

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA



SECRETARIA DE SALUD DEL ESTADO DE SONORA

HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO

“DR ERNESTO RAMOS BOURS”

“DETERMINACIÓN DE PROCALCITONINA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS COMO VALOR PRONOSTICO DE SEPSIS Y SU MANEJO EMPIRICO CON ANTIBIOTICOS”

DR. JUAN PEDRO FERNANDEZ ROBLES

MEDICO RESIDENTE

CIRUGIA GENERAL

HERMOSILLO, SONORA

AGOSTO 2012



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.

DEDICATORIA

A mis Padres Juan Pedro y Diana , por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me han permitido ser una persona de bien, por los ejemplos de perseverancia y constancia que los caracterizan y que me han infundado siempre, por el valor mostrado para salir adelante pero más que nada, por su amor.

A mis maestros. Por su gran apoyo y motivación para la culminación de nuestros estudios profesionales, desarrollo integral en la formación tanto académica, técnica, quirúrgica y espiritual, fundamentales cimientos para el ejercicio de la práctica médica humanística.

AGRADECIMIENTOS

HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO “DR. ERNESTO RAMOS BOURS”
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA GENERAL

Dra. CARMEN A. ZAMUDIO REYES
JEFA DE LA DIVISIÓN. DE CAPACITACIÓN, ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN.

Dr. JUAN PABLO CONTRERAS
SUBJEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

Dr. MARCOS JOSÉ SERRATO FÉLIX
JEFE DE DIVISIÓN DE CIRUGÍA GENERAL.

Dr. ERNESTO DUARTE TAGLES
ASESOR DE TESIS.

Dr. JOAQUIN SANCHEZ GONZALEZ
JEFE DEL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL.

Dr. VICTOR JOSE TOVAR GUZMAN
ASESOR METODOLÓGICO

PENSAMIENTO

“Nacemos para vivir, por eso el capital más importante que tenemos es el tiempo, es tan corto nuestro paso por este planeta que es una pésima idea no gozar cada paso y cada instante, con el favor de una mente que no tiene límites y un corazón que puede amar mucho más de lo que suponemos.”



INDICE GENERAL

1. INTRODUCCION.....	6
2. PREFACIO.....	7
3. PROLOGO.....	8
4. RESUMEN- ABSTRACT.....	9
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
a. ANTECEDENTES.....	10
b. PREGUNTA.....	10
6. MARCO TEORICO.....	11
a. Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.....	11
b. Procalcitonina.....	11
i. Definición	
ii. Historia	
iii. Bioquímica Molecular	
iv. Síntesis	
v. Fisiología	
vi. Determinación de Niveles	
vii. Indicaciones	
viii. Utilidad	
c. Procalcitonina y Cirugía	20
7. OBJETIVOS	22
8. HIPOTESIS	23
9. JUSTIFICACION	24
10. ALCANCE	25
11. DISEÑO METODOLOGICO	26
12. RESULTADOS	28
13. ANALISIS	29
14. DISCUSION	29
15. CONCLUSIONES	30
16. RECOMENDACIONES	31
17. ANEXOS	32
18. BIBLIOGRAFIA	33



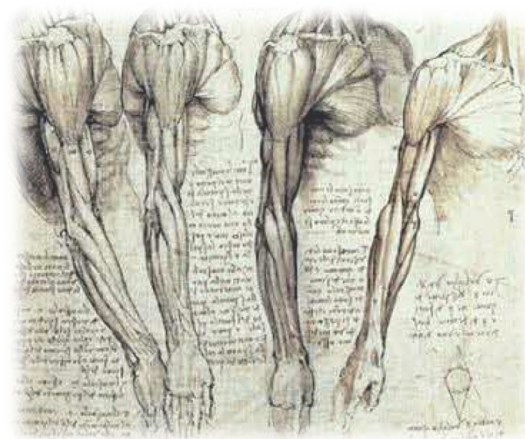
INTRODUCCION

Existen diversos parámetros de laboratorio para realizar el diagnóstico de enfermedades inflamatorias y caracterizar la respuesta inmune. Sin embargo, de las pruebas diagnósticas de rutina pocas son útiles para monitorizar a los pacientes críticamente enfermos, realizar diagnóstico diferencial entre enfermedades inflamatorias y evaluar la respuesta al tratamiento. El marcador ideal de infección debe tener las siguientes características: sensibilidad alta aún en pacientes que presentan respuesta inflamatoria mínima o ausente, especificidad que logre discriminar la infección de otros padecimientos que causan el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), elevarse en etapas tempranas, tener valor pronóstico significativo y requerir un ensayo de laboratorio técnicamente fácil para su determinación.

Al establecerse los métodos de cuantificación de procalcitonina (PCT) en 1996, se encontró un instrumento valioso para la identificación de infecciones bacterianas graves y complicaciones secundarias a inflamación sistémica como sepsis grave y choque séptico. Comparada con otros parámetros, PCT facilita el seguimiento del curso clínico de estas condiciones. A diferencia de otros reactantes de fase aguda y marcadores de inflamación, la PCT no se eleva en trastornos autoinmunes, enfermedades virales, neoplasias e infecciones bacterianas localizadas. Por lo tanto, puede ser utilizada para el diagnóstico diferencial entre trastornos bacterianos y no bacterianos. La primera descripción de la elevación de las concentraciones séricas de PCT fue realizada en 1993 por Assicot.

