años (48-90 años) con un promedio de estancia en UTI de 4.9 días (1-18 días) y un promedio de estancia hospitalaria de 8.7 días (1-29 días). El 71.4% fue de tipo médico, 25% quirúrgicos y 1% trauma.

Gráfica 7. Días de estancia Vs mortalidad



No hubo correlación significativa entre los días de estancia en UTI ni hospitalaria con los niveles de PCT.

Tabla 7. Correlación entre días de estancia y niveles de PCT

	PCT al día de fallecer	Cifra más alta de PCT
Estancia en UTI	NS p=0.912	NS p=0.003
Estancia Hospitalaria	NS p=0.700	NS p=0.03

Tabla 8. Días de estancia y cifras de PCT

Días de estancia en UTI	Menor 0.5	0.5-2	2-10	Mayor 10
1-5	33	6	14	7
6-10	7	4	4	4
11-15	3	1	1	5
Mayor 15	0	1	1	3

Gráfica 8. Días de estancia en UTI

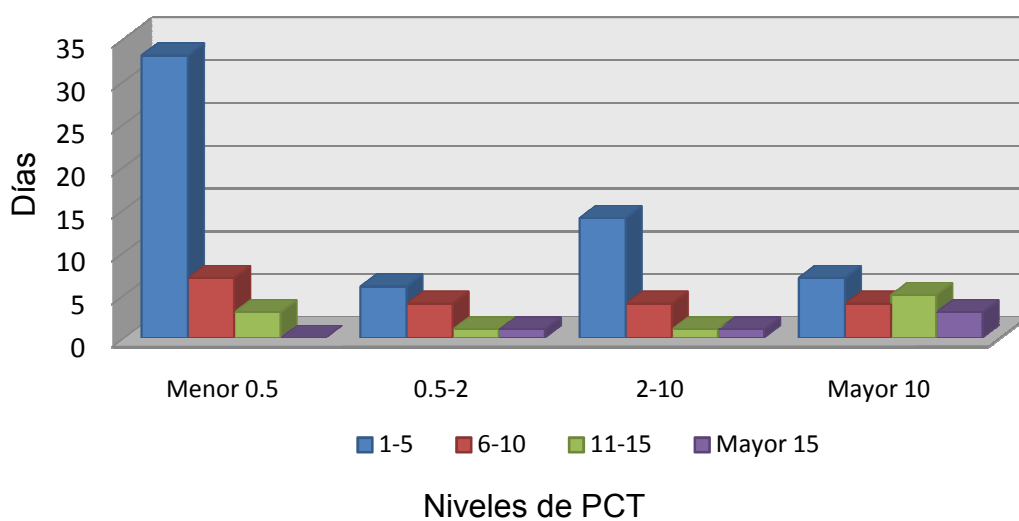
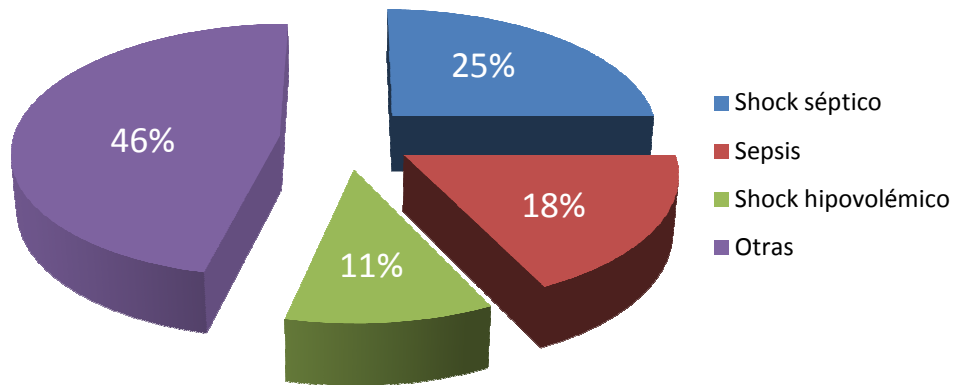


Tabla 9. Principales diagnósticos de los pacientes que fallecieron

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Shock séptico	7	25%
Sepsis Grave	5	17.8%
Shock hipovolémico	3	10.7%

Gráfica 9. Causas de defunciones



La mortalidad del shock séptico fue de 78%, de sepsis grave fue de 56%, de shock hipovolémico 75% y de PO LAPE fue de 23%.

En el análisis estadístico se tomó como cifra más alta el nivel de PCT más elevado durante su estancia en UTI y cifra al morir como el nivel de PCT que se obtuvo el día de su fallecimiento.

Las cifras más elevadas de PCT de los pacientes que fallecieron no coincidieron con las cifras a su ingreso a la UTI ni con las cifras al morir, por lo que el análisis estadístico comparativo se realizó tanto con las cifras más altas como con las cifras el día de su fallecimiento.

Tabla 10. Porcentaje de Cifras de PCT

PCT	Día 1	Cifra más elevada	Cifra el día de su muerte
Menor 0.5 ng/mL	28%	18%	21%
0.5 - 2 ng/mL	21%	7%	18%
2 - 10 ng/mL	29%	32%	39%
Mayor 10 ng/mL	21%	43%	24%

