

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL CENTRAL NORTE DE CONCENTRACION DE PETROLEOS
MEXICANOS**

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

**PROCALCITONINA Y PROTEINA C REACTIVA COMO MARCADORES DE
GRAVEDAD EN SEPSIS**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

DR. JOSE GERMAN CARRASCO TOBON

ASESOR:

**DR. ROGELIO ESPINOSA LOPEZ
DR. OCTAVIO NOVOA FARIAS
DRA. MARTHA LAURA CRUZ ISLAS
DR. LUIS CASTRO D`FRANCHIS.**

MÉXICO D.F. 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ASESORES

Dr. Fernando Rogelio Espinosa López
Jefe del Servicio de Medicina Interna Hospital Central Norte PEMEX

Dra. Martha Laura Cruz Islas
Jefe de Enseñanza e Investigación

Dr. Octavio Novoa Farias.
Jefe del Laboratorio Clínico Hospital Durango

Dr. Luis Javier Castro D´Franchis.
Medico Adscrito al servicio de Medicina Interna Hospital Central Norte PEMEX

AUTOR

DR. José Germán Carrasco Tobón.
Residente de 4to año de Medicina Interna
Hospital Central Norte PEMEX

Vo. Bo.

Dr. Jaime Eloy Estaban Baz
Director del Hospital Central Norte de PEMEX

Dra. Martha Laura Cruz Islas
Jefe de Enseñanza e Investigación

Dr. Fernando Rogelio Espinosa López
Jefe del Servicio de Medicina Interna Del Hospital Central Norte PEMEX

DEDICATORIAS

A Dios por ser el mejor amigo. Sin ti ninguno de mis objetivos se hubiesen logrado. Gracias por que nunca me has abandonado y siempre has estado cuando te he necesitado. Gracias por hacerme un instrumento de ti para ayudar a mis semejantes.

A mi Padre Fernando Carrasco Ramírez; gracias por todo el apoyo que incondicionalmente siempre me has entregado. Solo deseo que te sientas orgulloso de mi y que sepas que no sería un buen hombre si no hubiese tenido tu ejemplo.

A mi madre Alicia Tobón Flores; gracias por todo tu cariño y comprensión a lo largo de este camino, sin tus besos, tus abrazos y tus sabios consejos hubiese sido difícil continuar. Gracias por ser el refugio al cual siempre he de recurrir.

A mis hermanos; Juan Fernando, Mercedes, Laura, Anabel. Gracias por confiar en mí, por entenderme en esos momentos de zozobra; por ser mis amigos y por ayudarme a alcanzar mis más anhelados sueños,

A Erika; amor eres mi inspiración, mi motivo; gracias por acompañarme en los desvelos, en los enojos, en el sufrimiento y en los éxitos. Me has enseñado a amar y a dar lo mejor de mí para llegar a ser un mejor ser humano.

Al Dr. Octavio Novoa Farias. Sin su apoyo esta obra no se hubiese consumado. Gracias por brindarme su amistad y su confianza.

A mis pacientes; gracias a ustedes he podido formarme como profesionalista; Gracias por enseñarme paciencia, perseverancia, deseo de superación y humildad. Han sido el pilar de mi formación. Les estaré eternamente agradecido.

AGRADECIMIENTOS.

Dr. Fernando Rogelio Espinosa López. Por brindarme su amistad y su confianza, por ser un ejemplo a seguir; gracias por todo su apoyo.

Dr. Luís Castro D'Franchis. Gracias por dirigir mi aprendizaje en pro de la calidad académica, por ser mi maestro y mi amigo. Gracias por compartir conmigo toda su experiencia.

Dr. Miguel Ángel Labastida. Maestro y amigo entrañable. Gracias por compartir conmigo momentos inolvidables, por contribuir a mi crecimiento profesional, por guiar mi camino en el momento preciso.

A mis Maestros Dr. Javier Rangel, Dr. Juan Manuel Ramírez, Dr. Eduardo Ruiz Haro, Dr. Miguel Mendiola. Sus enseñanzas son invaluableles y les agradezco su apoyo con todo el corazón.

A Cecilia; por confiar en mí, por brindarme tu amistad muchas gracias.

INDICE

| | |
|---|-----------|
| 1. PRESENTACION | |
| a. Asesores | 2 |
| b. Dedicatorias | 4 |
| c. Agradecimientos | 5 |
| d. Índice..... | 6 |
| 2. INTRODUCCION | 7 |
| 3. MARCO TEORICO..... | 9 |
| 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 15 |
| 5. JUSTIFICACION..... | 15 |
| 6. OBJETIVO | 16 |
| 7. HIPOTESIS | 16 |
| a. Hipótesis de investigación..... | 16 |
| b. Hipótesis nula | 16 |
| 8. MATERIAL Y METODOS | |
| a. Tipo de investigación | 16 |
| b. Universo del estudio | 16 |
| c. Criterios de inclusión | 16 |
| d. Criterios de exclusión | 17 |
| e. Definición de variables..... | 17 |
| f. Descripción de procedimientos..... | 19 |
| g. Análisis estadístico | 20 |
| h. Consideraciones éticas | 21 |
| i. Recursos humanos, materiales y financieros | 21 |
| j. Cronograma..... | 22 |
| 9. RESULTADOS | 23 |
| 10.DISCUSION | 32 |
| 11.CONCLUSIONES | 35 |
| 12.BIBLIOGRAFIA | 37 |
| 13.ANEXOS | 39 |

INTRODUCCION:

En la actualidad aun en la unidades de terapia intensiva más especializadas la mortalidad por sepsis es alta de aproximadamente 30% y puede llegar a cerca hasta del 50 % en los procesos complicados ⁽¹⁾; el diagnostico tardío de una enfermedad infecciosa grave, contribuye a ello. El diagnostico de sepsis de origen bacteriano requiere del aislamiento del microorganismo a partir de los cultivos por lo que el diagnostico definitivo se puede retardar varios días en los cuales la terapia antimicrobiana razonada tratara de solucionar el problema infeccioso, posteriormente se puede ajustar de acuerdo a los reportes microbiológicos finales.

Un marcador inicial de respuesta inflamatoria sistémica, de sepsis que presente elevada sensibilidad y especificidad puede contribuir a un diagnostico oportuno y permitiría el inicio de una terapia antimicrobiana precoz. La procalcitonina y la proteína C reactiva ha sido propuesta para este fin.

La procalcitonina (PCT) es una hormona de origen proteico, esta formada por una cadena de 116 aminoácidos ⁽²⁾, es un precursor de la hormona calcitonina; este precursor fue descrito hace mas de 20 años; los primeros reportes son el estudio de investigación realizado por Canale DD titulado "Hypercalcitoninemia in acute pancreatitis" ⁽³⁾ sin embargo no fue si no hasta le década de los 90 donde se retoma estos hallazgos y comienzan hacer estudios acerca de la relación entre los niveles de esta hormona y los procesos sépticos Assicot et al ⁽⁴⁾. En los últimos 15 años se han publicado numerosos estudios en los que se menciona que la hormona precursora de la calcitonina, (PCT) se incrementa en los procesos infecciosos y sépticos de origen bacteriano y también se han correlacionado niveles elevados con la mortalidad de los pacientes en la unidades de cuidados intensivos, ^(5,6,7,).

En los últimos 4 años se han publicado meta-análisis de procalcitonina con el fin de establecer un diagnóstico diferencial temprano entre respuesta inflamatoria sistémica, en procesos sépticos bacterianos o bien de procesos sépticos secundarios de otras etiologías (hongos, parásitos, virus) ⁽⁵⁾, así como estudios en los que se compara con otros marcadores como la proteína C

reactiva con este mismo objetivo. Sin embargo estos ensayos no alcanzaron el poder estadístico para ser concluyentes.

Otros estudios ^(3,4) reportan la utilidad de la PCT para definir pautas terapéuticas en procesos bacterianos con origen pulmonar, meníngeo o cardíaco (endocarditis) e incluso se ha utilizado en protocolos de origen de fiebre desconocida o pacientes febriles con neutropenia ⁽⁴⁾.

La proteína C reactiva (PCR) fue uno de los reactantes de fase aguda que se estudiaron a principios del siglo pasado en 1930; es un marcador indicativo de inflamación. Este marcador se ha estudiado aisladamente como marcador pronóstico de severidad de enfermedad, como marcador de mejoría de procesos sépticos. Sin embargo al ser un marcador inespecífico aun no se ha establecido su papel para diferenciar procesos de respuesta inflamatoria sistémica de sepsis ⁽⁸⁾. Se propone estudiar estos marcadores en un número mayor de pacientes para tratar de definir su utilidad en la severidad de los procesos infecciosos ⁽⁹⁾.

MARCO TEORICO

PROCALCITONINA

La procalcitonina (PCT) es una molécula de 14.5 kDa; es un precursor polipéptico de la calcitonina de 116 aminoácidos ⁽¹⁰⁾; es producido por las células C de la tiroides ⁽³⁾ cuyo objetivo principal es mantener la homeostasis de calcio en el tejido esquelético.

La PCT por si sola es una molécula compuesta de tres partes: la terminal amino, la calcitonina inmadura y el péptido carboxiterminal de calcitonina (CCP-1). La calcitonina madura se produce a partir de la calcitonina inmadura por la deleción de glicina en la terminal carboxilo, posteriormente sufre amidación por la enzima mono-oxigenasa peptidil-glicina amidasa ⁽¹⁰⁾; bajas concentraciones de PCT, calcitonina madura y CCP-1 y otros pépticos relacionados se encuentran en la circulación periférica de individuos sanos.