PREFACIO

Dentro de la elaboración de un protocolo expuesto ante un comité de bioética y enseñanza , se presentan a lo largo de su realización una serie de obstáculos y limitantes , los cuales deben ser vencidos de manera enérgica para la evidencia de el conocimiento científico y medico con planeación y resultados contundentes que atribuyan una luz a la investigación, que al inicio de una secuencia de actividades y análisis de datos obtenidos a lo largo de el seguimiento por 5 años , rendirán frutos seguros al gremio médico.



PROLOGO

Este trabajo es un compendio organizado de recopilación prospectiva con un enfoque pronóstico de información necesaria para nuestro centro hospitalario con el objetivo de conocer el comportamiento del problema planteado, dentro de el ámbito quirúrgico.

Así mismo, iniciar nuestra propia investigación hospitalaria para detectar posibles soluciones, basados en que el problema de la infección sistémica representa un reto y que representa una cadena de múltiples eslabones.

Sin duda somos los cirujanos los elementos más importantes de esta cadena, con conocimientos completos, conocemos lo que sucede en el quirófano, dominamos y controlamos la técnica quirúrgica y, en definitiva, somos responsables de los pacientes que indeterminadamente están expuestos a este complejo síndrome.

Por todo lo expuesto considero que el trabajo prospectivo y de recolección a iniciar, aporta elementos de interés académico relevantes y necesarios en todo hospital, por lo que se exhorta a continuar por este camino a los futuros investigadores que contribuyan a la elaboración fidedigna de este protocolo.

RESUMEN / ABSTRACT

“DETERMINACIÓN DE PROCALCITONINA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTERMEDIOS COMO VALOR PRONOSTICO DE SEPSIS Y SU MANEJO EMPÍRICO CON ANTIBIOTICOS”

Dr. Juan Pedro Fernández Robles

Médico Residente del 4to año de Cirugía General.

Dr. Ernesto Duarte Tagles

Médico Cirujano General y Endoscopista.

Hospital General del Estado de Sonora.

Hermosillo, Sonora, México. Agosto 2012

Estudio: Observacional, Cohorte, prospectivo , descriptivo y analítico.

Objetivo: Tomando muestras seriadas de procalcitonina en pacientes con sepsis de la unidad de terapia intermedia del Hospital General del Estado de Sonora podemos relacionarlo con los marcadores de respuesta inflamatoria sistémica para determinar en qué momento existe una correlación directa en el descenso de niveles de procalcitonina y disminución de datos de respuesta inflamatoria sistémica.

INTRODUCCION: Se introdujo dentro del lenguaje común el término Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), definido como las manifestaciones clínicas de la respuesta inflamatoria, ocasionadas por causas infecciosas y no infecciosas. El principal estímulo para la liberación de PCT dentro de la circulación sistémica en procesos infecciosos es la presencia de endotoxinas, exotoxinas y citocinas. Los niveles de PCT se incrementan a las 3-4 horas, alcanzan un pico cerca de las 6 horas y una meseta después de 24 horas.^{7,8} Este tipo de respuesta a un estímulo bacteriano hace de la PCT un potencial marcador temprano de sepsis. La determinación de PCT puede realizarse en plasma o suero. Los valores normales en sangre son menores de 0.5 ng/mL. Valores mayores de 0.5 ng/mL son considerados anormales. Entre 0.5 ng/mL y 2 ng/mL representan una elevación leve, de 2 ng/mL a 5 ng/mL se consideran moderadamente elevados y valores mayores de 5 ng/mL son considerados niveles muy altos de PCT.

METODOS Y PACIENTES: Pacientes ingresados a la UTI que se encuentren cursando con un proceso séptico y que se tomen niveles de procalcitonina dentro de las primeras 24hrs y de forma consecutiva y seriada durante 5 días. Esto en el transcurso de 5 años , recopilando información en tablas y analizándose anualmente. Así permite decidir en pacientes adultos no inmuno suprimidos, cuales están infectados, y con la base del marcador como medida de escrutinio permite plantear los estudios específicos como cultivos y guiar la prescripción de antibióticos, evidencia que junto con los trabajos de Becker identifican a la PCT como un futuro “blanco” de inmuno neutralización en los pacientes con sepsis.

RESULTADOS: Una vez obtenidos los valores para cada parámetro establecido y en cada una de sus tomas, se calcula un valor único por día de cada parámetro promediando los resultados de todos los pacientes en graficas para representar de manera esquemática la respuesta cada 24hrs de valores de procalcitonina y los de signos de respuesta inflamatoria sistémica.

CONCLUSIONES: La procalcitonina pudiera ser el parámetro ideal para marcar cambios en tratamiento antibiótico sin embargo requiere de estudios complementarios para corroborarse .Al termino de el estudio el análisis grafico demostrara la correlación entre los datos de SIRS y Procalcitonina, así como los niveles y sus fluctuaciones en los diferentes estadios de la enfermedad. Solo con un universo de pacientes significativo, se puede determinar si el antibiótico utilizado de manera empírica en los primeros días de manejo al paciente con sepsis, previo a la obtención de un cultivo con antibiograma , es el adecuado para la resolución del cuadro séptico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

ANTECEDENTES

- Los pacientes que dentro de las primeras horas no cuentan con un manejo antibiótico específico oportuno, presentan una evolución en la historia natural del proceso infeccioso de manera exponencial hacia el deterioro y la complicación; convirtiéndose en este tiempo crucial para el manejo y mejoría del pronóstico de el tratamiento de la sepsis severa.
- El inicio de manejo empírico en pacientes con sepsis que ingresan a UTI no cuenta con un marcador que determine la efectividad de el mismo, siendo el manejo temprano factor determinante para la resolución de el proceso séptico .
- El antibiograma (cultivos) toman de 5 a 10 días en arrojar resultados específicos de sensibilidad antibiótica , manteniendo este lapso de tiempo sin un manejo controlado.