Gráfica 10. Porcentaje de PCT en los diferentes días

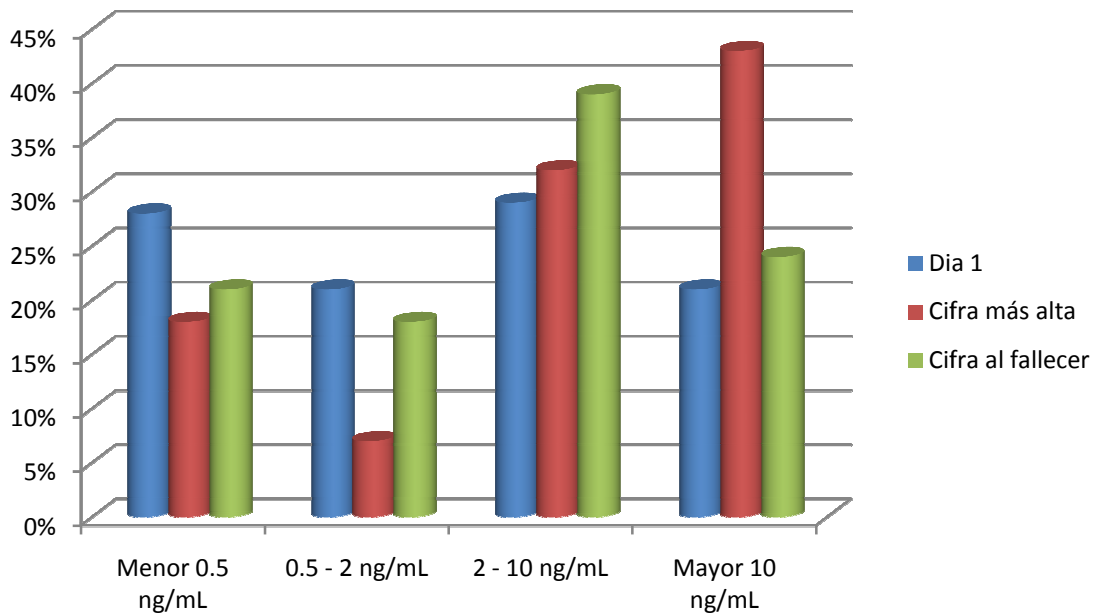
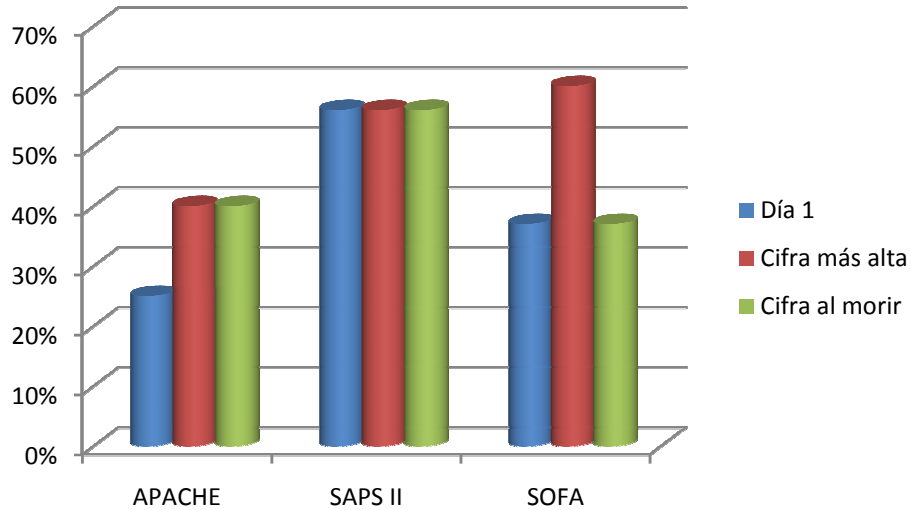


Tabla 11. Valores de PCR y mortalidad por escalas pronósticas

	APACHE	SAPS II	SOFA	PCR
Día 1	25%	56%	37%	8.8
Cifra más alta	40%	56%	60%	12
Cifra al morir	40%	56%	37%	9.02

Gráfica 11. Mortalidad por las diferentes escalas pronósticas



Dentro del análisis estadístico con Spearman sí hay una correlación entre la PCT y las escalas de gravedad y mortalidad utilizadas en el presente estudio, aunque la correlación es mayor con el valor más alto que con el valor al morir.

Tabla 12. Correlación de cifras de PCT al fallecer con escalas pronósticas y PCR

Cifras al morir	APACHE	SAPS	SOFA	PCR
PCT al morir				
Coefficiente de correlación	.487	.315	.337	.204
Significancia estadística (p)	.009	.103	.080	.297

Tabla 13. Correlación de cifras de PCT más elevadas con escalas pronósticas y PCR

Cifras más elevadas	APACHE	SAPS	SOFA	PCR
PCT más alta				
Coefficiente de correlación	.501	.416	.314	.510
Significancia estadística (p)	.007	.028	.104	.00

También se correlacionó el nivel de la PCT al morir con la cifra más alta observando que sí hay una correlación entre éstas dos.

Tabla 14. Correlación de cifras de PCT al fallecer y más elevadas

	PCT al morir
PCT más alta	
Coefficiente de correlación	.719
Significancia estadística (p)	.000

Se realizó un análisis en los pacientes que fallecieron del valor más alto y el valor al día de morir de la PCT con el diagnóstico de Sepsis y Shock séptico.

Tabla 15. Correlación de cifras de PCT al fallecer y sepsis

Diagnóstico	Cifra de PCT al fallecer			
	Menor de 0.5	0.5 a 2	2 a 10	Mayor de 10
Sepsis	1	1	2	1
Shock séptico	1	3	2	2