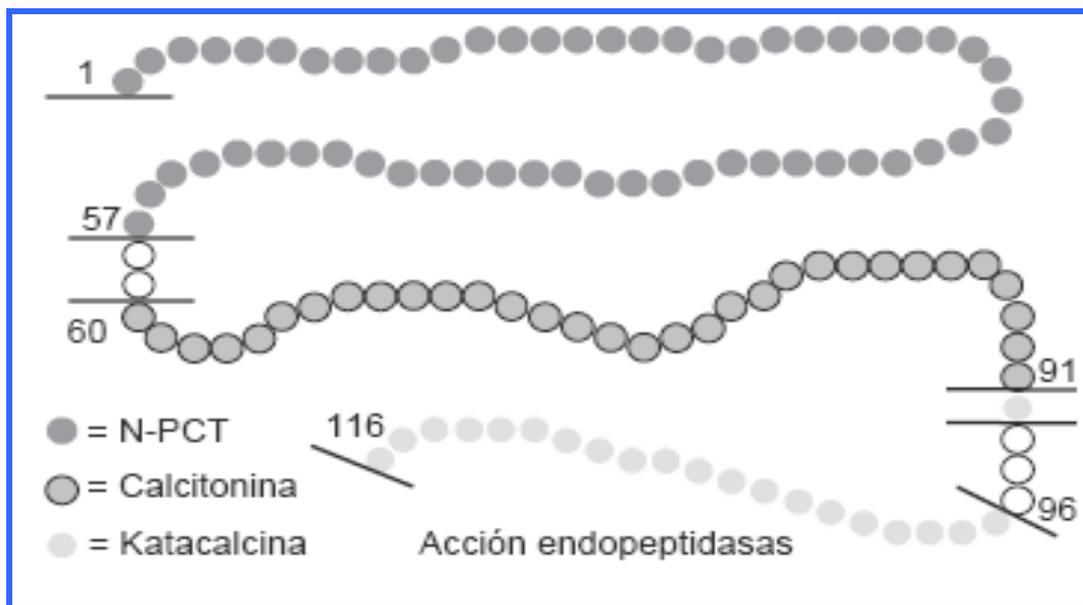


Figura 1. Descripción esquemática de la secuencia de aminoácidos de PCT. ⁽²⁾

INDUCCIÓN DE PROCALCITONINA.

En procesos infecciosos de origen bacteriano los niveles de PCT se incrementan y no así los de calcitonina.

La transcripción del GEN CALC-1 genera PCT y consecuentemente calcitonina madura; este proceso normalmente está confinado a las células C de la glándula tiroides ⁽¹⁰⁾ y en la ausencia de procesos infecciosos la traducción de este Gen es únicamente promovida en este sitio por el sistema neuroendocrino. El Gen CALC-1 en procesos infecciosos se expresa y traduce en otros órganos como hígado, riñón, páncreas, cerebro pero principalmente es en el sistema mononuclear y en las células adiposas donde tiene mayor expresión, es en estas células donde se ha identificado la mayor producción de procalcitonina (PCT) ⁽⁵⁾. Una vez iniciado el proceso infeccioso promovido por la liberación de lipo-polisacáridos de la membrana bacteriana se liberan citocinas pro-inflamatorias, principalmente interleucina-1 B (IL-B) y Factor de necrosis Tumoral alfa (FNT-A); estos hechos permiten la expresión inicialmente en los monocitos del GEN CALC-1 con la consiguiente transcripción del ARNm-CT y producción de PCT ^(3,11). Una vez iniciada la traducción los niveles de PCT son detectados en los monocitos a las 4 horas con pico a las 6 horas, pero disminuye su producción alrededor de 18 horas después. No así en las en el tejido adiposo; en este tejido la PCT comienza a ser detectable 10 horas posteriores al inicio de la activación, y permanece constante durante más de 48 horas. Se menciona que la PCT que es producida por el sistema monocítico tiene como principal función la de vasodilatación local ⁽³⁾.

Los niveles de PCT se han documentado aun en pacientes con disminución de la cuenta de leucocitos (quimioterapia) lo que indica que la principal producción de esta hormona es en otros tejidos (adiposo, hígado, riñón, músculo) ⁽¹¹⁾. Durante infecciones graves se produce PCT en otros tejidos distintos de la tiroides. En sujetos con tiroidectomía previa e infección grave se encuentran niveles elevados de esta prohormona ⁽¹²⁾. Los niveles sistémicos de PCT normalmente son indetectables o menores a 0.1 ng/mL.

En casos con infecciones graves, los niveles de PCT pueden incrementarse por arriba de 100 ng/ml. Pese a esta elevación, los niveles de calcitonina en sangre o su actividad no se modifican. La PCT tiene una vida media en suero de 25 a 30 horas, en contraste con la vida media corta de la calcitonina de tan sólo 10 minutos ⁽¹³⁾.

No se conocen con claridad los efectos sistémicos de la PCT, pero se le reconoce como parte de la respuesta inflamatoria sistémica y su relación con las citocinas inflamatorias aumentando su producción y liberación como respuesta a endotoxinas ⁽¹⁴⁾. A diferencia de éstas, en las infecciones virales graves o cuando ocurre inflamación sistémica grave sin infección, no ocurre aumento de la PCT o si aumenta es en forma modesta sin relación con la magnitud de la respuesta general del organismo ⁽¹⁵⁾. Los niveles de PCT no son detectables o son menores de 0.1 ng/ml en ausencia de infección grave y los niveles suelen ser mayores, usualmente de 6 a 53 ng/ml con infecciones graves ⁽¹⁵⁾. Aquéllos con infecciones localizadas o con mínimas manifestaciones sistémicas tienen niveles en sangre de 0.3 a 1.5 ng/ml ⁽¹³⁾. La PCT es un marcador de infección grave, usualmente generalizada y valores mayores a 10 ng/dl se consideran de mal pronóstico y alta mortalidad. Los pacientes que tienen carcinomas tiroideos de células C pueden tener niveles altos en ausencia de Infecciones ⁽¹⁶⁾. Existe una relación directa de los niveles de PCT con la gravedad de la infección, incluso con el seguimiento de pacientes graves, aquellos que sobrevivieron al evento, tuvieron niveles menores de los que murieron ⁽¹⁵⁾.

INTERPRETACION DE LOS NIVELES DE PROCALCITONINA PARA INFECCION BACTERIANA.

| VALORES DE REFERENCIA | PROBABILIDAD DE INF. BACTERIANA |
|------------------------------|--|
| MENOR A 0.5 ng/ml | Poco probable. |
| 0.5 a 2 ng/ml | Probable. |
| Mayor a 2 ng/ml | Alta probabilidad. |

PROTEINA C REACTIVA

La determinación directa de proteínas y/o citoquinas pro-inflamatorias séricas se ha empleado para realizar el diagnóstico y pronóstico de diversas enfermedades críticas; de estas la proteína C reactiva es la más utilizada y la más accesible.

La PCR fue descubierta en 1930 por William Tillet y Thomas Francis en el Instituto Rockefeller, y debe su nombre a la capacidad para precipitar el polisacárido C del *estreptococo pneumoniae*. Esta proteína pertenece a la

familia de las pentatraxinas, posee cinco subunidades idénticas codificadas por un solo gen ubicado en el cromosoma 1, estas unidades se asocian para formar una unidad pentamérica estable, con un peso molecular de aproximadamente 118 KD.

Forma parte de la inmunidad innata y la síntesis es inducida como una respuesta al daño tisular ⁽¹⁷⁾. La proteína C reactiva se eleva más rápidamente en respuesta a los estímulos inflamatorios y sus niveles disminuyen velozmente con el cese de los mismos. No presenta diferencia por género ni sus valores se ven afectados por otras condiciones como anemia, policitemia o morfología eritrocitaria ⁽¹⁸⁾.

Es sintetizada en los hepatocitos y las células del endotelio vascular ⁽⁹⁾ y su expresión esta regulada por citocinas, particularmente por la interleucina 6 (IL-6), en menor grado por Interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) ⁽¹⁹⁾. Aunque la PCR se produce como monómero, la molécula funcional está compuesta por cinco subunidades polipeptídicas de 23 kDa idénticas asociadas de manera no covalente en una configuración anular con simetría cíclica de 206 aminoácidos. (Figura 2)

El mecanismo de acción de la PCR es activar la cascada del complemento, activando el complejo de ataque a la membrana con el fin de incrementar la respuesta inmunitaria y limitar el proceso infeccioso.

La PCR se une con gran afinidad a una amplia variedad de ligandos tanto autógenos (Lipoproteínas plasmáticas, residuos de fosfatidilcolina, histonas, cromatina, etc), como extrínsecos (glucanos, fosfolípidos, capsulas de hongos y parásitos). Cuando la PCR se une a estos ligandos macromoleculares es reconocida por C1q y activa la vía clásica del complemento. A su vez provee sitios de unión para el factor H, regulando la amplificación de la vía alterna y las convertasas de C5.

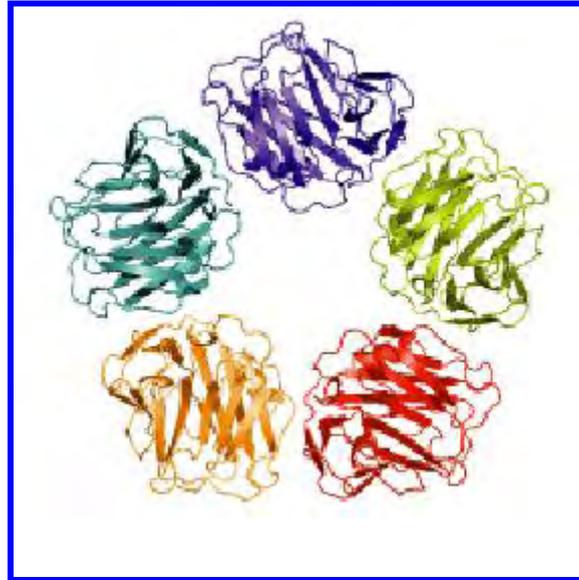


Figura 2: molécula tridimensional de la PCR ⁽²⁰⁾

La capacidad de la PCR para activar el complemento y opsonizar partículas parece ser importante en la respuesta de la inmunidad innata frente a los patógenos. La PCR tiene la capacidad de opsonizar células apoptóticas ⁽¹⁷⁾; pero también tiene la capacidad de desacoplar las proteínas de complejo de ataque a la membrana dependiente del complemento por lo tanto es un regulador de la cascada del complemento permitiendo así limitar la activación de respuestas de inmunidad adaptativa.

La síntesis de PCR principia a las 6 horas después de iniciado el estímulo inflamatorio y alcanza su máximo a las 24-72 hrs. La vida media es de aproximadamente 19 horas pero su concentración plasmática es constante bajo cualquier condición y no se modifica con la ingestión de alimentos ni presenta variación circadiana. ⁽¹⁷⁾

Una vez finalizado el estímulo de IL-6 la PCR regresa a valores normales al cabo de 7 días. Por lo tanto el índice de su producción es el único determinante de los niveles circulantes de la proteína reflejando de forma directa la intensidad de los procesos patológicos que estimularon su síntesis.

La concentración media de PCR en pacientes sanos es de 0.8 mg/L pero después de un estímulo esta proteína puede incrementar su valor hasta más de

10,000 veces. ⁽¹⁷⁾ Los niveles sericos aumentan con la edad probablemente como un reflejo de los procesos inflamatorios subclínicos y del aumento de los fenómenos apopticos.