PREGUNTA

- Determinando los valores seriados de Procalcitonina es posible determinar si el proceso séptico está controlado mediante antibioticoterapia establecida de manera empírica?
- Los niveles de procalcitonina se encuentran asociados con los parámetros de SRIS en pacientes post-quirúrgicos que cursan con sepsis ?

MARCO TEORICO

SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA

Se introdujo dentro del lenguaje común el término Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), definido como las manifestaciones clínicas de la respuesta inflamatoria, ocasionadas por causas infecciosas y no infecciosas (por ejemplo quemaduras, lesión por isquemia / reperfusión, trauma múltiple, pancreatitis, cirugía mayor e infección sistémica). Dos o más de las siguientes condiciones o criterios deben estar presentes para el diagnóstico de SIRS o sepsis:

1. Temperatura corporal mayor de 38°C ó menor de 36°C.
2. Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto.
3. Frecuencia respiratoria superior a 20 por minuto ó PaCO₂ menor de 32 mmHg.
4. Recuento de leucocitos mayor de 12.000 por mm³ ó menor a 4.000 por mm³ ó más de 10% de formas inmaduras.

Se define a sepsis como la respuesta inflamatoria sistémica frente a la infección. La enfermedad y sus secuelas se manifiestan como estadios progresivos de un mismo proceso, en el cual la respuesta sistémica a la infección puede generar una reacción inflamatoria generalizada en órganos distantes a la lesión inicial y eventualmente inducir disfunción multiorgánica. Un hecho importante de esta nueva terminología es que reconoce el rol fundamental que la inflamación sistémica juega en la sepsis aceptando que las manifestaciones clínicas no están causadas solamente por factores relacionados a la patogenicidad microbiana. Implica una modificación conceptual en la evaluación de los pacientes críticos con infección, un cambio de perspectiva y no una nueva entidad clínica.

PROCALCITONINA

DEFINICION

La procalcitonina (PCT) es un péptido precursor de la calcitonina, de 116 aminoácidos sintetizado a partir del genCALC-I situado en el cromosoma 11. En condiciones normales es sintetizada en pequeñas cantidades en las células C de la glándula tiroides y en células neuroendocrinas del pulmón. Sin embargo, en situaciones de infección bacteriana severa y sepsis se sintetiza en tejidos y órganos tan dispares como el bazo, hígado, testículos, grasa o cerebro, por lo que sus niveles en sangre se disparan. Curiosamente el gran incremento en la producción de procalcitonina no se acompaña de un aumento paralelo de los niveles de calcitonina, que apenas se modifican.

HISTORIA

Una posibilidad que ha surgido en los últimos años, después del hallazgo en 1983 de que niveles altos de su producto final como es la calcitonina en pacientes sépticos se relacionaban a mayor letalidad, volvió la mirada a la posibilidad de un indicador bioquímico relativamente nuevo, que pueda servir de prueba temprana para procesos “sépticos” ocultos como es la procalcitonina que es un precursor de la hormona activa biológica.

Estudios recientes de las concentraciones de esta molécula en pacientes con infecciones producidas por bacterias u hongos con sepsis han demostrado elevaciones significativas en su nivel, que no sólo detectan de manera temprana en la infección, sino que pudieran tener posibilidad de servir como marcador pronóstico, al revelar aquellos pacientes que no sobrevivieron al estado séptico severo.

La procalcitonina corresponde a un grupo de proteínas relacionada al gen de la calcitonina(CGRP) I y II, que son catalogados como precursores de calcitonina. Se produce normalmente en las células C de la glándula tiroides y su nivel en condiciones normales en el sujeto sano es prácticamente indetectable; pero en condiciones de infección grave se origina también en los macrófagos, especialmente de origen hepático, así como en las células neuroendocrinas del pulmón e intestino, por una inducción debida a FNT e IL-2.

Fue a partir de 1993 en que se identificó por primera vez la elevación de los niveles de Procalcitonina en 79 pacientes pediátricos, donde los que presentaban infección grave mostraron niveles elevados (6 – 53 ng/ml) que además regresaron a valores normales con el tratamiento antibiótico adecuado.

Este fue el inicio para que existan varios reportes contradictorios en cuanto al papel pronóstico temprano de la PCT en pacientes sépticos graves.

BIOQUIMICA MOLECULAR

No se conoce el papel exacto bioquímico específico de la Procalcitonina en el organismo humano, estudios in vitro han demostrado que inhibe la síntesis de tromboxano por los linfocitos humanos. Se ha demostrado también que en voluntarios sanos la inyección de endotoxina de E. coli produce incrementos del nivel de PCT detectable a las 4 hrs. de la prueba, manteniendo una meseta por 8 a 24 hrs. Y regresando a niveles normales antes que la PCR.

En muchos otros padecimientos que producen como parte importante de su fisiopatogenia la inflamación, como son la pancreatitis aguda grave, el paciente con politraumatismos y los procesos como neumonías atípicas, la detección de persistencia de niveles altos de PCT diferencian los pacientes infectados, de aquellos que no los están. Meisner demostró además que la proteína disminuye más rápidamente que la PCR, pero su constancia de valores elevados de Procalcitonina habla de infección activa.