Gráfica 12. PCT al fallecer y sepsis

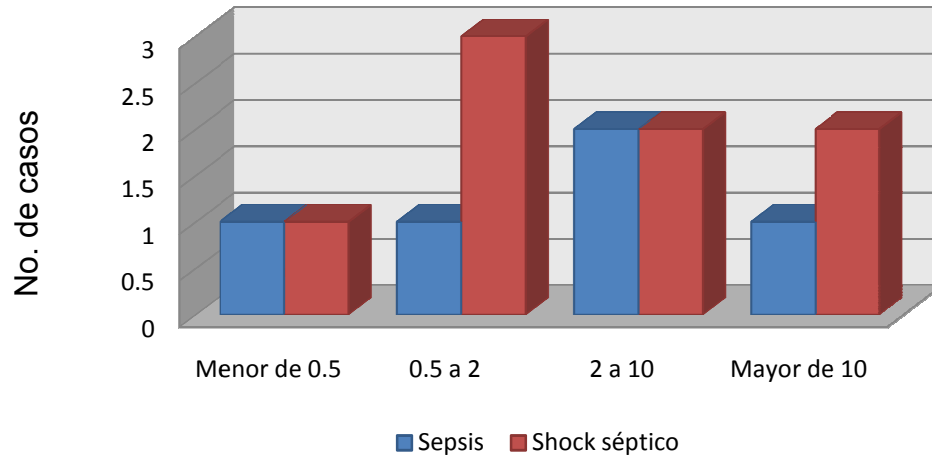
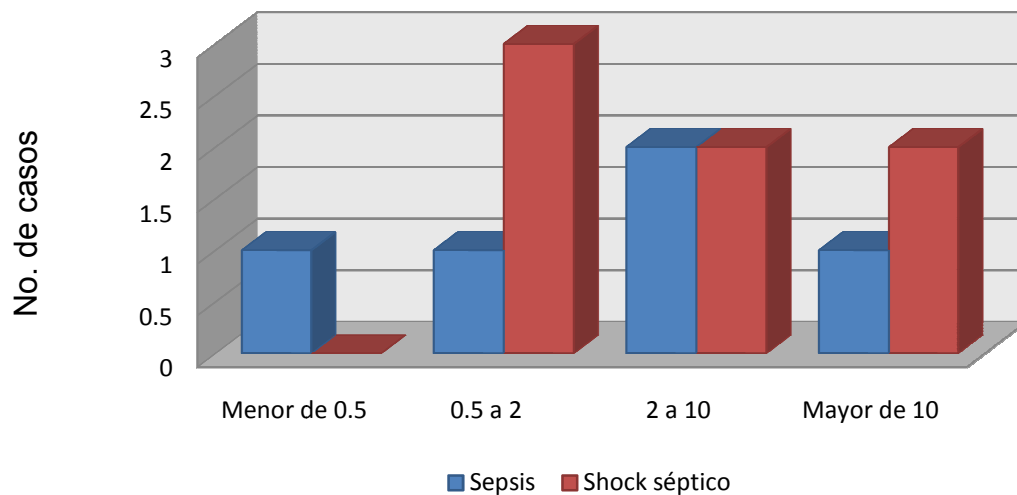


Tabla 16. Correlación de cifras más elevadas de PCT y sepsis

	Cifra más elevada PCT			
Diagnóstico	Menor de 0.5	0.5 a 2	2 a 10	Mayor de 10
Sepsis	1	1	2	1
Shock séptico	0	3	2	2

Gráfica 13. Cifra más elevada de PCT y sepsis



DISCUSIÓN:

En el presente estudio el principal diagnóstico de ingreso fue Shock séptico y sepsis grave siendo una de las patologías más frecuentes de la UTI como lo reportado por diferentes autores ^(1,3,6,16,17,19,50).

La principal causa de muerte en este estudio fue shock séptico 25% de la mortalidad total, seguido de sepsis grave con 18%. Como lo reportado en la literatura estas dos patologías causan la mayoría de las muertes en UTI ^(1,3,6,16,17,18,19,22). En cuanto a la mortalidad por shock séptico fue de 78% similar a la reportada en la literatura ^(1,6,17,18) referida en un 70% , así como la mortalidad por sepsis grave que en el presente estudio se encontró de 56% y en la literatura se reporta de 35 a 70% ^(1,6,17,18).

Las endotoxinas bacterianas son el mayor estímulo para la inducción de PCT, pero las infecciones por Gram positivos también pueden liberar la PCT. Se ha descrito la liberación de PCT en algunos casos de infecciones fúngicas graves. Además de las infecciones bacterianas, la cirugía mayor, el trauma grave o quemaduras pueden inducir un aumento en los niveles de PCT^(3,12,13,14). Los niveles plasmáticos que se observan en estas condiciones no son tan elevados como en pacientes con sepsis grave o shock séptico. La PCT se eleva en 2 horas después de la endotoxemia o bacteriemia. Algunos estudios confirman a la PCT como marcador de infecciones graves y sepsis. Los pacientes con niveles de PCT menor o igual a 0.5 ng/mL es poco probable que tengan sepsis grave o shock séptico, mientras que las concentraciones arriba de 2 ng/mL identifican a pacientes con riesgo alto. Cuando las concentraciones de PCT exceden los 10 ng/mL usualmente ocurre en pacientes con SDOM remota al sitio de infección. Una infección bacteriana focalizada sin inflamación sistémica regularmente no eleva la PCT⁽⁶⁾. Varios estudios clínicos han detectado niveles elevados de PCT en pacientes con evidencia de infección bacteriana sistémica, por otro lado, en

pacientes con infecciones bacterianas localizadas o infecciones virales se han detectado niveles relativamente bajos de PCT ⁽¹⁾.

La medición de las concentraciones de PCT al día uno se observó que el mayor porcentaje de pacientes presentaban niveles menores de 0.5 ng/mL (28.6%) y de 2 a 10 ng/mL (28.6%). Esto explica que los pacientes al ingreso, el 30% no presentaban ninguna actividad de infección o inflamación detectada por ésta prueba y el 30% ya presentaba datos de sepsis, porcentaje que no coincide con el porcentaje de los pacientes con diagnóstico de shock séptico y sepsis grave (19%), por lo que hubo pacientes con elevación de la PCT al ingreso que no tuvieron diagnóstico de sepsis corroborando que la PCT se eleva no solo en padecimientos sépticos ^(35,39,40,42,44,45,46,47).

Konrad Reinhart estableció en 2001 a la PCT como marcador de sepsis comparando con otras citoquinas y determinó que se encuentra presente como parte de la respuesta inflamatoria sistémica y que se eleva a partir de las primeras 24 horas de evolución de la sepsis, permaneciendo alta hasta por 24 a 36 horas ⁽³²⁾ por lo que la PCT medida al ingreso a la UTI sí tiene importancia para determinar el diagnóstico de sepsis y es mayor si la concentración está por arriba de 10 ng/mL.

Al observar la evolución de los valores de PCT, entre los pacientes que fallecieron, el valor más alto alcanzado durante su estancia hospitalaria fue mayor de 10 ng/mL en el 43%, mientras que la cifra de PCT mayor de 10 ng/mL el día que fallecieron fue solo de 23.5%, lo que nos hace pensar que al fallecer la concentración de PCT ya había descendido, lo cual se ha visto en 24 a 36 horas ^(3,30,45), esto puede explicarse por la vida media tan corta de la PCT ^(1,6) o por la disfunción orgánica múltiple que tuvieron la mayoría de los pacientes que disminuyó la síntesis de la PCT ^(39,40,47).