En general cuando la PCR es < 10 mg/L traduce procesos inflamatorios leves. Elevaciones moderadas (10-100 mg/L) se encuentran en el infarto agudo al miocardio, pancreatitis, infecciones de mucosas (bronquitis, cistitis) y en enfermedades reumáticas. Una concentración mayor de 100 mg/L se encuentra en infecciones bacterianas agudas graves como la sepsis.

Sus elevaciones se producen en otras patologías inflamatorias principalmente en fiebre reumática, artritis reumatoide, infarto al miocardio, cáncer, en el postoperatorio, infarto pulmonar, infecciones bacterianas y virales, por lo que no se considera específica de procesos infecciosos.

El tratamiento con esteroides, estrógenos, puede alterar sus concentraciones.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: ¿el incremento en los niveles de PCT y proteína C reactiva se correlacionan con la severidad de la enfermedad en los pacientes con sepsis?

JUSTIFICACION: en nuestro medio Intrahospitalario la frecuencia de procesos infecciosos bacterianos es alta, 7 de cada 10 ingresos al área de Medicina Interna son secundarios a procesos infecciosos bacterianos. El diagnóstico específico requiere del aislamiento del microorganismo causal y en los mejores centros este proceso requiere de por lo menos 24 horas.

Los procesos infecciosos no tratados o complicados son la génesis de la sepsis. En estados tempranos la infección puede no tener manifestaciones importantes hasta que los mecanismos de defensa y de compensación son alterados. Por lo tanto un retraso en el inicio de una terapéutica antimicrobiana eficaz podría contribuir al desarrollo de la Sepsis.

En los últimos años se han propuesto marcadores con valor diagnóstico y fundamentalmente como indicadores de severidad del proceso infeccioso (la PCT y la proteína C reactiva) con el objetivo de emplear terapéuticas más energéticas en el tratamiento temprano de la sepsis cuyo impacto final deberá verse reflejado en la mejoría, sobrevida y el costo de la atención médica.

Múltiples estudios se han desarrollado con el objetivo de demostrar la implicación pronóstica de dos marcadores serológicos: PCR y PCT; en los pacientes con sepsis; sin embargo en México no hay estudios con PCT y PCR, que demuestren un valor pronóstico temprano de severidad de la infección y tener así una intervención terapéutica pronta y específica. Ya que la determinación de estos marcadores es rápido en menos de 1 hora, comparado con los cultivos microbiológicos.

Por lo que se ve la necesidad de realizar un estudio de nuestro medio en el que se demuestren marcadores serológicos tempranos en pacientes con sepsis, estos son PCR y PCT. Esto basado en estudios recientes que han evidenciado que los niveles de PCT y PCR se incrementan directamente proporcionalmente con la severidad de la infección relacionando dichos niveles con escalas pronósticas como el APACHE.

OBJETIVO:

El objetivo del estudio es correlacionar el incremento en los niveles de PCT y PCR con la gravedad de la sepsis de manera temprana.

Objetivos secundarios: correlacionar los niveles de PCT y PCR con los cultivos; demostrar que el valor se incrementa en infecciones bacterianas.

HIPOTEISIS.

El incremento de los niveles de PCT y PCR se correlaciona con la severidad de la enfermedad y con la mortalidad en los pacientes con sepsis.

HIPOTESIS NULA

El incremento de los niveles de PCT y PCR no se correlaciona con la severidad de la enfermedad ni con la mortalidad en los pacientes con sepsis.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE INVESTIGACIÓN

Estudio descriptivo, observacional, prospectivo, longitudinal.

UNIVERSO

Población y muestra: En un periodo comprendido del 1ro de abril del 2008 al 31 de junio del 2008 se incluirán pacientes mayores de 18 años en quienes presenten sepsis de origen bacteriano que se encuentren internados en el servicio de Medicina Interna o Terapia Intensiva del Hospital Central Norte de petroleos Mexicanos.

Muestra aproximada 40 pacientes.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: pacientes mayores de 18 años en quienes presenten criterios de sepsis; con foco infeccioso documentado a cualquier nivel. Que cuenten con consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: pacientes que presenten datos de sepsis de origen no bacteriano, pacientes con cáncer de tiroides, que no cuenten con consentimiento informado, pacientes menores de 18 años; Pacientes que presenten enfermedades inmunológicas como LUPUS, Artritis reumatoide, Enfermedad de Crohn o enfermedad inflamatoria intestinal. Uso de estrógenos y/o esteroides.

DEFINICION DE VARIABLES

| VARIABLE | TIPO | DEFINICION DE LA VARIABLE | DEFINICION OPERACIONAL | ESCALA DE MEDICION |
|---------------|--|---|--|--------------------|
| SEPSIS | Dependiente, Cualitativa nominal | respuesta sistémica a la infección con la evidencia definitiva de infección | De acuerdo a los criterios definidos por la American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine | Nominal |

| | | | | |
|-------------------------|--------------------------------------|--|--|----------|
| MORTALIDAD | Dependiente cualitativa, dicotomica | Cese irreversible de las funciones de tallo cerebral, ausencia de signos vitales. | Medición de signos vitales. | Nominal |
| Procalcitonina | Independiente Cuantitativa continua, | Precursor polipeptídico de la calcitonina que se secreta por monocitos en respuesta a un proceso infeccioso. | Ensayo inmunoluminométrico, (LUMItst PCT) con el equipo DC Prostec. | Numérica |
| PROTEINA C REAC. | Independiente Cuantitativa continua, | Proteína pentámera que se secreta en respuesta a los procesos inflamatorios | Vida Método ELISA | Numérica |
| CULTIVO | Independiente, cuantitativa, | Medio físico que permite el crecimiento bacteriano. | Líquidos, sólidos, para bacterias Gram +, Gram - aerobias y anaerobias y hongos. | Numérica |
| APACHE | Independiente Cuantitativa continua | Escala de severidad de la enfermedad | Escala de mortalidad APACHE. Porcentaje | Numérica |

DEFINICIONES.

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es una respuesta inflamatoria generalizada de una variedad de injurias clínicas severas. Este síndrome es reconocido clínicamente por la presencia de 2 o más de los siguientes:

- Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$
- Frecuencia cardíaca >90 latidos/min
- Frecuencia respiratoria >20 respiraciones/min o $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
- Recuento de glóbulos blancos >12.000 células/mm³, <4000 células/mm³, o >10 % de formas inmaduras (en banda)

Sepsis: Sepsis es la respuesta sistémica a la infección. Por lo tanto, en sepsis, los signos clínicos describiendo SRIS están presentes junto con evidencia definitiva de infección.

APACHE II: (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) surge en 1981 como un sistema que permite cuantificar la gravedad de la enfermedad a través de la valoración de 34 variables fisiológicas, que expresan la intensidad de la enfermedad y, por tanto, el estado clínico del paciente.

El índice se obtiene mediante la valoración de los pacientes en tres etapas:

1. se mide el grado de afectación fisiológica a través de un índice que se obtiene por la suma de los 33 parámetros clínicos-biológicos que representan el grado de afectación fisiológica del organismo. Cada parámetro se valora mediante una escala que puntúa de 0 a 4, según el grado de desviación de la normalidad.

2. se lleva a cabo una valoración de la situación de salud previa al ingreso del enfermo, con respecto a la presencia o no de enfermedades crónicas, mediante una escala donde se recogen los siguientes aspectos: buena salud, limitaciones discretas o moderadas, limitaciones serias, limitación total de la actividad.

3. La tercera etapa corresponde a la clasificación del diagnóstico principal en uno de los siete sistemas orgánicos principales. (Ver anexos)

Interpretación del puntaje. (Mortalidad intrahospitalaria)

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

DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS

A todos los pacientes que ingresen al piso de Medicina Interna y que cuenten con criterios de respuesta inflamatoria sistémica más foco infeccioso evidente (sepsis) se les solicitara inmediatamente hemocultivo (previo al inicio de

antibioticoterapia) y una muestra que será definida como la muestra principal para determinación de PCT y PCR.

La muestra del hemocultivo se tomara previa asepsia y antisepsia del catéter central o vena periférica y se enviaran al laboratorio por el personal de enfermería. Las muestras serán sembradas en AGAR para bacterias gram positivas, gram negativas, aerobias y anaerobias y hongos. A los cultivos positivos se les determinara con un valor de 2 para fines estadísticos y al cultivo negativo con 1. Con la misma punción se tomaran la muestras de sangre para la medición de PCT y proteína C reactiva obteniendo una cantidad de 2 ml la cual será enviada al laboratorio del Hospital Central norte donde se Centrifuga y se congela a -20 grados centígrados; Serán trasportadas en hieleras especiales los días Martes y Jueves de cada semana al laboratorio del Hospital Durango donde se descongelara y se obtendrá el plasma para realizar la determinación de PCT y PCR.

La medición de los valores de PCT se realizará mediante ensayo inmunoluminométrico, (LUMItst PCT) con el equipo DC P Prostedec.

El límite de detección es de 0.08 ng/dl. Las concentraciones normales de PCT por este método es de 0.5 ng/ml.

La proteína C reactiva se determinara por el equipo PCR Vida mediante el método de ELISA.

A todos los pacientes se les determinara APACHE II estableciendo este parámetro como el Gold estándar para la severidad de la enfermedad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizara estadística descriptiva: medias y desviación estándar para variables numéricas y porcentajes para variables nominales.

Se tomaron como principales variables a relacionar el índice de severidad de la enfermedad (APACHE) y la mortalidad contra PCT y PCR. La mortalidad fue definida como 1 si vive y como 2 si muere para fines del estudio. Los valores fueron comparados entre si por separado obteniendo el peso estadístico específico.

Los niveles de PCT y PCR se obtuvieron al ingreso del paciente y que reunió los criterios de Sepsis. Al mismo tiempo realiza la determinación de APACHE.

Se realizaran las tendencias medias correspondientes a la edad y sexo.

Se correlacionara y analizara cuantos cultivos fueron positivos para el proceso y definición sepsis correlacionándolos con los valores de PCT y PCR de acuerdo al índice que indique probabilidad de infección bacteriana. Los resultados se graficaran en el programa de Excel de Microsoft. Se analizara la frecuencia del germen con respecto a la positividad del cultivo.

Se correlacionaran los niveles de PCT por separado con la edad, APACHE, PCR y con la mortalidad mediante la aplicación de la correlación r de Pearson.

Se correlacionaran los niveles de Proteína C reactiva con edad, APACHE, PCT y la mortalidad mediante la aplicación de la correlación r de Pearson.

Se correlacionara la morbilidad con el índice de gravedad de la enfermedad APACHE II mediante la aplicación de la r de Pearson.