Este mismo autor en un reporte de 2005 identifica a la PCT como biomarcador bien establecido para infección, que llena criterios que permiten no sólo el seguimiento del proceso inflamatorio sino de la infección, guiando la antibioticoterapia. Mokart y col. Estudiaron pacientes al mismo tiempo oncológicos con infección postoperatoria y encontraron que tanto la PCT como la IL-6 son excelentes marcadores tempranos con un punto de corte para PCT de solo 1.1 ng/ml teniendo valores de sensibilidad de 81% y de especificidad de 72%. Uzzan y col. en un reporte muy reciente llevaron a efecto un meta análisis que incluyó 25 publicaciones sobre el tema y un total de 2.966 pacientes y concluyó que la Procalcitonina tiene 16 veces más poder predictivo de sepsis.

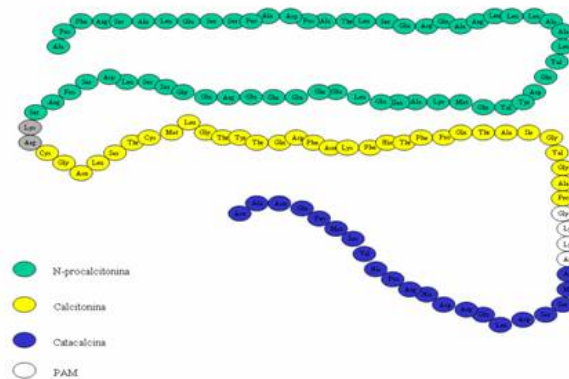
Las conclusiones sobre Procalcitonina en sepsis son las siguientes: permite decidir en pacientes adultos no inmuno suprimidos, cuales están infectados, y con la base del marcador como medida de escrutinio permite plantear los estudios específicos como cultivos y guiar la prescripción de antibióticos, evidencia que junto con los trabajos de Becker identifican a la PCT como un futuro “blanco” de inmuno neutralización en los pacientes con sepsis.

SINTESIS

La PCT es un precursor de calcitonina, es una proteína de 116 aminoácidos (AA) con peso molecular de 13 kDa. Después de la transcripción del gen CALC-1, el RNA mensajero codifica una proteína de 16 kDa y 141 AA llamada preprocalcitonina, la cual comprende una secuencia de señalización que al ser separada de la molécula en el retículo endoplásmico da origen a la PCT. A su vez, la PCT es precursor de tres moléculas distintas: calcitonina (32 AA), katalcina (segmento carboxi-terminal de PCT, 21 AA), y aminoprocalcitonina (amino-terminal, 57 AA). Estas moléculas son resultado de un proceso proteolítico intracelular que es llevado a cabo por la enzima prohormona convertasa en las células C de la tiroides en condiciones metabólicas normales (figura 1). Además, estas moléculas se encuentran en las células neuroendocrinas de pulmón y páncreas. En individuos sanos los niveles de este marcador son indetectables.

Al igual que otras proteínas plasmáticas, la PCT probablemente se degrada por proteasas específicas y tiene una vida media de 25 a 30 horas. No se ha establecido una vía específica de eliminación de PCT. La excreción renal tiene un papel menor y se sabe que su concentración no se encuentra alterada en pacientes con insuficiencia renal. La disminución en las concentraciones plasmáticas de PCT no difiere con respecto a la de los pacientes con función renal normal.

Figura 1. Descripción esquemática de la secuencia de aminoácidos de procalcitonina



FISIOLOGIA

El principal estímulo para la liberación de PCT dentro de la circulación sistémica en procesos infecciosos es la presencia de endotoxinas, exotoxinas y citocinas. Los niveles de PCT se incrementan a las 3-4 horas, alcanzan un pico cerca de las 6 horas y una meseta después de 24 horas. Este tipo de respuesta a un estímulo bacteriano hace de la PCT un potencial marcador temprano de sepsis. Durante la infección, la PCT se libera a la circulación sin incrementar los niveles de calcitonina y corresponde a los AA del 3 al 116, con la remoción de 2 AA en el extremo N terminal.

Es probable que las infecciones bacterianas, al ser un fenómeno inflamatorio, estimulen la producción de PCT. Sin embargo, a diferencia de otros fenómenos de inflamación, la presencia de endotoxinas inhibe la proteólisis probablemente al activar procesos de fosforilación, que son a su vez responsables de la incapacidad de la prohormona convertasa para llevar a cabo la proteólisis de la PCT. Así se explicaría la presencia de la molécula íntegra en la sangre en casos de infección. En estos casos, las células C de la tiroides no son consideradas la fuente de liberación de la misma. Otras células,

incluyendo macrófagos y células monocíticas de varios órganos, como el hígado, son consideradas las responsables de la síntesis y liberación de la PCT como respuesta a infecciones bacterianas. El sitio exacto de su producción en pacientes con sepsis se desconoce, pero se ha observado que el hígado o las células neuroendocrinas del pulmón son los sitios probables de producción extra tiroidea. El hallazgo de altos niveles de PCT en pacientes con tiroidectomía hace poco probable el origen tiroideo de la misma.