En relación con las escalas pronósticas pasó algo similar que con la PCT pero en menor proporción ya que los valores al fallecer no fueron los más altos, cabe señalar que tanto el APACHE II como el SAPS II tienen mayor valor pronóstico al ingreso del paciente, aunque en algunos estudios ^(51,52,53,54) se ha observado que no necesariamente el valor al ingreso es el más alto, incluso se han tomado los valores al momento de hacer el diagnóstico de sepsis grave^(52,53,54). Aunque la variación entre el valor más alto y el valor al fallecer no es muy grande.

El pronóstico de mortalidad con APACHE II, del valor más alto y del valor al fallecer es la misma (40%). Con la escala de SAPS II fue de 56% para los dos valores y para SOFA fue el único que sí cambió ya que la mortalidad por el valor más alto fue de 60% y por el valor al morir fue de 37%. En relación a esto no se encontraron estudios que comparan la mortalidad del valor más elevado con el valor al día de fallecer.

Esto también se pudo ver afectado porque no todos los pacientes fallecieron en la UTI (23 de un total de 28 pacientes), algunos egresaron a piso y ahí fallecieron (5 pacientes), el 82% falleció en UTI y los valores que se tomaron para las escalas de gravedad fueron del último día en UTI ya que en piso no se contaron con todos los datos para su cálculo.

A diferencia de lo que encontraron Caléis y cols.⁽⁴²⁾ que en su estudio no se correlacionó los valores de PCT con los de APACHE II, en el presente estudio de acuerdo al análisis estadístico, al correlacionar la PCT con los valores al morir de las escalas de gravedad solo tuvo una asociación significativa con APACHE II ($p < 0.009$), aunque esta correlación es media de acuerdo al análisis de correlación de Spearman, probablemente por falta de muestra; ya que un número mayor de muestra podría aumentar la correlación.

No hubo correlación con los valores al morir de SAPS II y SOFA.

Al comparar las concentraciones más altas de PCT con las escalas pronósticas se obtuvo una correlación con APACHE II ($p < 0.007$) aunque la correlación tampoco es muy significativa, existe y probablemente al aumentar el número de muestra podría aumentar esta correlación; pero no así con SAPS II ($p = 0.28$), ni con SOFA ($p = 0.10$).

Cabe mencionar que no hubo correlación alguna con SOFA ni con la cifra al fallecer ni con la concentración más alta, esto podría deberse a que no toda elevación de la concentración de PCT se debe a sepsis grave, ya que esta escala valora precisamente la disfunción orgánica generalmente por sepsis.

Existen algunas causas no infecciosas que incrementan los niveles de PCT. Cuando la PCT se libera inespecíficamente por cirugía mayor o trauma⁽⁴³⁾, la monitorización diaria puede ser de ayuda para detectar las complicaciones sépticas tempranas. En el shock cardiogénico prolongado, el aumento de la PCT se ha detectado junto con otros signos sistémicos de inflamación, así como la fiebre, leucocitosis, y citoquinas causadas por la traslocación bacteriana después del deterioro de la perfusión gastrointestinal⁽⁶⁾.

La correlación entre los niveles plasmáticos de la PCT el día que fallece con el nivel más elevado durante su estancia en UTI fue significativa ($p < 0.0001$), por lo que sí hay relación entre las concentraciones más elevadas que alcanza un paciente durante el internamiento en UTI y el valor el día de fallece.

Como se observó en el presente estudio los niveles al ingreso y los niveles al día de fallecer no se correlacionaron tan fuertemente como con las cifras más

elevadas durante su estancia en UTI por lo que es aquí donde recae la importancia de la toma día a día de la PCT, ya que un cambio en los niveles de ésta nos habla de un cambio en el pronóstico, y lo que reveló el presente estudio es que si en algún momento de su estancia en UTI se alcanza el nivel de PCT mayor de 10 ng/mL el paciente está en riesgo de muerte.

Un estudio recientemente publicado por Jensen, demostró que niveles de PCT muy elevados así como el incremento de la misma tan sólo por 1 día, es suficiente para considerarse como factor predictor independiente de mortalidad a los 90 días después del ingreso a UTI. La mortalidad se incrementa por cada día que incrementa la PCT. Los niveles elevados de PCR así como la leucocitosis, no predicen la mortalidad de la misma manera³².

A pesar de estas limitaciones, la PCT puede discriminar mejor entre causas infecciosas y no infecciosas de disfunción orgánica o shock que otros marcadores e incrementa la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de sepsis aunado a los criterios clínicos⁽⁶⁾.

Por último, en cuanto a la PCR, que antes se consideraba un marcador de sepsis, no se obtuvo correlación de esta cifra al fallecer y las escalas pronósticas ni con los valores de PCT, sólo se encontró correlación media al valor más alto de PCR con el valor más alto de PCT.

No se pudo comprobar la hipótesis de que la PCT es un factor independiente de mortalidad en pacientes en UTI, ya que aunque sí tiene correlación con las escalas más empleadas para valorar mortalidad en UTI, esta correlación fue medianamente significativa de acuerdo al análisis de Spearman. La concentración al fallecer de PCT, el mayor porcentaje se ubicó de 2 a 10 ng/mL que no es la cifra que se ha reportado en shock séptico y que conlleva una mayor mortalidad (mayor 10 ng/mL)⁽⁴²⁾.

La mortalidad en el presente estudio del 42.8% de los pacientes se debió a shock séptico y sepsis grave por lo que es difícil separar a la PCT de la sepsis como factor de mortalidad independiente.

La mortalidad estimada por las diferentes a las escalas pronósticas fueron: Con APACHE II del 25%, con SAPS II del 56% y con SOFA del 37%. Siendo el APACHE II el que presentó una correlación más estrecha con la mortalidad del 29.4% observada en el presente estudio.

No se encontró relación alguna entre los niveles de PCT y los días de estancia en UTI ni de estancia hospitalaria (indicadores de morbilidad).

CONCLUSIONES:

1.- En este estudio no se pudo comprobar a la PCT como factor independiente de mortalidad, pero sí se encontró una asociación significativa con la escala de gravedad más usada que es el APACHE II al correlacionarlas en su valor al morir y también se encontró una asociación con SAPS II tomando en cuenta el valor más elevado.

2.- La PCT tomada diario sí tiene valor pronóstico sobre todo si durante la estancia en UTI se eleva a más 10 ng/mL.

3.- Las causas de mortalidad en la UTI del Hospital Ángeles Mocol son similares a las observadas en las demás UTI's.

4.- La principal causa de muerte en nuestra UTI fue Shock Séptico por lo que se deben implementar medidas para obtener un diagnóstico certero y en poco tiempo para iniciar el tratamiento propuesto por "*Surviving Sepsis Campaign*" para iniciar la terapia temprana con meta dirigida, la cual mejora la sobrevivencia si se inicia en las 1^{as} 6 horas.

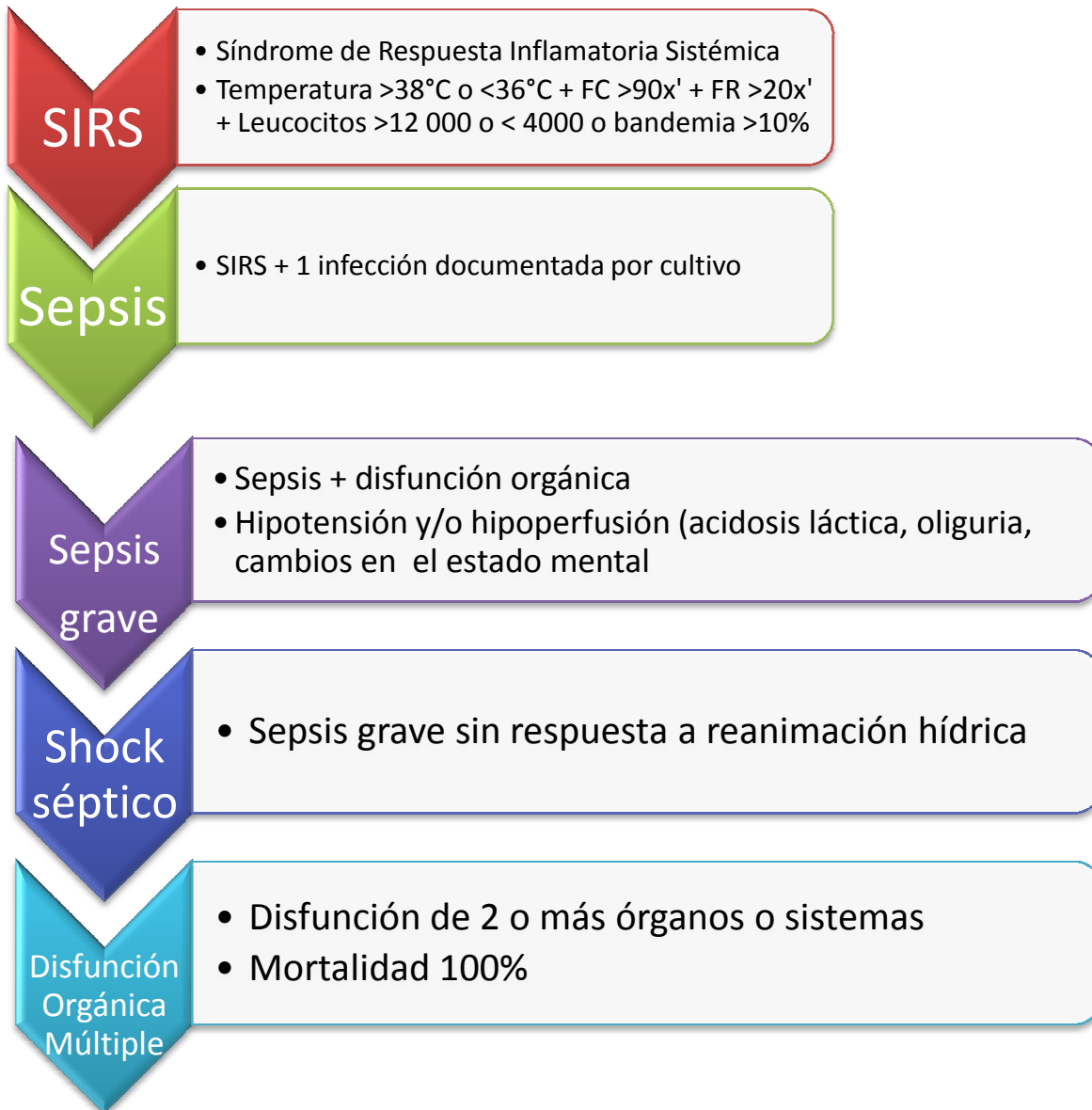
5.- La PCT puede ser este marcador de sepsis ya comprobado por varios estudios y también se puede utilizar como un factor de mortalidad no independiente, pero sí para poner mayor atención y evitar complicaciones en pacientes en quienes se encuentre elevada y los cambios en sus niveles pueden identificar a pacientes en alto riesgo de morir.

6.- La PCT puede elevarse en enfermos sin sepsis grave ni shock séptico por razones que no se conocen.

ANEXOS

Anexo 1

Definiciones:



Anexo 2

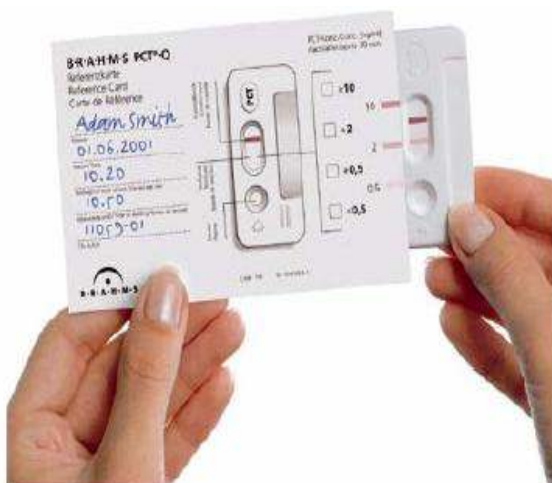
Técnica de medición de PCT:

Prueba Inmunocromatográfica de un paso PCT-Q, este sistema InmunoCromatográfico PCT-Q, es una prueba semi-cuantifica de los niveles de PCT, con un alto grado de seguridad y reproducibilidad en muestras de suero ó plasma. Esta prueba utiliza anticuerpos monoclonales (tracer) de anticatocalcina de ratón conjugada con oro coloidal y anticuerpos policlonales (fase sólida) de anti-calcitonina de oveja.