Se obtendrá el riesgo relativo para PCT con Mortalidad y cultivos. Al igual que se realizara riesgo relativo para PCR con mortalidad y cultivos.

Todo el análisis estadístico se efectuara en el programa computacional SPSS V.10

ASPECTOS ETICOS

- Consentimiento informado por escrito.
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
- Declaración de Helsinki-Tokio.
- Código de Nuremberg.
- Informe Belmont

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, investigación con riesgo mínimo, se anexa hoja de consentimiento informado. (Ver anexos)

RECURSOS FINANCIAMIENTOS Y FACTIBILIDAD

El presente estudio se llevara acabo mediante recurso del Hospital Durango del Distrito federal que apoyara con la determinación de PCT y proteína C reactiva de alta sensibilidad. Dichas mediciones serán realizadas por el Dr. Octavio Novoa Farias los días martes y jueves de cada semana.

Las muestras se tomaran por personal calificado con escolaridad enfermería o químico fármaco biólogo del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos bajo supervisión del Dr. José Germán Carrasco Tobón.

Se contara con el apoyo del personal de enfermería del Hospital Central Norte de Petroleos Mexicanos; personal de Banco de sangre quien procederá a realizar el procesamiento de la muestra para obtención del suero el cual se almacenara en los refrigeradores especiales. Se contara con el apoyo del personal medico del Hospital Central Norte quien nos informara y asesorara para la realización de este protocolo. La Jefatura de enseñanza e investigación quien evaluara los resultados parciales y finales.

El personal QUIMICO FARMACOBIOLOGO del Hospital Durango; lugar donde se procesaran las muestras gratuitamente.

Material Utilizado; tubos para sangre con Gel proporcionados por el Hospital Central Norte de Petroleos Mexicanos.; medios de cultivos especiales que serán proporcionados por el personal Químico del Hospital Central Norte. Reactivos para la determinación de PCT y proteína C reactiva y equipos de medición proporcionados por el Hospital Durango.

CRONOGRAMA

AÑO 2008

| ACTIVIDADES | MARZO | ABRIL | MAYO | JUNIO | JULIO |
|--------------------------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
| RECOLECCION DE MUESTRAS | | | | | |
| MEDICION DE MUESTRAS | | | | | |
| ANALISIS DE | | | | | |

| | | | | | |
|--------------------------|--|--|--|--|--|
| DATOS | | | | | |
| INFORME FINAL | | | | | |

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

La hoja de captura de datos contendrá los rubros a investigar. (Hoja de Anexos)

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra total de 39 pacientes de los cuales 17 fueron masculinos y 22 femeninos. Ningún paciente fue excluido.

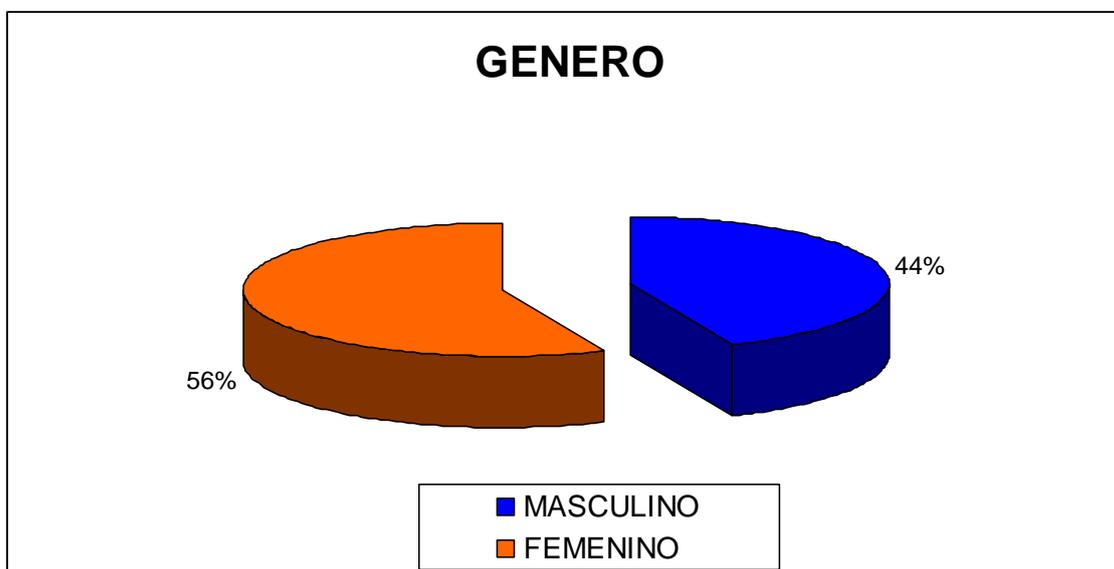


Figura 3. Porcentaje de pacientes en relación a sexo.

La edad promedio de los pacientes fue de 64 años edad con una desviación estándar de 18. La edad mínima de 19 años y una máxima de 94.

CARACTERISTICAS PRINCIPALES DEL GRUPO.

| MUESTRA | PCT | PCR | APACHE | MORTALIDAD | CULTIVO |
|---------|-------|------|------------|------------|---------|
| 1 | 0.05 | 36.5 | 12 (14.6) | 1 | 1 |
| 2 | 24.67 | 204 | 16 (33.3) | 1 | 2 |
| 3 | 96.35 | 93.3 | 21 (55.2%) | 2 | 2 |
| 4 | 24.16 | 289 | 21 (57%) | 2 | 2 |
| 5 | 2.61 | 68 | 19 (31.9%) | 1 | 2 |
| 6 | 0.45 | 147 | 17 (12.7) | 1 | 1 |
| 7 | 0.78 | 86.7 | 7 (7.6%) | 1 | 1 |
| 8 | 0.58 | 150 | 6 (5.2 %) | 2 | 1 |
| 9 | 2.46 | 115 | 6 (15.3) | 2 | 2 |
| 10 | 3.65 | 243 | 21 (38.9) | 2 | 2 |
| 11 | 34.21 | 193 | 8 (8.7%) | 2 | 2 |
| 12 | 7.68 | 329 | 13 (16.5) | 1 | 2 |
| 13 | 0.68 | 193 | 25 (53.3%) | 1 | 1 |
| 14 | 2.61 | 175 | 20 (35.5) | 2 | 2 |
| 15 | 0.61 | 63.5 | 19 (32.2) | 2 | 1 |
| 16 | 0.05 | 36.3 | 18 (29.1) | 1 | 1 |
| 17 | 24.85 | 157 | 9 (4.3 %) | 1 | 2 |

| MUESTRA | PCT D1 | PCR D1 | APACHE | MORTALIDAD | CULTIVO |
|---------|--------|--------|-----------|------------|---------|
| 18 | 0.48 | 180 | 5 (5.8) | 1 | 1 |
| 19 | 0.05 | 22.5 | 5 (5.8) | 1 | 2 |
| 20 | 0.05 | 34.4 | 10 (11.3) | 1 | 1 |
| 21 | 0.07 | 135 | 10 (11.3) | 1 | 1 |
| 22 | 5.02 | 196 | 18 (29.1) | 1 | 2 |
| 23 | 23.42 | 102 | 16 (23.5) | 1 | 2 |
| 24 | 0.05 | 34.5 | 19 (32.2) | 1 | 1 |
| 25 | 0.71 | 82.1 | 21(38.9) | 1 | 1 |
| 26 | 10.13 | 232 | 5 (10.1) | 1 | 2 |
| 27 | 0.05 | 79.5 | 15 (18.6) | 1 | 1 |
| 28 | 0.93 | 207 | 28 (63.8) | 1 | 2 |
| 29 | 0.22 | 3.3 | 17 (26.2) | 1 | 1 |
| 30 | 0.05 | 79.5 | 0 (0) | 1 | 1 |
| 31 | 1.68 | 222 | 15 (20.9) | 1 | 2 |
| 32 | 41.97 | 149 | 14 (18.6) | 1 | 2 |
| 33 | 19.33 | 97.6 | 11 (12.9) | 1 | 2 |
| 34 | 0.32 | 27.3 | 23 (46) | 1 | 1 |
| 35 | 0.15 | 19.4 | 21 (38.9) | 1 | 1 |
| 36 | 0.36 | 215 | 15 (21.6) | 2 | 2 |
| 37 | 0.15 | 25.1 | 13 (16.5) | 1 | 1 |
| 38 | 0.07 | 125 | 2 (3.8) | 1 | 1 |
| 39 | 0.57 | 162 | 16 (26.4) | 1 | 2 |

A todos los pacientes se les realizo la toma de:

PCT con una media de los niveles 8.4 (DS 18); PCR: media de 128, (DS 81); APACHE II: media de 19.3 % (DS 6); mortalidad 1.2 (DS 0.4); Para definir a la mortalidad se le denomino 1 si vive y 2 si muere. Para definir el cultivo se determino 2 si es positivo y 1 si es negativo.

Los diagnósticos que mas se documentaron fueron: Infección de vías urinarias, infección de vías respiratorias (incluidas neumonías), peritonitis, absceso hepático, encefalitis. Otras patologías fueron 2 pancreatitis y una epididimitis.

| DIAGNOSTICO | NUMERO DE PACIENTES |
|------------------|---------------------|
| IVU | 15 |
| IVRB | 10 |
| PERITONITIS | 8 |
| ABSCESO HEPATICO | 2 |
| NEUROINFECCION | 1 |
| OTROS | 3 |

Tabla 1. Patologías más frecuentes.

De los 39 pacientes 20 presentaron alguna co-morbilidad siendo la más frecuente Diabetes e hipertensión en un solo paciente (40%); DM2 30 %, HAS 25 %, cirrosis 5 %.