DETERMINACION DE NIVELES

La determinación de PCT puede realizarse en plasma o suero. Los valores normales en sangre son menores de 0.5 ng/mL. Valores mayores de 0.5 ng/mL son considerados anormales. Entre 0.5 ng/mL y 2 ng/mL representan una elevación leve, de 2 ng/mL a 5 ng/mL se consideran moderadamente elevados y valores mayores de 5 ng/mL son considerados niveles muy altos de PCT. Determinaciones mayores de 10 ng/mL son casi exclusivamente indicativas de sepsis grave, choque séptico y síndrome de disfunción orgánica múltiple. (Tabla 1)

Tabla 1.- Interpretación de los valores de procalcitonina	
Valores	Interpretación
Menor de 0.5 ng/mL	Normal
0.5 - 2.0 ng/mL	Elevación leve
2.0 - 5.0 ng/mL	Elevación moderada
Mayor de 5.0 ng/mL	Niveles muy altos
Mayor de 10.0 ng/mL	Exclusivos de sepsis grave y choque séptico

El hallazgo de niveles elevados de PCT es de utilidad para el diagnóstico diferencial. Los niveles de PCT se incrementan ligeramente en respuesta a infecciones virales, infección bacteriana localizada, neoplasias y padecimientos autoinmunes. También se han reportado incrementos ligeros en pacientes críticos o postquirúrgicos sin evidencia de infección. Niveles muy elevados de PCT indican infección bacteriana, aunque también pueden encontrarse en pacientes con malaria o con infecciones fúngicas sistémicas. La inflamación crónica y las reacciones alérgicas no inducen liberación de PCT.

INDICACIONES

Las indicaciones posibles para la determinación de PCT se pueden dividir en cinco grupos:

1. Diagnóstico de infección en inflamación sistémica: Concentraciones mayores de 0.5 ng/mL indican infección aguda acompañada de reacción inflamatoria sistémica.
2. Monitorización del tratamiento y el curso de las infecciones bacterianas: Las determinaciones seriadas de PCT pueden ser utilizadas para monitorizar el curso de la enfermedad y el seguimiento de un régimen terapéutico en todas las infecciones bacterianas graves.
3. Diagnóstico diferencial en enfermedades inflamatorias y fiebre de origen desconocido: Diagnóstico de infección en necrosis pancreática. Determinación de la etiología de la pancreatitis aguda (biliar vs. no biliar) Diagnóstico diferencial de meningitis bacteriana vs. viral en recién nacidos, niños y adultos. Identificación de etiología infecciosa del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA). Fiebre infecciosa inducida por bacterias en pacientes inmunocomprometidos. Rechazo agudo vs. infección post-trasplante. Identificación de infección bacteriana en trastornos autoinmunes con síntomas de inflamación aguda.
4. Manejo y seguimiento de enfermedades inflamatorias de origen desconocido: Determinar la etiología del proceso inflamatorio de base. Monitorización y manejo de pacientes críticamente enfermos. Monitorización después de cirugía mayor. Monitorización de infección en pacientes politraumatizados. Monitorización de infección posterior a trasplante de órganos. Pacientes con ventilación mecánica y estancia en UCI prolongadas.
5. Información pronóstica y manejo clínico en sepsis, choque séptico y disfunción orgánica múltiple: Como parámetro de monitorización del curso de la sepsis y síndrome de disfunción orgánica múltiple. Valores altos o persistentes de PCT indican mal pronóstico en este grupo de pacientes.

Tabla 2. Indicaciones primarias para la determinación de procalcitonina
Diagnóstico de infección en inflamación sistémica
Monitorización del tratamiento y el curso de las infecciones bacterianas
Diagnóstico diferencial en enfermedades inflamatorias y fiebre de origen desconocido
Identificación de infección en necrosis pancreática.
Identificación de la etiología de la pancreatitis aguda (biliar versus no biliar)
Diagnóstico diferencial de meningitis (bacteriana versus viral)
Identificación de etiología infecciosa o no infecciosa del SIRA
Fiebre infecciosa inducida por bacterias en pacientes inmunocomprometidos
Rechazo agudo versus infección post-trasplante
Manejo y seguimiento de enfermedades inflamatorias de origen desconocido
Determinar la etiología del proceso inflamatorio de base
Monitorización y manejo de pacientes críticamente enfermos

UTILIDAD

Procalcitonina en sepsis y choque séptico. La PCT ha sido propuesta recientemente como un marcador de infección bacteriana en pacientes críticamente enfermos. La elevación de los niveles séricos de PCT correlaciona con complicaciones asociadas a infección tales como disfunción orgánica o trastornos metabólicos y es útil para detectar sepsis grave o choque séptico.

Los datos iniciales con respecto a la correlación entre PCT y la gravedad de la sepsis fueron publicados por Zeni en 1994. Ciento cuarenta y cinco pacientes ingresados al servicio de urgencias con sospecha de infección fueron evaluados en este estudio y clasificados de acuerdo a los criterios de choque séptico de Bone. Se encontró elevación de PCT en pacientes que presentan síntomas más graves de sepsis.

Los valores de PCT en el rango de 5-10 ng/mL han sido propuestos por diversos autores como un valor límite para el diagnóstico de inflamación sistémica grave secundaria a infección. De acuerdo a Hammer y Lestin, los niveles plasmáticos de PCT mayores de 10 ng/mL son casi exclusivamente indicativos de infección generalizada.