Una vez aplicada la prueba del paciente (suero o plasma) sobre la franja de la prueba, el tracer se enlaza a la PCT de la prueba formándose un complejo de anticuerpos de antígenos marcados. Este complejo se mueve por el sistema de test empujado por la capilaridad pasando así en el proceso por la zona que contiene la banda de test. Aquí el complejo marcado de anticuerpos de antígenos se enlaza al anticuerpo de anti-calcitonina fijado formando un complejo sándwich.

Procedimiento del Examen:

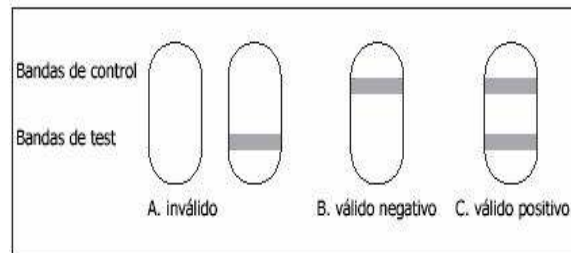
- Pipetar 200 uL (6 gotas) de suero/plasma dentro de la cavidad redonda, registre la hora en la tarjeta de referencia.
- Incube a temperatura ambiente por 30 minutos.
- Después de los 30 minutos (máximo 45 minutos) determine el rango de concentración en la muestra comparando la intensidad del color de la banda con los bloques de colores en la tarjeta de referencia.



Bandas de color en la tarjeta de referencia.

Concentración en ng/mL

El resultado es válido solamente en caso de tener una banda de control visible.



Interpretación de Resultados:

PCT < 0.5 ng/mL: Advertencia: Los niveles de PCT inferiores a 0.5 ng/ml no necesariamente excluyen una infección ya que las infecciones localizadas (sin signos sistémicos) pueden estar relacionadas con estos bajos niveles. También si la medición de PCT tiene lugar poco después de la siguiente afección bacteriana (usualmente < 6 horas), estos valores pueden ser aún bajos. En este caso la PCT debe ser valorada nuevamente 6 – 24 horas más tarde.

PCT ≥ 0.5 ng/mL < 2 ng/mL: Es posible una infección sistémica (sepsis), pero así mismo se conoce diversas condiciones para inducir la PCT (véase más abajo). Moderado riesgo de progresión a una severa infección sistémica (sepsis severa). El paciente debe ser monitoreado metódicamente, tanto clínicamente como reevaluando la PCT dentro de 6 – 24 horas.

PCT ≥ 2 ng/mL < 10 ng/mL: Una infección sistémica (sepsis) es probable, a menos que sean conocidas otras causas. Alto riesgo de progresión a una severa infección sistémica (sepsis severa).

PCT ≥ 10 ng/mL: Importante respuesta inflamatoria sistémica debida casi exclusivamente a una severa fiebre séptica bacteriana o a un choque séptico. Alta probabilidad de una sepsis severa o de un shock séptico.

Anexo 3

Escalas pronósticas:

APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II).- es un índice pronóstico de gravedad y demuestra su efectividad predictiva en la supervivencia de pacientes en estado crítico. Utiliza un puntaje basado en los valores iniciales de rutina, de 12 mediciones fisiológicas, la edad y el estado de salud anterior a proporcionar una medida general de la gravedad de la enfermedad. Con un rango de 0 a 67 puntos, entre más puntaje mayor probabilidad de muerte. Cuando el APACHE II se combina con una descripción exacta de la enfermedad, puede pronosticar y estratificar a los pacientes gravemente enfermos y ayuda a comparar el éxito de las nuevas terapias. Este índice de puntuación puede ser utilizado para evaluar el uso de los recursos hospitalarios y comparar la eficacia de los cuidados intensivos en distintos hospitales o en el tiempo. Consta de 4 apartados: en el primero son 12 variables fisiológicas (signos vitales y resultados de laboratorio) con una puntuación de 1 a 4 cada uno; el segundo es de acuerdo a la Escala de Coma de Glasgow; el tercero es relacionado a la edad; y el cuarto es de acuerdo al estado de enfermedades crónicas previas ^(Anexo 3).

Probabilidad de mortalidad por APACHE II.

Puntuación	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	>34
Mortalidad	4%	8%	15%	25%	40%	55%	75%	85%

SAPS II (Simplified Acute Physiology Score).- incluyen sólo 17 variables: 12 variables de fisiología, edad, tipo de admisión (cirugía programada, no programada o sin cirugía), y tres variables de enfermedad subyacentes (el síndrome de inmunodeficiencia adquirido, cáncer metastático, y la malignidad

hematológica). El SAPS II proporciona una estimación del riesgo de muerte, sin tener que especificar un diagnóstico primario. La puntuación va de 0 a 160.

Probabilidad de mortalidad por SAPS II.

Grupo de riesgo	Mortalidad
Sin Insuficiencia renal aguda, PaO ₂ /FiO ₂ >150, SAPS II ≤ 32, actividad basal normal	3%
Sin Insuficiencia renal aguda, PaO ₂ /FiO ₂ >150, SAPS II ≤ 32, actividad basal limitada	19%
Sin Insuficiencia renal aguda, PaO ₂ /FiO ₂ >150, SAPS II 49 - 32	30%
Sin Insuficiencia renal aguda, SAPS II >49	56%
Sin Insuficiencia renal aguda, SAPS II ≤49, PaO ₂ /FiO ₂ <150	58%
Insuficiencia renal aguda, sin shock	60%
Insuficiencia renal aguda, shock	87%

SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment).- Este sistema evalúa morbilidad, tiene una finalidad descriptiva, individualiza el grado de disfunción orgánica de forma cuantitativa obtenida periódicamente, por intermedio del estudio de seis órganos.

Probabilidad de mortalidad por SOFA:

Puntos	0-1	2-7	8-11	>11
Mortalidad	< 6%	37%	60%	90%

Puntuación SOFA					
	0	1	2	3	4
Respiratorio: Po2/Fio2	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200*	≤ 100*
Renal: Creatinina/Diuresis	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9 < 500 ml/día	≥ 5 < 200 ml/día
Hepático: Bilirrubina	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	≥ 12
Cardiovascular PAM o Fármacos	No hipotensión	PAM < 70	Dopa ≤ 5 ó Dobutamina	Dopa > 5 ó NA ≤ 0,1	Dopa > 15 ó NA > 0.1
Hematológico: Plaquetas	> 150.000	≤ 150.000	≤ 100.000	≤ 50.000	≤ 20.000
Neurológico: GCS	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6

Respiratorio: pO₂/Fio₂ en mmHg. Puntos 3-4 solo se valoran si precisa ventilación mecánica.

Renal: Creatinina en mg/dl. Puntos 3-4 en caso de fracaso renal funcional u oligoanuria.

Hepático: Bilirrubina en mg/dl.

Cardiovascular: PAM (presión arterial media) en mmHg. Fármacos vasoactivos administrados durante más de 1 hora. Dopa = Dopamina. NA = Noradrenalina o Adrenalina (dosis en mcg/kg/min).

Neurológico: GCS = Glasgow Coma Score

BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Ulrik J., Heslet L., Hartvig J., et. al. "Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality". Crit Care Med. 2006, Vol. 34, No.10 pp 2596-2602.
- (2) Cohen, J. MB, Brun-Buisson C., Torres A., Jorgensen J., "Diagnosis of infection in sepsis: An evidencie-based review". Crit Care Med. 2004. 32(suppl.) pp S466-S494.
- (3) Uzzan B., Cohen, R., Nicolas P., et.al. "Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis". Crit Care Med. 2006, Vol. 34, No. 7 pp 1996-2003.
- (4) Gattas DJ, Cook DJ. "Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis: Health technology assessment in the ICU". J Crit Care. 2003. Vol. 18 pp 52-58.
- (5) Meisner, M. "Biomarkers of sepsis: clinically useful?" Curr Opin Crit Care. 2005 Vol. 11 pp 473-480.
- (6) Reinhart K., Meisner M., Brunkhorst F., "Markers for sepsis diagnosis: what is useful?" Crit Care Clin. 2006. Vol. 22 pp 503-519.
- (7) Dombrovskiy V, Martin A., Sunderram J., Paz H. "Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003". Crit Care Med 2007. Vol. 35 No. 5 pp 1244-1250.
- (8) Dellinger, P., Carlet, J. Masur, et al. "Surviving sepsis campaing guidelines for management of severe sepsis and septic shock". Intensive Care Med 2004. Vol. 30 pp 536-555.
- (9) Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. "Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and metaanalysis". Lancet Infect Dis. 2007. Vol. 7 pp 210-17.
- (10) Nylén E., Seam N., Khosla R. "Endocrine markers of severity and prognosis in critical illness". Crit Care Clin 2006. Vol. 22 pp 161-179.

- (11) Morales M, Ruiz A, Aguirre S, et. al. "Procalcitonina en el diagnóstico temprano de sepsis de origen bacteriano". Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. 2008 Vol. XX. No. 2 pp 57-64.
- (12) Meissner M., Adina H., Schmidt J., "Correlation of Procalcitonin and C-Reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the Intensive Care Unit course of Multiple-Trauma patients". Crit Care 2005. Vol. 10 No.1.
- (13) Clec'h C., Fosse J., Karoubi P, et. al. "Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock". Crit Care Med. 2006. Vol. 34 pp 102-107.
- (14) Rau, Frigerio, Büchler, et. al. "Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis: a prospective, international multicenter study". Arch Surg 2007. Vol 142 No. 2 pp 134-42.
- (15) Novotny, Klaus, Matevossian, et. al. "Use of procalcitonin for early prediction of lethal outcome of postoperative sepsis". The American Journal of Surgery 2007. Vol. 194 pp 35-39
- (16) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: "Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis". Crit Care Med. 1992 Vol. 20 pp 864-874.
- (17) Martin G., Mannino M., Eaton S., Moss M., "The epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000". NEJM 2003. Vol. 348 pp1546-54.
- (18) Dombrovskiy V, Martin A., Sunderram J., Paz H. "Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003". Crit Care Med 2007. Vol. 35 No 5. pp 1244-1250.
- (19) Nguyen B., Corbett S., Steele R., et. al. "Implementation of bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic

shock is associated with decreased mortality". Crit Care Med 2007. Vol. 35 pp 1105-1112.

- (20) Dr. Gustavo Morales Muñoz, Dr. Manuel Ruiz Álvarez, Dra. Janet Aguirre Sánchez, et. al. "Procalcitonina en el diagnóstico temprano de sepsis de origen bacteriano". Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Vol. XX. No. 2 Abr-Jun 2008, pp 57-64.
- (21) Marshall J. MD, FRCSC. "Inflammation, coagulopath, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome". Crit Care Med. 2001. Vol. 29 (suppl) pp S99-S106.
- (22) Uzzan, Bernard MD; Cohen, Regis MD, PhD; Nicolas, Patrick PharmD, et. al. "Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis". Critical Care Medicine. 2006. Vol. 34 No. 7 pp 1996-2003.
- (23) Dellinger, P., Carlet, J. Masur, et al. "Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock". Intensive Care Med. 2004 Vol. 30 pp 536-555.
- (24) Rivers, E. Nguyen, B. Haxstad, S. "Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock". NEJM 2001. Vol. 345 pp 1368-1376.
- (25) Gattinoni, L. Brazzi, L. Pelosi P. et al. "A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients". NEJM 1995 Vol. 333 pp 1025-1032.
- (26) Levy MM; Fink MP, Marshall JC, et al. "2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference". Crit Care Med. 2003. Vol. 31 pp 1250-1256.
- (27) De Werra I, Jaccard C, Corradin SB, et al. "Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: Comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia". Crit Care Med. 1997 Vol. 25 pp 607-613.

- (28) John C. Marshall, MD; Ronald V. Maier, MD, FACS; Maria Jimenez, MD; E Patchen Dellinger, MD "Source control in the management of severe sepsis and septic shock: An evidence-based review". Crit Care Med. 2003. Vol. 24 pp 1245-1260.
- (29) Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst F, et. al. "Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection". Arthritis Rheum. 1997. Vol. 40 pp 1250-6
- (30) Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations inpatients with sepsis and infection. Lancet. 1993;341:515-518.
- (31) Meisner, M., Tschaiköwsky K., Schmidt, J., Schüttler. "Procalcitonin (PCT) – Indications for a new diagnostic parameter of severe bacterial infection and sepsis in transplantation, immunosuppression and cardiac assist devices. Cardiovasc. Engineering". 1996. Vol. 1 pp 67-76.
- (32) Reinhart K. "Diagnosis of Sepsis: Novel and Conventional Parameters. Advances in Sepsis 2001"; Vol.1 pp 42-49.
- (33) Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, et. al. "Procalcitonin. Influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations". Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1997. Vol. 37 pp 597-601.
- (34) Christ-Crain and Muller B. "Procalcitonin on the Dusty Way to the Holy Grail: A Progress Report". Yearbook of intensive Care and Emergency Medicine 2005 pp 461-476.
- (35) Rau, B., Krüger C.M., Schilling M.K. "Procalcitonin: improved biochemical severity stratification and postoperative monitoring in severe abdominal inflammation and sepsis". Arch Surg. 2004. Vol. 389 pp 134-144.
- (36) Linscheid P, PhD., Sedoek D. MSc., Schaer D.J., MD, et. al. "Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by

adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes". Crit Care Med 2004. Vol. 32 pp 1715-1721.

- (37) Dandona P., Nix D., Wilson M., et. al. "Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects". Journal of Clinical Endoc and Metab. 1994. Vol. 78 pp 1605-1608.
- (38) Al-Nawas B, Krammer I, Shah P.M. "Procalcitonin in diagnosis of severe infections". Eur J Med Res. 1995. Vol. 1 pp 331-333.
- (39) Ricci Z and Ronco C. "Procalcitonina. Review. Year in review". Critical Care 2005. Vol. 9 pp 523-527.
- (40) Steinbach G, Bölke E, Grünert A, Orth K, Störck M. "Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency". The middle European journal of medicine. 2004 Vol. 116 pp 849-853.
- (41) Gattas DJ, Cook DJ. "Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis: Health technology assessment in the ICU". J Crit Care. 2003 Vol. 18 pp 52-58.
- (42) Luyt Ch-E., Guérin V., Combes A., et. al. "Procalcitonin kinetic as a pronostic marker of ventilador-associated Pneumonia". Am J Respir Crit Care Med. 2005. Vol.171 pp 48-53.
- (43) Pierre-Yves Bochud, MD; Marc Bonten, MD; Oscar Marchetti, MD; Thierry Calandra, MD, PhD. "Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: An evidence-based review". Crit Care Med. 2004. Vol. 32 suppl pp S495-S512.
- (44) Muñoz P., Simarro N., Rivera M., et. al. "Evaluation of procalcitonin as a marker of infection in a nonselected sample of febrile hospitalized patients". Diag Microb and Infect Disease 2004. Vol. 49 pp 237-241.
- (45) Beovic B., Kreft S., Osredkar J., Kese D. "Serum procalcitonin levels in patients with mild community-acquired pneumonia". Clin Microb and infect Diseases. 2005. Vol.11 pp 1048-1054.
- (46) Rau, B., Steinbach, G., Gansauge, F., et. al. "The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis". Gut 1997. Vol. 41 pp 832-840

- (47) Herget-Rosenthal S., Klein T., Marggraft G., et. al. "Modulation and Source of Procalcitonin in Reduced Renal Function and Renal Replacement Therapy". *Scandinavian Journal of Innumology*. 2005. Vol. 61 pp 180-186.
- (48) Meisner, M., Adina, H., Schmidt J. "Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients". *Crit Care*. 2006. Vol. 10 pp 1-10.
- (49) Clec'h, Christophe MD; Fosse, Jean-Philippe MD; Karoubi, Philippe MD; et. al. "Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock". *Crit Care Med*. 2006. Vol. 34 pp 102-107.
- (50) Hotchkiss R. Karl L. "Diagnosis and treatment of sepsis". *NEJM* 2006. Vol. 234 pp 2134-2146.
- (51) Knaus WA, Draper ED, Wagner DP, Zimmerman JE. "APACHE II: a severity of disease classification system". *Crit Care Med* 1985. Vol. 13 pp 818-829.
- (52) R. Abizanda, B. Balerdi, J. López, F.X. et. al. "Fallos de predicción de resultados mediante APACHE II. Análisis de los errores de predicción de mortalidad en pacientes críticos". *Med Clin (Barc)*. 1994. Vol. 102 pp 527-531
- (53) Dr. Ulises W. Cerón Díaz, Dr. Juan Esponda Prado, Dr. Mauricio Borboya Paya, et. al. "Valor predictivo de los sistemas de calificación de gravedad: comparación de cuatro modelos en tres unidades de terapia intensiva mexicanas incluidas en la base de datos multicéntrica de terapia Intensiva" revista de la Asociación de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. 2000. Vol XIV. No 2. pp 50-59.
- (54) Tasnim Sinuff, MD; Neill K. J. Adhikari, MD; Deborah J. Cook, MD; et. al. "Mortality predictions in the intensive care unit: Comparing physicians with scoring systems". *Crit Care Med*. 2006. Vol. 34 pp 878–885
- (55) "Scoring systems in the intensive care unit". Review. *German.Anaesthesist*. 2003 Oct. Vol. 52. No. 10 pp 965-87.

- (56) Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. "A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study". JAMA. 1994. May 4. Vol. 271 No. 17 pp 1321
- (57) Vincent JL, Moreno R, Takala J, et. al. "The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine". Intensive Care Med. 1996 Jul. Vol. 22 No. 7 pp 707-10.