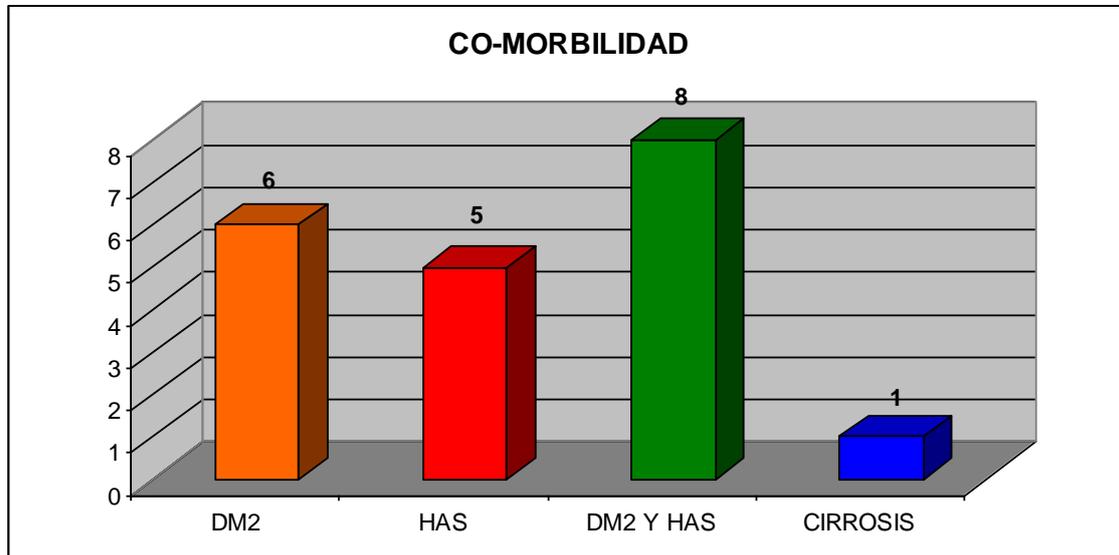


Figura 4. Co-morbilidades más frecuentes.

De los 39 pacientes 20 mostraron cultivo positivo (urocultivo y/o hemocultivo y cultivo de líquido peritoneal). En 19 pacientes los cultivos no mostraron ningún desarrollo.

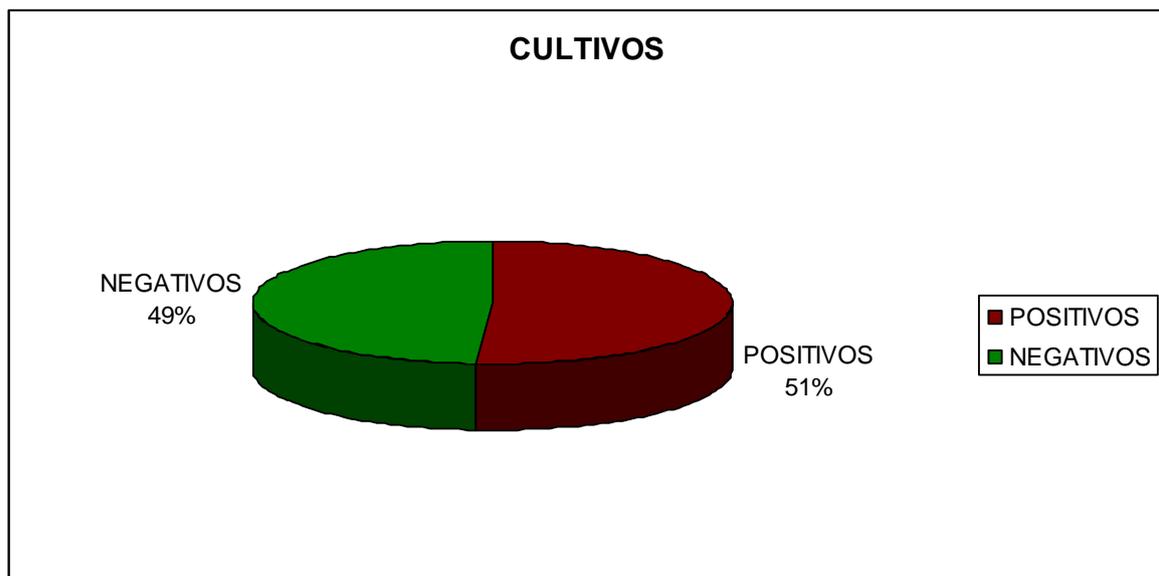


Figura 5. Porcentaje de cultivos positivos y negativos.

De los 20 cultivos positivos 14 presentaron niveles superiores a 2 ng/ml de PCT (70%); 4 entre 0.5 y 2 ng/ml (20%) y 2 niveles menores de 0.5 ng/ml (10%).

De los 19 cultivos que se reportaron sin desarrollo ningún paciente presento niveles de PCT mayores de 2 ng/dl, 5 presentaron niveles entre 0.5 y 2 ng/ml (26%) y 14 presentaron niveles menores de 0.5 ng/ml (74%). Relacionando esto con lo ya reportado en la literatura que menciona que los procesos infecciosos que cursan con niveles superiores de 2 ng/dl son secundarios en un proceso infeccioso bacteriano.

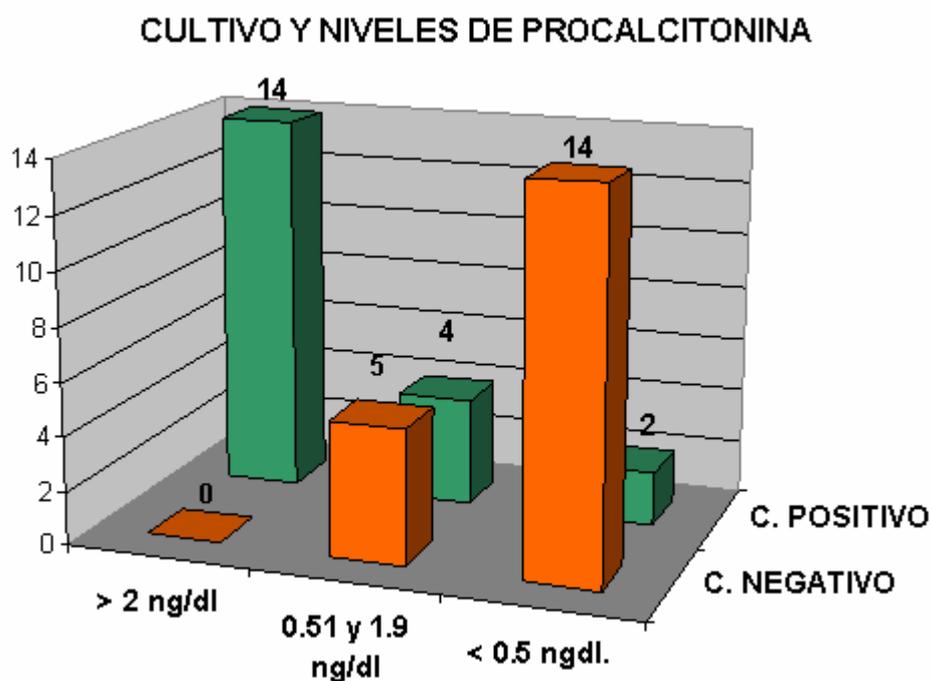


Figura 6. Relación de los niveles de PCT y cultivos positivos.

El promedio de los niveles de PCR en los pacientes que se encontró cultivo positivo fue de 173.5 con un valor mínimo de 22.5 y máximo de 329.

En los pacientes que presentaron cultivos negativos el valor medio de PCR fue de 80.9 con un mínimo de 3.3 y un máximo de 193.

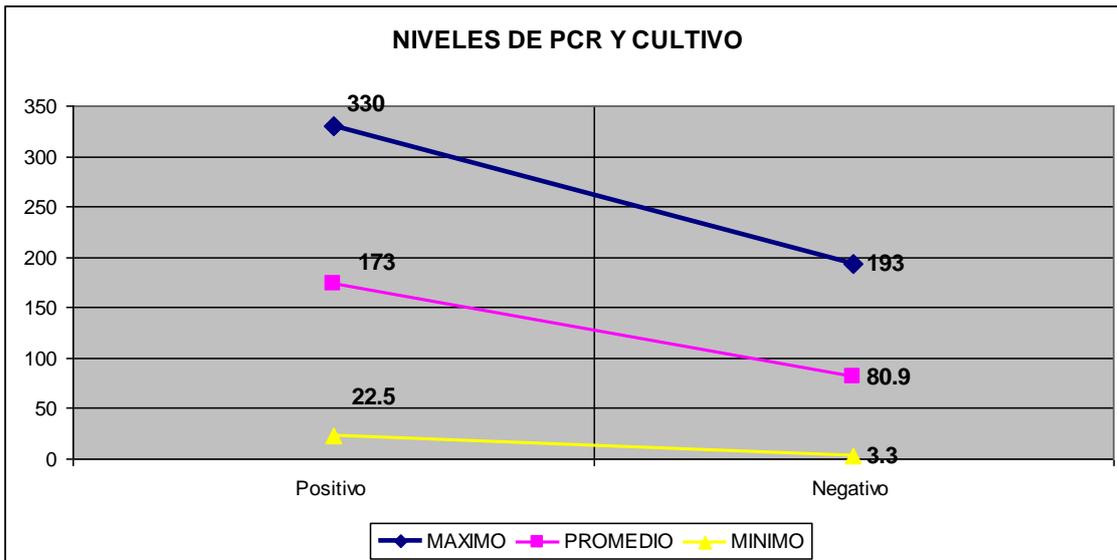


Figura 7. Niveles de PCR y cultivo.

Los gérmenes mas frecuentes fueron, *candida albicans* 3; *Estafilococo Aureus* 5, *Streptococo Epidermidis* 1, *Enterococos* 4, *Escherichia Coli* 5; otros 2.

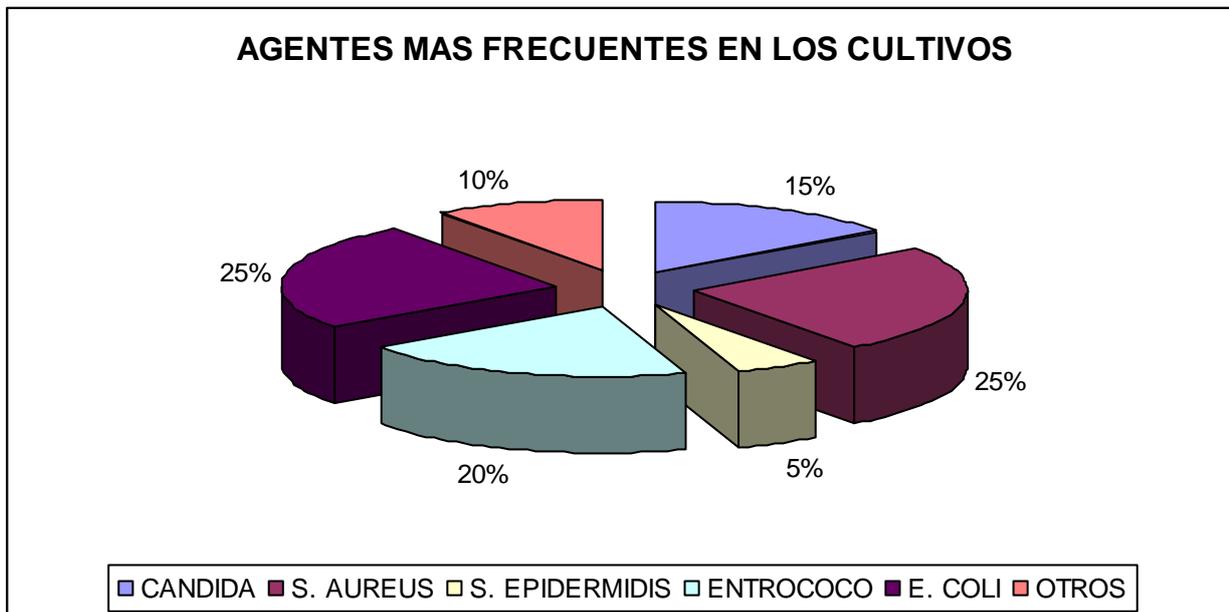


Figura 8. Agentes mas frecuentes aislados en los cultivos.