Procalcitonina en pacientes con infecciones de vías respiratorias inferiores. Los pacientes con sospecha de infección del tracto respiratorio inferior han sido objeto de ensayos clínicos que buscan la identificación de un proceso bacteriano como etiología de su padecimiento, para lo cual la cuantificación de PCT ha sido utilizada en un intento de decidir de forma práctica e inmediata la institución del tratamiento con antibióticos. La institución temprana de un régimen antimicrobiano apropiado en pacientes infectados se asocia con mejor pronóstico. Christ-Crain y colaboradores reportaron la valoración de pacientes con estas características. Iniciaron antibióticos en pacientes con valores ≥ 0.5 ng/mL o 0.25 ng/mL cuando existía alta sospecha clínica de infección. Desarrollaron un estudio aleatorizado, ciego, comparando un grupo con tratamiento estándar (n = 119), contra un grupo donde la decisión de tratamiento se basó en la determinación de PCT (n = 124). Encontraron un riesgo relativo corregido de 0.49 en el grupo guiado con PCT en cuanto a la exposición a antibióticos, sin afectar el desenlace clínico de los pacientes.

Identificación de origen infeccioso vs. no infeccioso del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Brunkhorst y colaboradores evaluaron la evolución de los niveles séricos de PCT en pacientes con SIRA temprano (dentro de 72 horas del inicio). Veintisiete pacientes con SIRA de causa conocida (17 con sepsis y 10 con SIRA de origen no séptico) fueron incluidos. Se realizó determinación de la concentración sérica de PCT, neopterinina, interleucina 6 (IL-6) y proteína C reactiva (PCR). La evaluación de los marcadores séricos de inflamación en pacientes con SIRA mostró que los niveles de PCT fueron significativamente mayores ($p = 0.0005$) en los pacientes con SIRA de origen séptico que en los pacientes con SIRA de origen no séptico. Los niveles séricos de

neopterinina también permitieron establecer la diferenciación ($p = 0.005$), aunque se observó sobreposición substancial entre los valores séricos en pacientes sépticos y no sépticos. Ningún tipo de discriminación pudo ser alcanzada con la determinación de PCR e IL-6.

Determinación de la gravedad y presencia de infección en la pancreatitis aguda. Repse y colaboradores evaluaron el valor predictivo de PCT como marcador de gravedad en pancreatitis aguda (PA). Incluyeron 56 pacientes con PA y de acuerdo al curso clínico de la enfermedad los dividieron en 3 grupos: I (PA leve), II (PA grave) y III (PA grave con disfunción orgánica). Los valores de PCT fueron comparados con otros indicadores de gravedad. Los pacientes en los grupos II y III tuvieron niveles más altos de PCT. Sin embargo, en un estudio posterior estos hallazgos no fueron reproducidos cuando las determinaciones de PCT fueron realizadas en las primeras 24 horas de evolución de los síntomas.

Riche y colaboradores reportaron que los pacientes con PA que desarrollan infección presentan elevaciones significativas de PCT e IL-6. PCT mostró sensibilidad del 75%, especificidad del 84% y valor predictivo negativo del 91% para el diagnóstico de infección. Mandi y colaboradores compararon los valores de PCT de pacientes con necrosis pancreática infectada contra los valores de pacientes con necrosis estéril. Encontraron diferencia significativa entre ambos grupos, los resultados precedieron la positividad de los cultivos bacterianos en estos pacientes, con sensibilidad del 90%, especificidad del 100% y valor predictivo positivo del 100%. La elevación de IL-6 no mostró diferencias significativas entre ambos grupos.

Procalcitonina y Cirugía

Las intervenciones quirúrgicas menores como hernioplastía, cirugía ortopédica, colecistectomía o hemicolectomía, sin contaminación bacteriana o liberación de endotoxinas, no causan incrementos significativos en los niveles de PCT. Después de cirugía abdominal mayor como la cirugía de Whipple, gastrectomía y especialmente después de resección esofágica o cirugía con circulación extracorpórea, las concentraciones de PCT se incrementan a las 24-48 horas a niveles que usualmente no

exceden los 2-3 ng/mL. En cirugías con manipulación de órganos y/o traslocación bacteriana por disminución en la perfusión microcirculatoria, puede existir elevación en los niveles de PCT. En la evolución postoperatoria normal los valores de PCT no se incrementan después de las 72 horas y su disminución usualmente es más importante después del segundo o tercer día. En caso de disminución más lenta de la esperada o incrementos en la concentración sérica de PCT, se debe sospechar inflamación sistémica o la existencia de sepsis

En los pacientes críticamente enfermos el SRIS es frecuente y puede tener origen no infeccioso. Los pacientes ancianos y los inmunocomprometidos pueden presentar infecciones graves sin SRIS. El tratamiento temprano de pacientes infectados mejora el pronóstico. La elevación de muchos mediadores de la inflamación y reactantes de fase aguda ha sido descrita en pacientes con sepsis, sin embargo, ninguno es específico de infección. A pesar de la amplia disposición de diversos estudios de laboratorio, así como radiológicos, sigue siendo difícil el diagnóstico de infección en algunos casos. La determinación de PCT es un marcador temprano útil para la identificación de infección bacteriana, sepsis y choque séptico.

En los pacientes críticamente enfermos el SRIS es frecuente y puede tener origen no infeccioso. Los pacientes ancianos y los inmunocomprometidos pueden presentar infecciones graves sin SRIS. El tratamiento temprano de pacientes infectados mejora el pronóstico. La elevación de muchos mediadores de la inflamación y reactantes de fase aguda ha sido descrita en pacientes con sepsis, sin embargo, ninguno es específico de infección. A pesar de la amplia disposición de diversos estudios de laboratorio, así como radiológicos, sigue siendo difícil el diagnóstico de infección en algunos casos. La determinación de PCT es un marcador temprano útil para la identificación de infección bacteriana, sepsis y choque séptico.

OBJETIVOS

- Tomando muestras seriadas de procalcitonina en pacientes con sepsis de la unidad de terapia intermedia del Hospital General del Estado de Sonora podemos relacionarlo con los marcadores de respuesta inflamatoria sistémica para determinar en qué momento existe una correlación directa en el descenso de niveles de procalcitonina y disminución de datos de respuesta inflamatoria sistémica.

HIPOTESIS

- Valorando los niveles cuantitativos seriados de procalcitonina en pacientes con sepsis de la unidad de terapia intermedia del Hospital General del Estado de Sonora podemos determinar de manera temprana si la respuesta al manejo con antibiótico es favorable o desfavorable.
- La estimación de procalcitonina determina de manera temprana la respuesta al manejo con antibiótico .

JUSTIFICACION

- Determinando la ineffectividad del manejo medico de manera temprana nos permitirá realizar cambios en esquemas de antibiótico, pudiendo disminuir días de estancia intrahospitalaria.

ALCANCE

- La importancia e impacto q conlleva la recopilación a largo plazo de la información y datos obtenidos dentro de los próximos 5 años , será de vital importancia para el establecimiento de protocolos de uso de terapias (antibióticos) en pacientes dentro del servicio de Cirugía General que cursen con el diagnostico de Sepsis, partiendo de la ventaja de detener el proceso infeccioso con la administración temprana de antibióticos; no permitiendo el deterioro del paciente , teniendo un parámetro confiable que determine el éxito y control de la historia natural de la enfermedad en los procesos infecciosos sistémicos.
- No es favorable la espera de un cultivo con antibiograma específico para los agentes causales del proceso infeccioso , justificándose con la creciente resistencia a los diferentes antibióticos utilizados.

DISEÑO METODOLOGICO

- Tipo de investigación :
 - Observacional, Cohorte, prospectivo , descriptivo y analítico.
- Grupo de Estudio:
 - Pacientes ingresados a la UTI que se encuentren cursando con un proceso séptico y que se tomen niveles de procalcitonina dentro de las primeras 24hrs y de forma consecutiva y seriada durante 5 días.
- Muestreo:
 - Pacientes ingresados a la UTI , Margen de error 10%, Nivel de confianza 95%, Marco muestral Distribución de respuesta 5%, con un mínimo de casos. Laboratorio de el Hospital General de Estado de Sonora.
- Variables:
 - Pacientes que ingresen a la UTI con diagnostico de sepsis que se logre tomar la muestra para cuantificación de procalcitonina pero fallecen antes de cumplir los 5 días de recolección de muestra para cuantificación de procalcitonina
 - DEPENDIENTES: Niveles de Procalcitonina. Parámetros de SRIS.
 - INDEPENDIENTES: Antibioticoterapia
- Criterios de inclusión:
 - Todo paciente ingresado a la UTI que cumplen criterios diagnósticos para sepsis de cualquier origen al cual se tome muestra para cuantificación de procalcitonina de dentro de las primeras 24hrs de ingreso y cada 24hrs durante los siguientes 5 días.
 - Edad: 18 a 60 años

- Criterios de exclusión:
 - Pacientes ingresados a la UTI con diagnóstico de sepsis al cual no se logre tomar la muestra para cuantificación de procalcitonina dentro de las primeras 24hrs de ingreso.
 - Pacientes que no cuenten con toda la información completa de signos vitales durante los 5 días de recolección de datos.
 - Pacientes ingresados con diagnóstico de sepsis que fallecen antes de la cuantificación consecutiva de las primeras 72hrs.
 - Pacientes a los cuales se les realice cambio o suspensión de antibiótico durante los 5 días de recolección de datos.

- Límite de tiempo:
 - Prospectivo a 5 años para la recopilación de universo de pacientes considerable. Con revisión anual por el comité de bioética y Enseñanza e Investigación de el Hospital General del Estado de Sonora .

- Límite de espacio:
 - Pacientes ingresados en la unidad de terapia intermedia (UTI) del Hospital General del Estado. 9 unidades.

RESULTADOS

- Una vez obtenidos los valores para cada parámetro establecido y en cada una de sus tomas, se calcula un valor único por día de cada parámetro promediando los resultados de todos los pacientes en graficas para representar de manera esquemática la respuesta cada 24hrs de valores de procalcitonina y los de signos de respuesta inflamatoria sistémica.
- En todas las graficas se observara de manera descendente los valores, indicando una respuesta favorable en promedio de todos los pacientes, sin embargo radican diferencias en cuanto al impacto de cada una de ellas.
- De una manera esperada, se podrá apreciar el descenso de los valores de procalcitonina, del primer al tercer día, continuando hacia el quinto día.
- De la misma manera se espera un descenso de los valores de la FC siendo el descenso evidente del primer al segundo día de la toma, posteriormente hacia el tercer día con tendencia a la disminución; presentando mayor variabilidad entre los sujetos.
- Algo muy similar se observa que ocurre en la FR con disminución en los primeros dos días de capturada la toma, con poco cambio hacia el quinto día pero continuando tendencia a la disminución.
- En la temperatura se registrara de forma esperada un descenso desde el primer día aunque no de manera tan evidente como el resto de los parámetros aproximadamente, siendo inconstante en todos los sujetos de estudio, con mayor variabilidad.

ANALISIS

Dentro de la recolección de medidas de frecuencia relativas y absolutas; se determinan las variables categóricas de carácter predictorio y de resultado prospectivo al termino de el protocolo científico (5 años) ; las medidas de asociación utilizadas entre los mediadores de la inflamación y los niveles cuantitativos de procalcitonina en suero, serán graficados, los resultados esperados se describen en el contexto teórico.

DISCUSION

Es cuestionable el manejo empírico de antibióticos, pues esta conducta promueve la resistencia microbiológica a las diferentes clases y grupos de antibioticoterapia existentes; pero de concluir con este estudio los beneficios observables en la anticipación y el oportuno inicio temprano de la administración de antibióticos, en los pacientes que cursan con sepsis dentro del servicio de cirugía, serán suficientes para ser sujetos a instaurar nuevas conductas dentro de terapia intermedia para la adecuada evolución clínica de los pacientes.

CONCLUSIONES

- La procalcitonina es más sensible y específica que el resto de los parámetros de respuesta inflamatoria sistémica utilizados para medir respuesta a manejo antibiótico en pacientes con diagnóstico de sepsis.
- La procalcitonina pudiera ser el parámetro ideal para marcar cambios en tratamiento antibiótico sin embargo requiere de estudios complementarios para corroborarse.
- Al término del estudio y protocolo completo, al contar con los 5 años de información, el análisis gráfico demostrara la correlación entre los datos de SRIS y Procalcitonina, así como los niveles y sus fluctuaciones.

RECOMENDACIONES

- Los datos obtenidos dentro del formato de recolección de datos pueden ser analizados parcialmente cada mes para determinar el pronóstico y orientación de el protocolo iniciado, para así proponer ajustes o modificaciones a la estructura inicial del mismo.

ANEXOS

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

Paciente:					
Edad					
Diagnostico					
Expediente					
Ingreso					
Antibiótico					
Fecha/Hora					
Procalcitonina					
FR					
FC					
Temp					
T/A					

REFERENCIAS

1. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.
2. Le Moullec JM, Julliene A, Chenais J, et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS* 1984;167:93-7.
3. Becker KL, O'Neill WJ, Snider RH. Hypercalcitonemia in inhalation burn injury: a response of the pulmonary neuroendocrine cell? *Anat Rec* 1993;236:136-8.
4. Wrenger S, Kahne T, Bohuon C, et al. Amino-terminal truncation of procalcitonin, a marker for systemic bacterial infections, by dipeptidyl peptidase IV. *FEBS* 2000;466:155-9.
5. Meisner M, Schmidt J, Huettner H, et al. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Int Care Med* 2000;26(2):212-6.
6. Meisner M, Lohs T, Hüttemann E, et al. The plasma elimination rate and urinary secretion of PCT in patients with normal and impaired renal function. *Anesthes* 1999;91Suppl.3A:A236.
7. Dandona P, Nix D, Wilson MF. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1605-8.
8. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Int Care Med* 1998;24:888-9.
9. Bracq S, Machason M. Calcitonin gene expression in normal human liver. *FEBS* 1993;331:14-8.
10. Nijsten MW, Olinga P, The TH. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 2000;28:458-61.
11. Al-Nawas B, Shah PM. Procalcitonin in acute malaria. *Eur J Res* 1997;2:206-8.
12. Gerard Y, Hober D, Petitjean S, et al. High serum procalcitonin level in a 4-year old liver transplant recipient with disseminated candidiasis. *Infection* 1995;23:310-1.
13. Zeni F, Viallon A, Assicot M, et al. Procalcitonin serum concentrations and severity of sepsis. *Clin Int Care* 1994;5:89-98.

14. Ugarte H, Silva E, Mercan D, et al. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:498-504.
15. Muller B, Becker KL, Schachinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable marker of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:977-83.
16. Bell K, Wattie M, Byth K, et al. Procalcitonin: a marker of bacteraemia in SIRS. *Anaesth Int Care* 2003;6:629-36.
17. Riche F, Bernard P, Laisné M, et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2003;133(3):257-62.
18. Mandi Y, Farkas G, Takacs T, et al. Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Inter J Pancreatol* 2000;28:41-50.
19. Delevaux, J. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 2003;62:337-40.
20. Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med* 1999;27:2172-6.
21. Giamarellou H, Athanassiou K, Bouza E, et al. Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:628-33.
22. Eberhard O, Haubitz M, Brunkhorst FM. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis and Rheum* 1997;40:1250-6.
23. Chan Y, Tseng CP, Tsay P, et al, Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care* 2004;8:R12-20.
24. Clec CH, Ferriere F, Karoubi P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1166-9
25. 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;20:864-74.
26. Changes in serum procalcitonin and C-reactive protein following antimicrobial therapy as a guide to antibiotic duration in the critically ill: a prospective evaluation. - Venkatesh B - *Anaesth Intensive Care* - 01-JAN-2009; 37(1): 20-6
27. Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al: Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 39. 206-217.2004

28. 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* 34. 1996-2003.2006
29. Tang BMP, Eslick GD, Craig JC, et al: Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 7. 210-217.2007
30. Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, et al: Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child* 91. 117- 120.2006
31. Jensen JU, Lundgren B, Lundgren JD: Meta-analysis of procalcitonin for sepsis detection. *Lancet Infect Dis* 7. 499-500.2007
32. Biomarkers in the Critically Ill Patient: Procalcitonin Reinhart K - *Crit Care Clin* - April, 2011; 27(2); 253-263
33. Physiologic Parameters as Biomarkers: What Can We Learn from Physiologic Variables and Variation? Ferrer R - *Crit Care Clin* - April, 2011; 27(2); 229-240
34. Approach to the febrile patient in the ICU. Dimopoulos G - *Infect Dis Clin North Am* - 01-SEP-2009; 23(3): 471-84