De los 39 pacientes que estudiamos 9 fallecieron (23%); de los pacientes que fallecieron 3 presentaban niveles de PCT mayores de 10 mg/dl, 3 entre 2 y 10 mg/dl y 3 menores de 2; El promedio de los calores de PCR de los pacientes

que fallecieron fue de 170 mg/dl. 6 pacientes presentaron niveles de PCR por arriba de 128 mg/dl de la media, representando el 67% de los fallecidos.

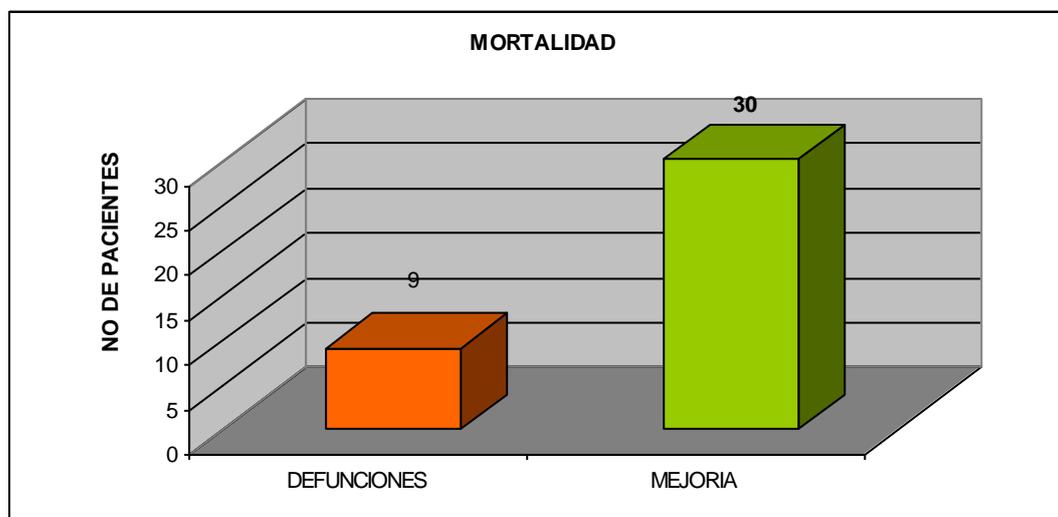


Figura 9. Mortalidad

El 33 % restante presentaron niveles inferiores a 128 mg/dl. El resto de los pacientes tuvo una evolución adecuada con tendencia a la mejoría. El promedio de estancia fue de 8.9 días.

Se correlacionaron los valores de mortalidad con el APACHE; obteniendo una r de .707 con una $p= 0.01$. (Figura 10)

La correlación de PCT con APACHE es de 0.523 con una $p= 0.001$ por lo que podemos considerarla como moderada como factor pronóstico de severidad de la enfermedad. La correlación de PCT con la mortalidad fue de 0.303 con una $p= 0.61$ por lo que el resultado no es significativo. (Figura 11).

La correlación de PCT y edad fue de 0.47 con una $p=0.037$. Considerándose como significativa.

La correlación de PCR con APACHE no se presenta al obtener un valor de 0.188 y una $p= 0.252$. La PCR al ser correlacionada con la mortalidad es de 0.288 y $p=0.76$. La correlación de PCR con la edad fue de -0.131 con una $p=0.583$.

Se correlacionaron otros valores arrojando los siguientes resultados:

La correlación de los valores de PCR con el cultivo mediante r de Pearson fue de .575 con una $p=0.000$. (Figura 12)

La correlación de los valores de PCT mediante con el cultivo r de Pearson fue de .448 con una $p=0.004$. (Figura 13). El resto de las correlaciones no fueron significativas.

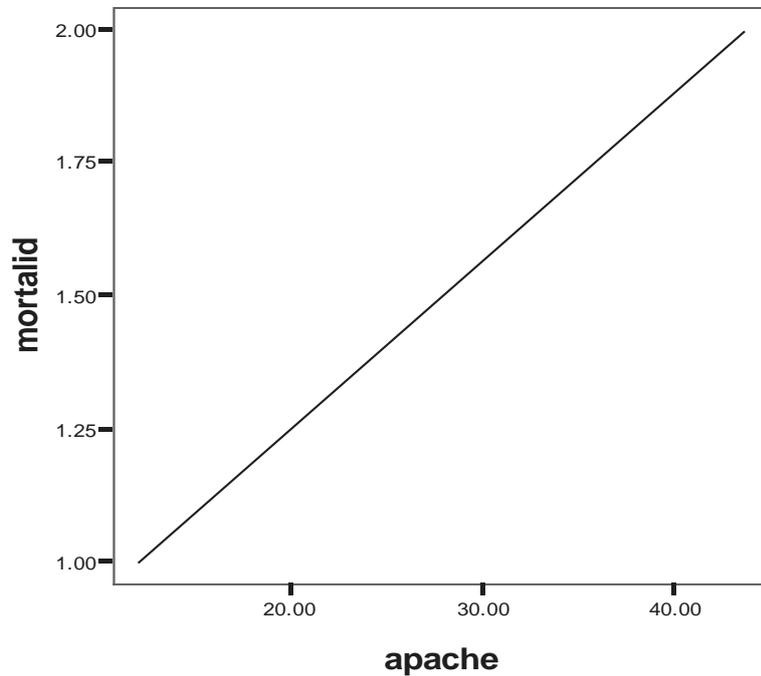


Figura 10. Representación de la relación de los valores de APACHE con la mortalidad.

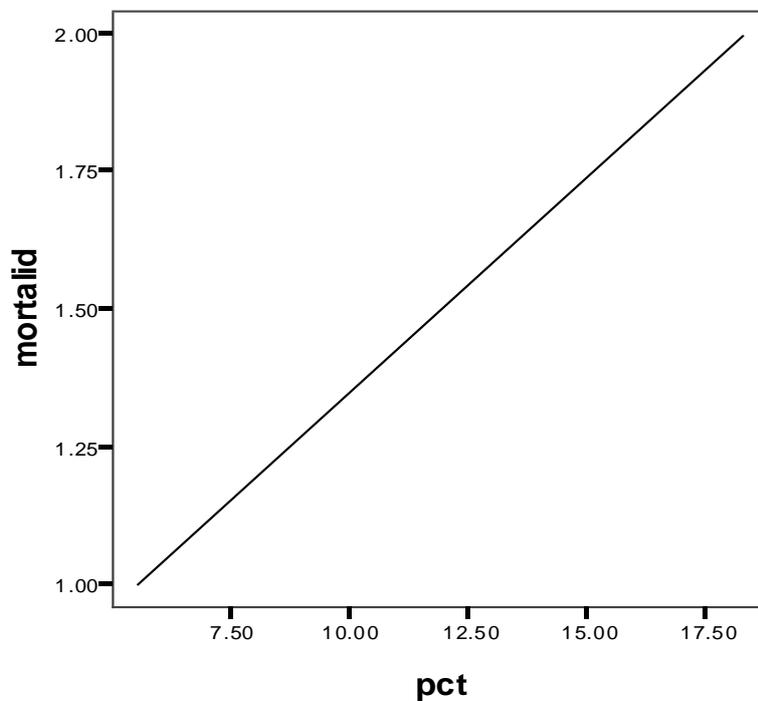


Figura 11. Representación de la relación de los niveles de PCT y la mortalidad.

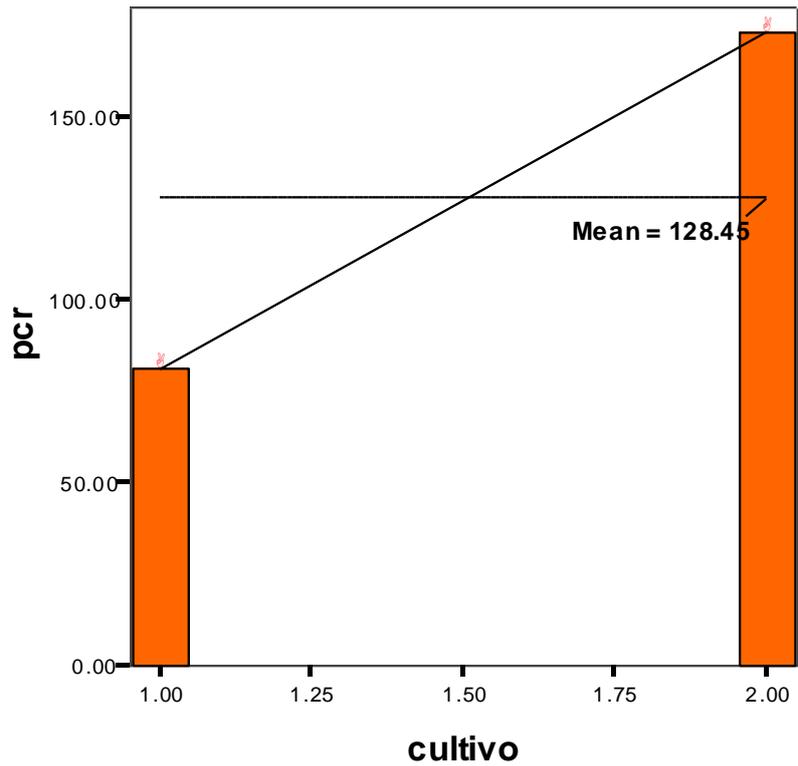


Figura 12. Representación de la correlación de los valores de PCR y los cultivos positivos y negativos. (Se muestran medias)

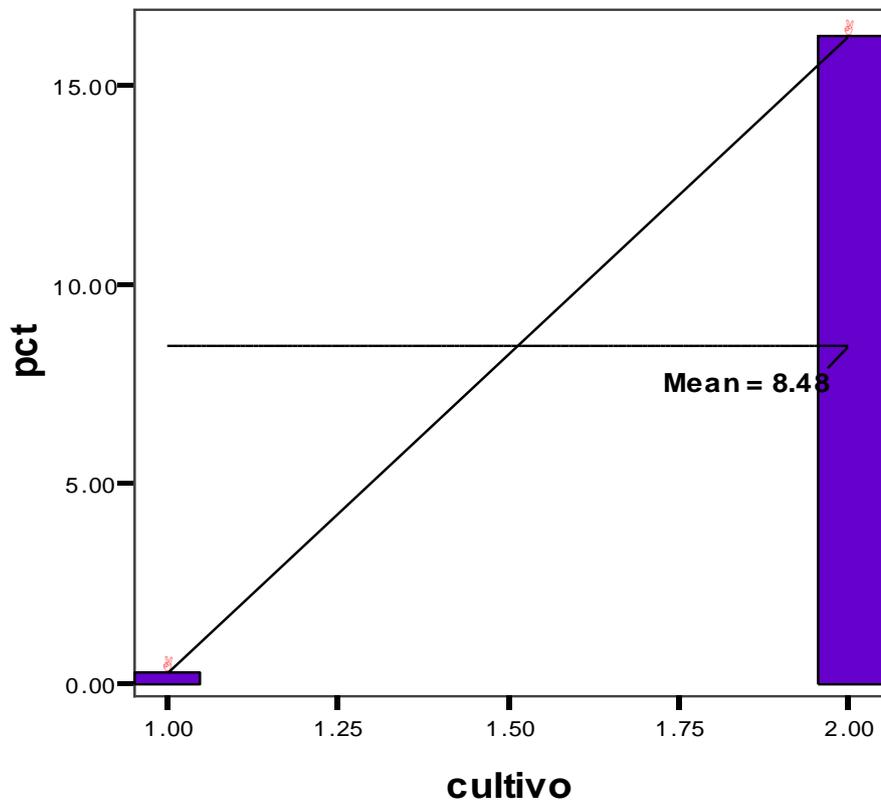


Figura 13. Representación de la correlación de los niveles de PCT con los cultivos positivos y negativos. (Se muestran medias)

El riesgo relativo de los niveles de PCT mayores de 2 ng/dl y los cultivos fue de 4. El riesgo relativo de los niveles de PCT mayores de 2 mg/dl y muerte fue de 3.3. El riesgo relativo de cultivos y niveles de PCR mayor de 128 fue de 2.4. El riesgo relativo para muerte y niveles de PCR mayor de 128 fue de 2.

DISCUSIÓN

No se excluyó a ningún paciente.

Los resultados obtenidos muestran que la PCT y la PCR son marcadores útiles para precisar si el proceso infeccioso es de origen bacteriano o no al encontrar relación de los cultivos positivos con los negativos y los valores de estas pruebas.

Se tomaron como valores cohorte para realizar el riesgo relativo de cultivos positivos y negativos de PCR en 128 mg/dl al ser esta nuestra media; El riesgo relativo fue positivo y la correlación fue significativa para PCR como marcador de proceso infeccioso bacteriano del no bacteriano con un $p=0.000$.

PCR es un parámetro útil para determinar si el paciente presenta sepsis a pesar de contar con cultivos negativos. Un estudio Portugués determinó que valores mayores de 148 mg/dl de PCR son definitivos para considerar sepsis. Y con valores menores de 24 mg/dl es negativo para dicho proceso. ^(21, 22), pero ya que el rango es muy amplio este valor podría ser inespecífico; habrá que realizar más estudios con un diseño especial para este fin.

Por otro lado y tal como se menciona en estudios publicados ⁽²³⁾ los niveles de PCT mayores de 0.5 mg/dl son útiles para determinar el origen del proceso infeccioso (bacteriano o no) ⁽²⁴⁾. Esta asociación es cerca del 100% con niveles mayores de 2 mg/dl ⁽⁹⁾. En este estudio todos los pacientes que presentaron cultivos positivos los niveles de PCT fueron mayores de 0.5 mg/dl y en la mayoría los niveles fueron mayores de 2 mg/dl.

La correlación de PCT con el cultivo fue significativa con una $p=0.004$ y el riesgo relativo fue mucho mayor que con los valores de PCR. Esto es fundamental ya que al contar con dicha determinación es factible iniciar una terapéutica pronta y eficaz antes de hacerse evidente el foco infeccioso o de contar con cultivo positivo.

Estos hallazgos se relacionan con los de otro estudio Mexicano ⁽¹⁵⁾ que reporta que la PCT presenta una sensibilidad del 67% contra una del 71.8 % de PCR y una especificidad del 61% contra una del 66.6% para la discriminación de la

infección bacteriana; la combinación de ambas pruebas incrementa la especificidad hasta el 82.2%; concluyendo que la PCT sola puede no ser un mejor marcador de infección bacteriana pero combinado con PCR la utilidad es mucho mayor.

Sin embargo este estudio concuerda con la literatura internacional al mostrar que la PCT es un marcador útil en el diagnóstico de proceso séptico al demostrar una sensibilidad del 78 % y una especificidad del 94% ^(25, 26, 27) comparando incluso estos valores con PCR.

Estos estudios poseen una metodología más precisa para los objetivos deseados y el número de muestra es mucho mayor por lo que el significado estadístico es mejor; fundamentado en esto los valores encontrados para PCR deberán ser tomados con cautela para discernir entre proceso infeccioso bacteriano del no bacteriano y sugerimos tomar como nivel de cohorte valores mayores a 128 mg/dl al ser este ya un parámetro de severidad de enfermedad que coincide con lo ya reportado en un estudio Australiano ⁽²⁸⁾.

Se Trato de correlacionar los valores de PCT con la mortalidad, el resultado de dicha correlación mediante r de Pearson fue de .303 y $p=0.061$ por lo que no se significativa; sin embargo al correlacionar los niveles de PCT con el APACHE la correlación es moderada y significativa con una $p= 0.001$ y un riesgo relativo de con la mortalidad de 3.3, esto indica que a mayor índice de APACHE mas altos son los niveles de PCT. En la literatura se reporta que estos valores se correlacionan con la gravedad de la enfermedad determinada por APACHE ⁽²³⁾ y de esta manera es posible predecir un pronóstico, incluso han demostrado que niveles muy altos de PCT están en relación con el choque séptico y la muerte considerando mal pronóstico por arriba de 10 ng/dl ⁽²⁹⁾.

En nuestro estudio la mortalidad fue baja y se encontraron niveles de PCT altos (por arriba de 10 mg/dl) por lo que consideramos que la terapia iniciada precozmente se relaciono con la mejoría y un mejor pronóstico. Estos hallazgos no fueron objeto de nuestro estudio sin embargo deberán de realizarse estudios posteriores para demostrar que la terapia precoz con niveles de PCT y PCR es útil para reducir la mortalidad.

Un estudio de Dinamarca demostró que pacientes con proceso séptico presentan menor riesgo de mortalidad con niveles de PCT por debajo de 1 mg/dl, e incrementos en los valores de más de 1 mg/dl al día en relación a la basal se asocian con incremento en la mortalidad ⁽³⁰⁾.

La correlación de los niveles de PCT con los de PCR no fue estadísticamente significativa. El riesgo relativo de mortalidad con PCR fue significativo con niveles mayores de 128 mg/dl. Este valor fue la media de la determinación de todos los pacientes. Al comparar estos valores con la literatura actual es posible afirmar que los pacientes con niveles de PCR superiores a 128 mg/dl tienen mayor riesgo de muerte. En un estudio australiano se obtuvo un nivel de cohorte para los valores de PCR mencionando un riesgo de muerte del 7 % cuando los niveles son superiores a 150 mg/dl y hasta del 21% cuando los niveles son superiores a 300 mg/dl, con un media en dicho estudio de 90 mg/dl y una mortalidad del 4.3 % para este valor ⁽²⁸⁾.

Con respecto a la utilidad de la PCR como marcador pronóstico la mayoría de los estudios no han podido demostrar una correlación entre la concentración de PCR al ingreso con la supervivencia de los enfermos ^(31, 32). Sin embargo, Vincent et al ⁽³³⁾ confirmaron la relación entre las concentraciones de PCR, severidad de disfunción orgánica múltiple y mortalidad. En nuestro estudio estos valores se evidenciaron con niveles por arriba de 128 mg/dl y contar con un riesgo relativo de 2 para la muerte.

CONCLUSIONES.

Un diagnóstico de sepsis antes de los resultados de los cultivos y de los procedimientos invasivos es factible y podría ayudar a iniciar una terapia adecuada en estados sépticos. Esto es fundamental en las poblaciones de mayor riesgo como los diabéticos o inmunodeprimidos cuya respuesta al proceso infeccioso es más lenta.

La PCT ha demostrado ser un marcador útil para diferenciar procesos sépticos de origen bacteriano de los que no al contar con la mayoría de los cultivos positivos con niveles superiores a 2 ng/dl.

La PCR demostró ser útil para este fin sin embargo dado lo inespecífico que es este marcador para procesos infecciosos su utilidad se limita ya que cualquier patología con inflamación sistémica de origen no bacteriano podría incrementar los valores. A pesar de lo anterior los estudios publicados y el nuestro coinciden en que valores mayores de PCR (por arriba de 128) pueden indicar proceso infeccioso bacteriano y aun más sepsis.

Los niveles de PCT se correlacionaron con el APACHE II por lo que concluimos que la elevación de este marcador se correlaciona con la severidad de la enfermedad y es un marcador temprano de sepsis.

La determinación de PCR a pesar de que no se correlaciono con el APACHE puede ser indicativa de la gravedad de la enfermedad al encontrar en nuestro estudio un riesgo relativo alto.

En este estudio un paciente presento un nivel inicial de de PCT mayores de 43 ng/dl y sobrevivió por lo que la terapéutica antibiótica mejoro su pronóstico a pesar de dicho nivel siendo necesario realizar estudios posteriores para demostrar este hallazgo.

En nuestra experiencia un marcador de infección, evolución y pronóstico debe ser económicamente accesible y de determinación rápida con el objetivo de iniciar una terapéutica eficaz y oportuna reduciendo así la mortalidad y mejorando el pronóstico de los pacientes con sepsis.

Los valores de PCT asociados a los de PCR en conjunto nos podrán ayudar a determinar si el proceso infeccioso es de origen bacteriano o no, si el paciente cursa con un proceso séptico y para determinar la severidad de la enfermedad.

La determinación de biomarcadores (PCR y PCT) podría ser la mejor herramienta para definir actividad de Sepsis y pronóstico que los parámetros actualmente utilizados.

Finalmente consideramos que es necesario realizar estudios con una muestra mayor de pacientes ya que las correlaciones están en función del tamaño de la muestra y posiblemente un mayor número de pacientes podrían darnos una mejor correlación con mayor peso estadístico.

BIBLIOGRAFIA

1. Reynoso S. Sepsis Severa: mortalidad y evidencia. Publicación digital 1ra cátedra de clínica médica y terapéutica Universidad Nacional de Rosario Argentina.
2. Morales Muñoz G, Ruiz Álvarez M, Aguirre Sanchez J. Procalcitonina en el diagnóstico temprano de sepsis de origen Bacteriano. *Rev Asoc Mex Crit y Ter Int* 2006;20(2):57-64
3. Clec'h, C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse J, Cupa M, Hoang P, Cohen Y. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:1166-1169
4. Jones A, Flechti J, Brown M. Procalcitonin Test in the Diagnosis of Bacteremia: a Meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2007;50:34-41
5. Simon L, Gauvin F, Amre D, Sanint-Louis P, Lacroix J. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection : A systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Disease CID* 2004, 39:206-217.
6. Clec'h, C, Fosse J, Karoubi P, Vincent F, Chouahi I, Hamza L, Cupa M, Cohen Y. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:102-107
7. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret G. 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; 34:7
8. Rey C, Los Arcos M, Concha A, Medina A, Prieto S, Martinez P, Pioto B. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med* 2007; 33: 477-484.
9. Pioto M. Proteína C reactiva como factor pronóstico de mortalidad en Terapia Intensiva. Tesis de grado "Clínica Médica" Facultad de Ciencias Médicas Universidad Nacional de Rosario; Granadero Baigorria Argentina.
10. Amescua L; Springall R. Bojalil R. Proteína C reactiva aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda. *Arch Cardiol Mex* 2007; 77: 58-66
11. Linscheid P, Seboek D, Schaer D, Zulewski H. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med* 2004; 32:1715-1721
12. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605-1608
13. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-518
14. Brunkhorst FM. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 888-889.
15. Remolina-Schlig M; Procalcitonina marcador de inflamación sistémica. *Medica Sur* Vol. 12, núm. 4, Octubre-Diciembre 2005
16. Bertagna XY, Nicholson WE, Pettengill OS, Sorensen GD, Mount ChD, Orth DN. Ectopic production of high molecular weight calcitonin and

- corticotropin by human small cell carcinoma cells in tissue culture: evidence for separate precursors. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 1390-1393
17. Amescua L; Springall R. Bojalil R. Proteína C reactiva aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda. *Arch Cardiol Mex* 2007; 77: 58-66
 18. Clyne B, Olshaker JS. The C - reactive protein. *J Emerg Med* 1999 Nov-Dec; 17 (6): 1019-1025.
 19. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999 Feb 11; 340 (6): 448-54
 20. Thompson, D. *et al.* (1999) Structure C- reactive protein. 7:169
 21. Póvoa P, Almeida E, Moreira P, Fernandes A, Mealha R, Aragao A, Sabino H. C-reactive protein as na indicator of sepsis. *Intensive Care Méd* 1998; 24: 1052-1056.
 22. Pova P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive care Med* 2002; 28: 235-243.
 23. Reinhard K, Meisner M. Marker for Sepsis Diagnosis: What is useful?. *Crit Care Clin* 22 (2006) 503-519
 24. Brunkhorst F, Wegscheider K, Forycki Z, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26: s148-s152
 25. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999 Nov;81(5):417-21
 26. Claeys R, Vinken S, Spapen H et al. Plasma procalcitonin and Creactive protein in acute septic shock: Clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002; 30: 757-762.
 27. *Bamonde Rodríguez L, et al. La procalcitonina como marcador de infección Revista Pediatría de Atención Primaria* 2002; IV:16 619-630.
 28. Ho K, Lee K, Dobb G, Webb S. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2008; 34: 481-487.
 29. Brunkhorst F, Al-Nawas B, Krummenauer F, Forycki Z, Shah P. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:93-100
 30. Ulrik Jensen J, Heslet L, Hartving Jensen T, Espersen K, steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006; 34: 2596-2602.
 31. Sellar-Pérez G, Herrera-Gutiérrez ME, Lebrón-Gallardo M, et al. Valor de la determinación de la proteína C reactiva como marcador pronóstico y de infección en pacientes críticos. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125:761-5.
 32. Pettilä V, Pentti J, Pettilä M, et al. Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30: 271-5.
 33. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-relateds Organ Failure Assess-ment) 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; 22:707-10.

ANEXO 1
Tabla de captura de datos APACHE II.

| Variables fisiológicas | Rango elevado | | | | | | Rango Bajo | | | | | |
|--|---------------|----------|---------|------------|-----------|----------|------------|-----------|---------|--|--|--|
| | +4 | +3 | +2 | +1 | 0 | +1 | +2 | +3 | +4 | | | |
| Temperatura rectal (Axial +0.5°C) | ≥ 41° | 39-40,9° | | 38,5-38,9° | 36-38,4° | 34-35,9° | 32-33,9° | 30-31,9° | ≤ 29,9° | | | |
| Presión arterial media (mmHg) | ≥ 160 | 130-159 | 110-129 | | 70-109 | | 50-69 | | ≤ 49 | | | |
| Frecuencia cardíaca (respuesta ventricular) | ≥ 180 | 140-179 | 110-139 | | 70-109 | | 55-69 | 40-54 | ≤ 39 | | | |
| Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado) | ≥ 50 | 35-49 | | 25-34 | 12-24 | 10-11 | 6-9 | | ≤ 5 | | | |
| Oxigenación : Elegir a o b | | | | | | | | | | | | |
| a. Si FIO2 ≥ 0,5 anotar P A-aO2 | ≥ 500 | 350-499 | 200-349 | | < 200 | | | | | | | |
| b. Si FIO2 < 0,5 anotar PaO2 | | | | | > 70 | 61-70 | 55-60 | | < 55 | | | |
| pH arterial (Preferido) | ≥ 7,7 | 7,6-7,59 | | 7,5-7,59 | 7,33-7,49 | | 7,25-7,32 | 7,15-7,24 | < 7,15 | | | |
| HCO3 sérico (venoso mEq/l) | ≥ 52 | 41-51,9 | | 32-40,9 | 22-31,9 | | 18-21,9 | 15-17,9 | < 15 | | | |
| Sodio Sérico (mEq/l) | ≥ 180 | 160-179 | 155-159 | 150-154 | 130-149 | | 120-129 | 111-119 | ≤ 110 | | | |
| Potasio Sérico (mEq/l) | ≥ 7 | 6-6,9 | | 5,5-5,9 | 3,5-5,4 | 3-3,4 | 2,5-2,9 | | < 2,5 | | | |
| Creatinina sérica (mg/dl) | ≥ 3,5 | 2-3,4 | 1,5-1,9 | | 0,6-1,4 | | < 0,6 | | | | | |
| Doble puntuación en caso de fallo renal agudo | | | | | | | | | | | | |
| Hematocrito (%) | ≥ 60 | | 50-59,9 | 46-49,9 | 30-45,9 | | 20-29,9 | | < 20 | | | |
| Leucocitos (Total/mm3 en miles) | ≥ 40 | | 20-39,9 | 15-19,9 | 3-14,9 | | 1-2,9 | | < 1 | | | |
| Escala de Glasgow | | | | | | | | | | | | |
| Puntuación=15-Glasgow actual | | | | | | | | | | | | |
| A. APS (Acute Physiology Score) Total: Suma de las 12 variables individuales | | | | | | | | | | | | |
| B. Puntuación por edad (≤44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = 5 puntos; >75 = 6 puntos) | | | | | | | | | | | | |
| C. Puntuación por enfermedad crónica (ver más abajo) | | | | | | | | | | | | |
| Puntuación APACHE II (Suma de A+B+C) | | | | | | | | | | | | |

ANEXO 1



SUBDIRECCION CORPORATIVA DE SERVICIOS MEDICOS HOSPITAL CENTRAL NORTE



HOJA DE CAPTURA DE DATOS. (PROCALCITONINA-PROTEINA C REACTIVA)

NO. DE MUESTRA:

NOMBRE DEL PACIENTE:

FICHA:

EDAD:

SEXO:

DIAGNOSTICO DE INGRESO:

DEFINICION (SRIS, SEPSIS, SEPSIS GRAVE):

COMORBILIDAD ASOCIADA:

COMPLICACIONES SECUNDARIAS A LA DEFINICION

FECHA DE INGRESO:

NIVELES DE PROCALCITONINA:

NIVELES DE PROTEINA C REACTIVA:

NIVELES DE LEUCOCITOS AL INGRESO:

APACHE AL INGRESO:

EVOLUCIÓN (buena, mala, muerte):

MOTIVO DEL EGRESO: (mejoría o muerte):

APACHE AL EGRESO:

NIVELES DE LEUCOCITOS AL EGRESO:

RESULTADOS DE CULTIVOS

HEMOCULTIVO:

UROCULTIVO:

OTROS:



**SUBDIRECCION CORPORATIVA DE SERVICIOS
MEDICOS
HOSPITAL CENTRAL NORTE**



COSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del paciente: _____ de _____ años de edad
y No° de Ficha: _____ Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____
_____ de _____ años de edad.
Con domicilio en: _____
_____ y N° de Ficha: _____

CONSIENTO

En que se me realice MEDICION EN SUERO DE PROCALCITONINA Y PROTEINA C REACTIVA

Manifiesto que de forma voluntaria deseo contribuir al protocolo de estudio titulado "PROCALCITONINA Y PROTEINA C REACTIVA COMO MARCADORES DE GRAVEDAD EN SEPSIS". Permitiendo se me realiza la toma de hemocultivo, urocultivo y 2 ml de sangre para su análisis y determinación de dichos marcadores.

TÉCNICA: Con la previa autorización y limpieza del área (sea vena periférica o catéter central), se introduce una aguja para la extracción de 22 ml de sangre

Como riesgo: Como todo procedimiento invasivo puede presentar complicaciones dentro de las que se incluye, dolor en el sitio y momento de la punción, infección, trombosis venosa.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del procedimiento.

En pleno uso de mis facultades, autorizo el tratamiento y/o procedimiento bajo los riesgos y beneficios previamente enunciados.

Me reservo expresamente el derecho a revocar mi consentimiento en cualquier momento antes de que el procedimiento objeto de este documento sea una realidad.

En México, D. F., a los _____ del mes de _____ del 2008.

DR. JOSE GERMAN CARRASCO TOBON.

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO