



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL ANGELES PEDREGAL

PROCALCITONINA COMO BIOMARCADOR DE SEPSIS

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MÉDICO ESPECIALISTA EN:

PATOLOGIA CLINICA

PRESENTA:

DR. MORA GALINDO JOSÉ ALBERTO

PROFESOR DEL CURSO:

DR. JESUS IGNACIO SIMÓN DOMÍNGUEZ

TUTOR DE TESIS:

DR. JESUS IGNACIO SIMÓN DOMÍNGUEZ

ASESOR DE TESIS:

DR. JESUS IGNACIO SIMÓN DOMINGUEZ

MÉXICO, D.F. JULIO 2014



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.

INDICE

TÍTULO	3
INTRODUCCIÓN	4
DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA	5
MARCO TEÓRICO	6-10
JUSTIFICACIÓN	11
HIPÓTESIS	12
OBJETIVOS	12
TIPO DE ESTUDIO	13
DISEÑO	13
DEFINICIÓN DEL UNIVERSO	13
CRITERIO DE INCLUSIÓN	13
MÉTODO DE LA SELECCIÓN DE LA MUESTRA	14
VARIABLES	14
MATERIAL Y MÉTODO	14
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	15
RESULTADOS	15-25
DISCUSIÓN	26-27
CONCLUSIÓN	28
BIBLIOGRAFÍA	29-30

TÍTULO.-

PROCALCITONINA COMO BIOMARCADOR DE SEPSIS.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de la sepsis, ha presentado un aumento creciente en los últimos 20 años, con una mortalidad aproximada de 35 % en pacientes ingresados a unidad de cuidados intensivos. Este aumento en la incidencia se debe a la presencia de factores agregados que cada vez más están presentes en la sociedad, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, cardiopatías y problemas vasculares, enfermedad oncológicas y en un importante rubro, la resistencia a los antibióticos que presentan los microorganismos responsables.

El contar con un biomarcador específico que ayude a realizar un diagnóstico precoz de sepsis, impacta de manera importante en la sobrevida, pronóstico y el tratamiento médico que se administre a los pacientes.

La Procalcitonina es un biomarcador estrechamente relacionado a procesos infecciosos bacterianos, por lo que su utilidad diagnóstica es muy importante. Permite tener un buen valor predictivo que ayuda a la toma de decisiones ante la sospecha de sepsis que lleva a la pronta administración de antibióticos para el control del cuadro y así mejorar el pronóstico de los pacientes.

El conocimiento del grado de resistencia antimicrobiana que tiene una población hospitalaria específica ayuda para iniciar el esquema de tratamiento empírico ante la sospecha de sepsis para incidir de manera positiva en el pronóstico de los pacientes que padezcan esta enfermedad.

DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA.-

La sepsis aunada a las enfermedades crónicas no transmisibles, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemias, síndrome metabólico y cardiopatías, han presentado un incremento en la tasa de mortalidad, en especial dentro de la unidad de cuidados intensivos. El uso indiscriminado de antibióticos, junto con los mecanismos de resistencia de los microorganismos, incrementan las tasas de mortalidad, morbilidad y costos de atención médica, por lo que el diagnóstico oportuno y sobre todo el inicio de esquemas antimicrobianos en fases tempranas tienen una gran importancia en el pronóstico.

La Procalcitonina es una pro-hormona que se ha utilizado hace ya muchos años, en el diagnóstico y pronóstico de la sepsis y ha demostrado una relación directa entre la gravedad del proceso infeccioso y los niveles séricos que pueden estudiarse dentro del laboratorio clínico.

Por lo anterior es importante establecer la ayuda diagnóstica que presenta el estudio de los niveles séricos de Procalcitonina, determinar la sensibilidad y especificidad de la prueba y así tomar decisiones clínicas en beneficio del paciente. Es importante establecer la utilidad de la determinación de los niveles séricos de Procalcitonina, determinar la sensibilidad y especificidad de la prueba y así tomar decisiones clínicas en beneficio del paciente.

MARCO TEÓRICO.-

La sepsis, ha presentado un aumento creciente en los últimos 20 años, según la estadística en Estados Unidos, ocurren aproximadamente 500, 000 casos de sepsis al año; con una mortalidad de 35 % (25 % atribuibles directamente al proceso de sepsis y 10 % a factores concomitantes) (15).

La sepsis es una enfermedad con una prevalencia y mortalidad elevadas y se puede considerar como una enfermedad emergente, con un aumento de un 8.7 % anual (1). Este aumento de incidencia se debe, fundamentalmente, al aumento de los pacientes de edad avanzada e inmunodeprimidos, al mayor número de procedimientos que se realizan y en menor grado, al aumento de la resistencia a antibióticos por parte de los microorganismos. Presenta mayor mortalidad que el infarto agudo al miocardio y algunas neoplasias malignas como el cáncer de mama, páncreas, próstata, colon y recto (1).

Se han establecido recientemente criterios precisos para establecer los diferentes estados de sepsis y facilitar el diagnóstico y tratamiento correcto.

Definiciones.-

Infeción.- Proceso caracterizado por la presencia de microorganismos que desencadenan una respuesta inflamatoria.

Bacteriemia.- Presencia de infección con hemocultivos positivos.

Sepsis.- Infección sospechada o documentada clínica y/o microbiológicamente con uno o más de los criterios de Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) como son:

- Frecuencia cardíaca > 90 lpm
- Temperatura > 38°C o < 36 °C.
- Leucocitos > 12,000 o < 4000 o leucocitos normales con más del 10 % de formas inmaduras.
- Frecuencia respiratoria > 20
- pCO₂ < 32 mmHg.

The American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (Agosto, 1991) definen a la sepsis como una respuesta inflamatoria sistémica causada por una infección (2,10). Sin embargo no existe estándar de oro para

probar la infección (2). La bacteriemia solo está identificada alrededor del 30 % de los pacientes con sepsis, dependiendo esto por tratamientos previos con antibióticos.

Los signos clínicos de sepsis no son específicos, y se sobreponen con los signos de respuesta inflamatoria sistémica no infecciosa, especialmente con pacientes con daño quirúrgico.

Así, el retraso en el diagnóstico y tratamiento de sepsis incrementa la mortalidad, prolongando el tiempo de hospitalización, e incrementando los costos, destacando la necesidad de contar con un estudio de laboratorio para un diagnóstico oportuno y confiable de sepsis (2).

El shock séptico se produce cuando el agente infeccioso, sus toxinas y/o liberación a la circulación de los mediadores de la inflamación producen una descompensación cardiovascular caracterizado por un shock distributivo con hipotensión, disminución de las resistencias vasculares sistémicas y gasto cardiaco elevado con la consiguiente alteración del metabolismo y muerte celular a nivel de diversos órganos que lleva a la muerte o al síndrome de disfunción multiorganica (1).

El diagnóstico de SIRS, sepsis y shock séptico sigue siendo clínico. No hay ningún marcador biológico con la suficiente sensibilidad y especificidad para establecer un diagnóstico definitivo. Los biomarcadores utilizados se en listan en la Tabla 1.

Tabla 1.- Marcadores de Sepsis
Recuento leucocitario
Proteína C reactiva
Citocinas (TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10)
Procalcitonina
Proteína amiloide sérica
Neopeptina
Elastasa granulocítica
Fosfolipasa A-2
Endotelina-1
Nitratos/nitritos
P- Selectina/ E- Selectina
Lactoferrina

Desde hace largo tiempo, existe evidencia que soporta las características de la Procalcitonina (PCT) como un marcador superior de infección bacteriana severa. (3) La PCT está relacionada inequívocamente en respuesta a toxinas microbiales y ciertos mediadores bacterianos específicos pro-inflamatorios (IL-1b, TNF- α y IL-6) (3).

El primer reporte del incremento de los niveles del precursor de la calcitonina debido a un proceso infeccioso fue publicado en 1975, por Canale y cols. en un reporte de caso de pancreatitis súper infectados con hipocalcemia. En 1983, un reporte de Chesney y cols. asociaron niveles elevados del precursor de la calcitonina con el mecanismo patogénico de hipocalcemia del síndrome shock toxico estafilocócico. Assicot y colegas fueron los primeros en identificar el incremento de las concentración de PCT en infecciones bacterianas y meningitis y fueron los primeros en observar el rápido descenso tras la administración de terapia antimicrobiana (3).

La Procalcitonina es un precursor de la hormona calcitonina y es sintetizada fisiológicamente por las células C de la tiroides (4). Tiene 116 aminoácidos, mientras que la calcitonina tiene 32 aminoácidos. (6). Bajo condiciones fisiológicas normales, los niveles séricos de PCT son <0.1 ng/mL. (4,5). Sin embargo en infección bacteriana, la PCT es sintetizada en varios tejidos extra-tiroideos y neuroendocrinos. La secreción sistémica de PCT es un componente de la respuesta inflamatoria que parece estar relacionado específicamente a infecciones sistémicas bacterianas y *in vitro* estimula a macrófagos con endotoxinas bacterianas aproximadamente entre 3 y 6 horas (4,6).

Los niveles de Procalcitonina varían de acuerdo al proceso infeccioso que se presente. Se encuentran niveles altos de PCT debido a bacteriemias; estos niveles pueden estar elevados en falla renal, en niveles elevados del péptido natriuretico cerebral; aparecen niveles bajos en infecciones localizadas, mientras que en procesos virales se presenta niveles indetectables de PCT por que la elevación de γ -interferón por estos procesos, suprime la producción de PCT (6,7). En igual forma en infecciones por bacterias intracelulares (*Mycoplasma pneumoniae*) se presentan niveles indetectable de PCT (4).

Hay evidencia que las bacteriemias por Gram-negativos causan mayores niveles séricos de PCT que las bacteriemias por Gram-positivos (4). Algo importante es que los niveles séricos de PCT responden a la presencia de sepsis y no es afectada significativamente por el uso de esteroides ni anti-inflamatorios no esteroideos (4,6).

La PCT no se eleva por condiciones inflamatorias ni enfermedades sistémicas tales como lupus eritematoso sistémico. Los niveles de PCT se elevan medianamente en condiciones no infecciosas como pancreatitis, quemaduras y en pacientes pos-operados. Estos niveles se encuentran en concentraciones < 1 ng/mL (6).

En infecciones bacterianas, los niveles séricos de PCT se elevan 4 horas posteriores al comienzo de la infección sistémica, con un pico máximo entre 8 y 24 horas. En contraste con la Proteína C reactiva que eleva sus niveles séricos posteriores a 36 horas. La PCT tiene una vida media de 24 horas (4,5,6).

En pacientes postoperados o con algún tipo de trauma como quemaduras o que cursan con cuadros de pancreatitis, los niveles de PCT pueden estar incrementados, sin embargo en ausencia de procesos infecciosos, disminuyen de 12 a 24 horas posteriores y regresan a sus niveles normales (4). Los niveles de PCT en recién nacidos, de igual manera se presentan fisiológicamente elevados, y descienden a niveles normales al segundo día de vida extrauterina.

El primer estudio publicado de Procalcitonina sugestivo de marcador biológico de sepsis, fue en 1990, con un estudio de 79 niños de 12 años de edad en Francia, en donde 19 pacientes con infección bacteriana severa tenían niveles séricos de PCT de 6-53 ng/mL, rango normal <0.1 ng/mL, en donde el grupo normal de 21 pacientes sin evidencia clínica de infección, presentaban concentraciones menores de 0.1 ng/mL (6). Además los niveles de PCT decrecían con el uso de antibioticoterapia. Más de la mitad de los pacientes, con infección bacteriana localizada tenían concentraciones en el rango de .01 -1.5 ng/mL (6).

Además, el uso de la PCT como marcador de sepsis, en diferentes series tiene valores diagnósticos importantes demostrando una sensibilidad del 89%, especificidad del 94 %, valor predictivo negativo 90 y valor predictivo positivo 94 % (6).

En diferentes meta-análisis, la comparación de la Procalcitonina con la Proteína C reactiva resulta más sensible (88% vs 75%) y más específica (81 % vs 67%). El punto de corte de PCT es de 1 ng/ml, teniendo una sensibilidad del 78 % y especificidad del 94 % (1).

A diferencia de la PCR, después de algún trauma o cirugía los niveles de la PCT no superan 1 ng/ml generalmente. Por otro parte, los niveles de PCT por arriba de 1 ng/ml están asociados con un riesgo severo de infección bacteriana que se puede manifestar como sepsis o choque séptico (9).

En todos los estudios utilizando a la PCT como marcador de sepsis, concluyen que los niveles de PCT menores a 0.5 ng/mL no son indicadores de un proceso agudo (3).

Jensen y cols. encontraron que con niveles altos de PCT y un incremento de los valores de PCT en las primeras lecturas con cifras > 1.0 ng/ml, ambos eran predictores independientes de mortalidad a 90 días. Encontrando el primer día un riesgo relativo de 1.8; 2.2 para el segundo día y 2.8 para el tercer día (4).

Tromp y cols. utilizaron la PCT como marcador de bacteriemia en paciente con sepsis en el servicio de urgencias, en donde su utilidad implicaba la reducción del mal uso de antibioticoterapia en el servicio, y así evitar la resistencia bacteriana. Realizaron el punto de corte con niveles de PCT > 0.5 ng/mL asociados con una infección bacteriana localizada y utilizando cultivos virales y reacción de la cadena de polimerasa (PCR) para confirmar el foco de infección (10).

Existen publicaciones, en donde se ha determinado el uso de la PCT utilizando puntos de cohorte que expresen diferentes situaciones clínicas. Sospecha de infección en paciente en general, ≥ 0.25 ng/mL; paciente en la unidad de cuidados intensivos con sospecha de infección, ≥ 0.5 ng/mL; pacientes pos-operados (0 – 48 horas), ≥ 2 ng/mL y pacientes con pancreatitis severa, ≥ 4 ng/mL.

Un estudio retrospectivo realizado en EEUU en un periodo de 22 años (1979-2000) muestra un aumento de mortalidad por sepsis, a causa de microorganismos gram positivos y hongos (13). En Europa un estudio en 122 hospitales mostró una tasa de episodios de bacteriemia de 27.2 episodios por cada 100 ingresos. La tasa de bacteriemia por bacterias bacilos gram negativos se calcula en 42 casos por 100,000 habitantes de población intrahospitalaria (14).

Las bacterias gram negativas son las causantes de alrededor del 50% de los casos de sepsis (15).

Existen además de la Procalcitonina, otros marcadores, sin embargo, se utilizó esta prueba diagnóstica por su accesibilidad, su costo y su relación directa con el proceso infeccioso.

JUSTIFICACIÓN.-

Ya está demostrado que la administración temprana del tratamiento antimicrobiano en pacientes con sospecha de sepsis, tienen mejor pronóstico que en aquellos que se retrasa el inicio del tratamiento antimicrobiano. Por ello, el tener una prueba diagnóstica serológica que tenga la capacidad de establecer las probabilidades que pueda ocurrir un evento de sepsis o choque séptico es muy importante.

Al iniciar el tratamiento antimicrobiano en las fases tempranas en pacientes con sospecha de sepsis, el cuadro clínico, el pronóstico, las comorbilidades e incluso el costo económico, sufren cambios importantes que ayudan a disminuir estos efectos adversos.

La Procalcitonina es un marcador biológico estrechamente relacionado con procesos pro-inflamatorios secundarios a infecciones bacterianas, por ello, el uso adecuado que se le da a la prueba diagnóstica, sobre todo en pacientes con sospecha de cuadros de infección bacteriana, tiene una utilidad importante para favorecer el pronóstico y la expectativa de una evolución favorable del cuadro.

En la actualidad existen marcadores biológicos, sin embargo no presentan una relación directa con los procesos infecciosos, en donde la validación y sobre todo la aplicación de criterios y guías de tratamiento, pueden hacer que la medición de niveles séricos de Procalcitonina tenga un efecto benéfico a través de mejores decisiones médicas para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

HIPÓTESIS

La Procalcitonina es un Biomarcador útil para el Diagnóstico precoz en pacientes con sospecha clínica de sepsis.

OBJETIVOS

- 1.- Determinar el Valor Predictivo Positivo y el Valor Predictivo Negativo de la prueba para el diagnóstico de Sepsis.
- 2.- Determinar el punto de corte de Procalcitonina que cuente con un mayor Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo.
- 3.- Establecer las frecuencias de los microorganismos patógenos de Hemocultivos en el Hospital Ángeles Pedregal.
- 4.- Describir el porcentaje de sensibilidad y resistencia a los antibióticos de los microorganismos patógenos en los Hemocultivos del Hospital Ángeles Pedregal.
- 5.- Recomendar una guía para atención de pacientes con sospecha de sepsis.

TIPO DE ESTUDIO.-

Es un estudio observacional de los registros de resultados de hemocultivos y Procalcitoninas solicitados en el Laboratorio Clínico Hospital Ángeles Pedregal.

DISEÑO.-

Es un estudio retrospectivo de resultados de Hemocultivos y Procalcitoninas realizados en el Hospital Ángeles Pedregal del 1 de enero del 2013 al 31 de Diciembre del 2013, obtenidos de la base de datos del Laboratorio Clínico.

DEFINICION DEL UNIVERSO

Paciente que se realizaron hemocultivos y Procalcitonina de todos los servicios del Hospital Ángeles Pedregal.

CRITERIOS DE INCLUSION.-

Pacientes con sospecha clínica de sepsis a quienes se les haya realizado Hemocultivos y Procalcitonina en el Laboratorio clínico del Hospital Ángeles Pedregal.

Resultados de Procalcitoninas y Hemocultivos, con identificación del microorganismo aislado y antibiograma correspondiente, obtenidos en el sistema SILC del Laboratorio Clínico del Hospital Ángeles Pedregal del 1 de enero del 2013 al 31 de enero del 2013.

METODO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.-

Base de datos del sistema SILC del Laboratorio Clínico del Hospital Ángeles Pedregal con resultados de hemocultivos y niveles séricos de Procalcitonina del 1 de Enero del 2013 al 31 de Diciembre del 2013.

DEFINICION DE LA VARIABLE.-

Variable Independiente: el resultado de los Hemocultivos realizados.

Variable dependiente: Resultados de Procalcitonina séricos.

MATERIAL Y METODOS.-

Los datos se obtuvieron de la base de datos del sistema SILC del laboratorio clínico del Hospital Ángeles Pedregal. Se incluyeron a todos los pacientes con sospecha clínica de sepsis con solitud de Hemocultivos y niveles de Procalcitonina del 1 de Enero del 2013 al 31 de Diciembre del 2013.

La toma de los hemocultivos se realizó según procedimientos establecidos por el Laboratorio Clínico del Hospital Ángeles Pedregal, tomadas por personal en botellas BD BACTEC^R de acuerdo edad de los pacientes solicitados. Las muestras de hemocultivo fueron procesadas en el equipo MicroScan WalkAway 96 SI^R (DADE BEHRING) ⁽¹⁸⁾ según protocolos estándar de incubación. Una vez obtenido un resultado positivo, se realizó tinción de Gram, siembra en placas agar sangre, agar chocolate y MAC CONKEY, pruebas de identificación, antibiograma presuntivo y definitivo, con un tiempo de proceso promedio de 7 días.

Para la realización de la cuantificación de los niveles de Procalcitonina, se realizó la toma de muestra por el personal de laboratorio del hospital bajo procedimientos establecidos por el Laboratorio utilizando tubos de 6 ml sin aditivo marca BD Vacutainer^R.

Las muestras se centrifugaron durante 10 min a 3500 RPM. Ya con la muestra de suero, se realiza el análisis utilizando el equipo mini VIDAS^R usando el reactivo VIDAS^R B-R-A-H-M-S PCT.

El principio del ensayo combina el método de inmunoensayo enzimático tipo sándwich en un solo paso con una detección final por Fluorescencia (ELFA). Presenta un rango analítico que va de 0.05 ng/ml hasta 200 ng/ml. La reproducibilidad reportada del

equipo tiene un CV de 4.61% con una DE 0.01; Precisión inter-serie tiene un CV 7.04 % con un DE 0.02, precisión inter-laboratorios tiene un CV 11.40% con una DE 0.02, precisión total con un CV 11.40% con una DE 0.02 (17).

La especificidad de la prueba no se ve afectada por otros analitos séricos ni fármacos. La valoración es lineal en el rango completo de medidas estudiadas. Los valores de referencia dadas por el fabricante son:

< 0.5 ng/ml	Negativo
0.5 ng/ml - 2 ng/ml	Riesgo Moderado de sepsis
> 2 ng/ml	Riesgo Alto de sepsis.

Tiempo de reporte medio de los resultados de Procalcitonina es de 1 hora.

ANALISIS ESTADISTICO.-

Los valores son expresados en medianas, rangos, porcentajes. Se utilizó el teorema de Bayes para determinar el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de la Procalcitonina. Se utilizó la prueba T de Student como análisis estadístico entre los dos grupos.

Los valores de niveles de Procalcitonina son expresados en ng/ml, y se utilizaron varios puntos de corte para evaluar con qué valor se obtiene una mejor sensibilidad y especificidad. Los puntos de corte utilizados fueron: 1 ng/ml, 2 ng/ml y 5 ng/ml.

RESULTADOS.-

El total de hemocultivos estudiados fueron 128, de los cuales 59 (46 %) fueron positivos y 69 (54%) fueron negativos. Gráfico 1 y 2.

Los hemocultivos positivos de acuerdo al sexo fueron: mujeres 28 (47%) y hombres 31 (53 %). Promedio de edad de los pacientes con hemocultivos positivos fue de 43 años; con un rango de 0 años a 92 años; por sexo el promedio fue de 59 años en las mujeres y 43.5 en hombres. Ver gráfico 3 y 4.

GRAFICO 1.- Hemocultivos positivos según sexo

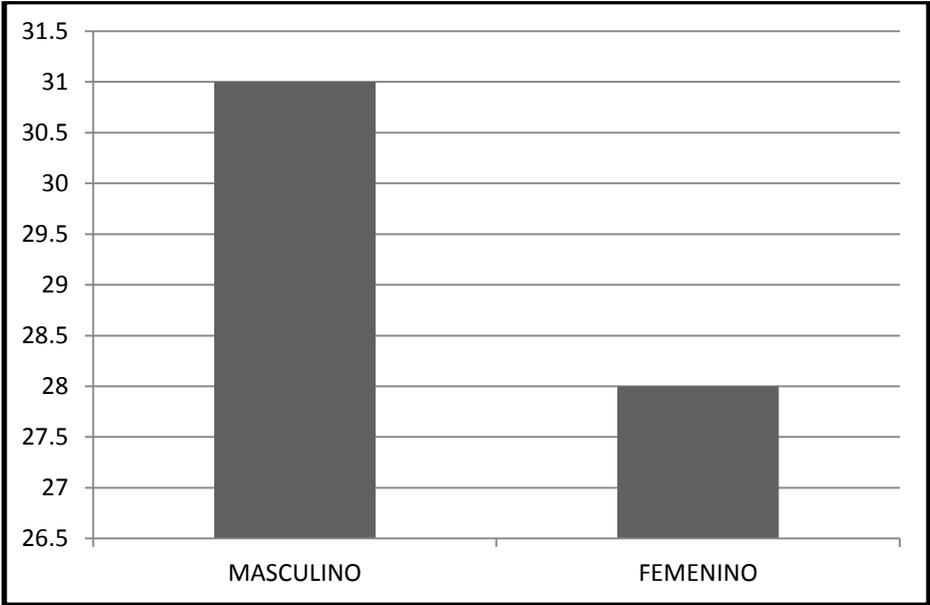


GRAFICO 2.- Hemocultivos negativos según sexo.

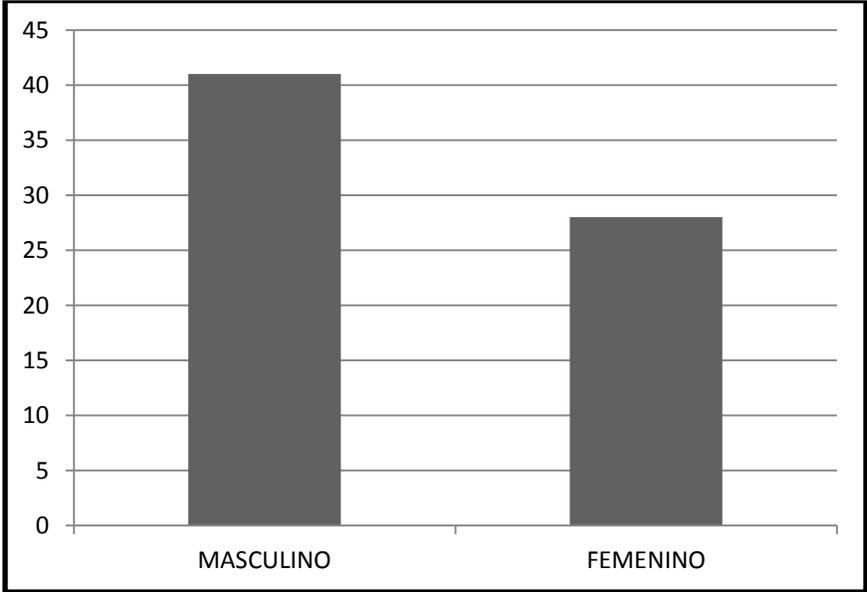


Gráfico 3.- Hemocultivos positivos según edad de pacientes

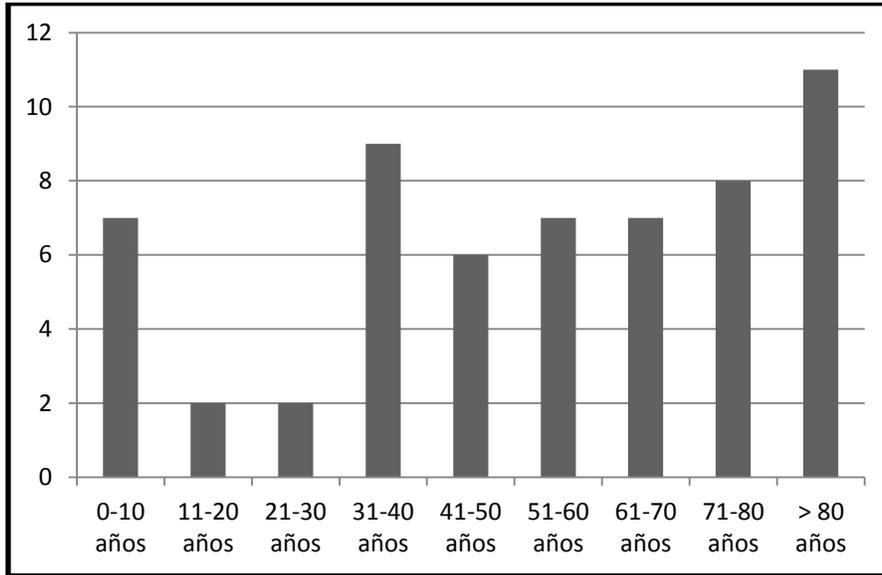
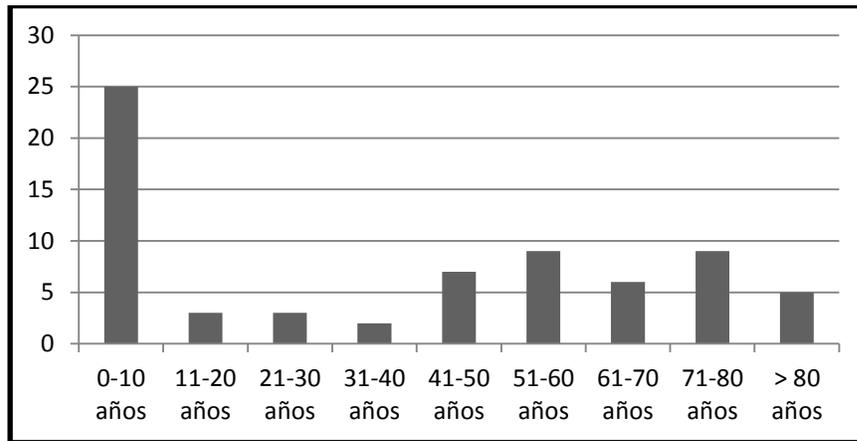


Gráfico 4.- Hemocultivos negativos según edad de pacientes.



Hemocultivos positivos con bacterias Gram negativas, 37 corresponde a 63 %; Gram positivas, 20 corresponde a 34 % y hongos 2 corresponde al 3 %. Grafico 5 y 6.

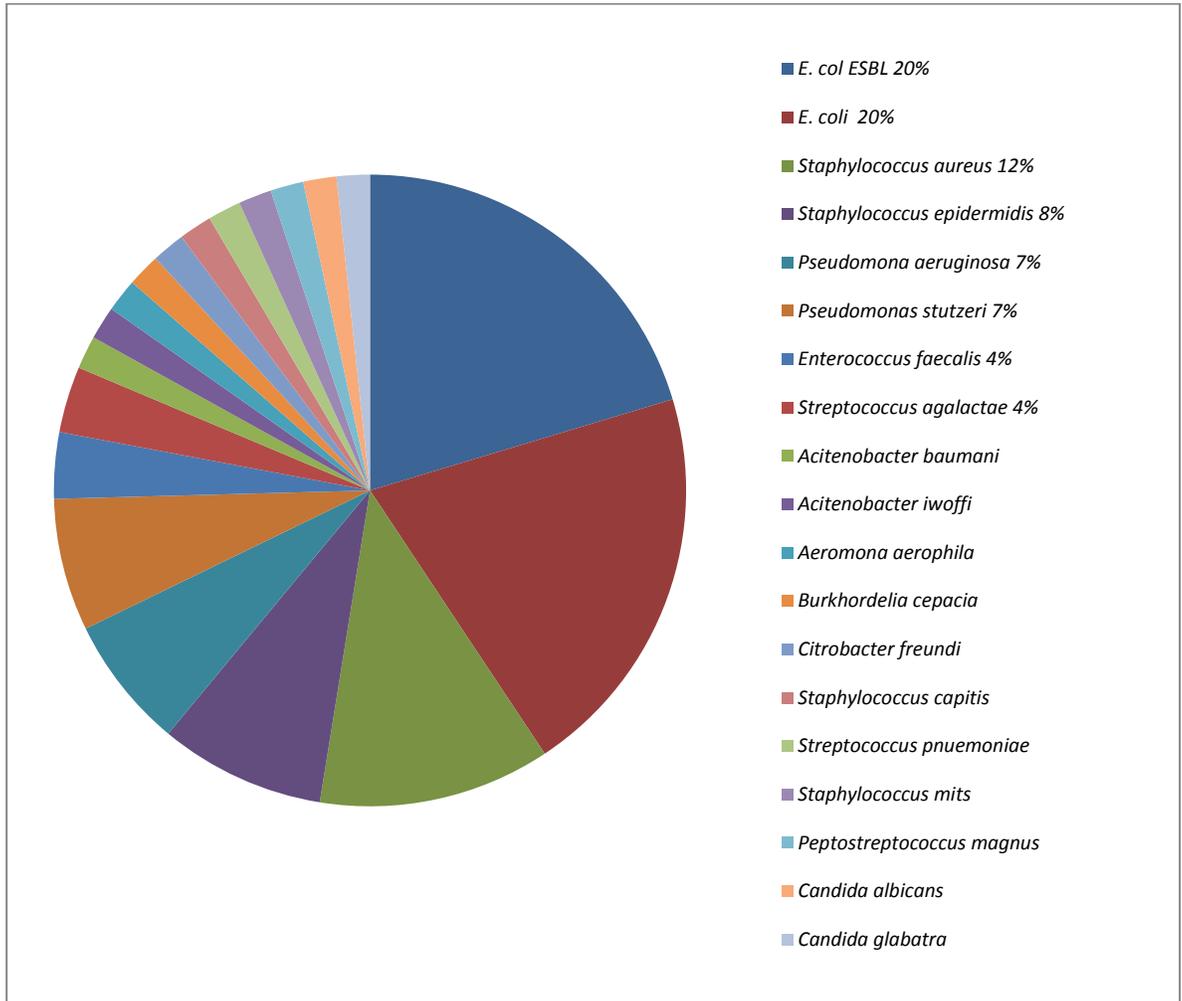
Por género; *Escherichia coli*, 24 que corresponde a 40 %, de los cuales la mitad de estos son del tipo ESBL(Beta-lactamasa de espectro ampliado); *Staphylococcus aureus* 7 (12 %); *Staphylococcus epidermidis* 5 (8%); *Pseudomona aeruginosa* 4 (7%); *Psuedomonas stutzeri* 4 (7%); *Enterococcus faecalis* 2 (4%); *Estreptococcus agalactae* 2 (4%); *Acitenobacter baumani*, *Acitenobacter iwoffi*, *Aeromonas aerophila*, *Burkholderia cepacia*,

Citrobacter freundii, *Staphylococcus capitis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus mits*, *Peptosprectococcus magnus*, *Candida albicans* y *Candida glabatra*; todos con 1 cultivo que corresponde a 1.5 % por microorganismo. Tabla 2.

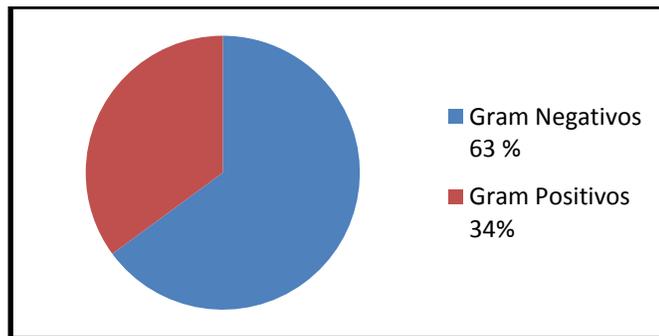
Tabla 2.

BACTERIA	NUM. CULTIVOS	%
<i>Escherichia coli</i>	24	40
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	12
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	8
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	4	7
<i>Pseudomona stutzeri</i>	4	7
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	4
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	4
<i>Acitenobacter baumani</i>	1	1.5
<i>Acitenobacter iwoffi</i>	1	1.5
<i>Aeromonas aerophila</i>	1	1.5
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	1.5
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1.5
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	1.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1.5
<i>Staphylococcus mits</i>	1	1.5
<i>Peptosprectococcus magnus</i>	1	1.5
<i>Candida albicans</i>	1	1.5
<i>Candida glabatra</i>	1	1.5

GRAFICO 5.- Hemocultivos positivos y el microorganismo aislado.



GRAFICA 6.- Porcentaje de hemocultivos Gram positivos y Gram negativos.



Los antibiogramas realizados reportaron el siguiente porcentaje de sensibilidad por microorganismo.- *Escherichia coli* sensibilidad Amikacina 100%, Ampicilina 40%, Cefotetan 100%, Cefazolina 92%, Cefepime 92%, Ceftazidima 92%, Cefotaxima 92%, Ceftriaxona 92%, Imipenem 100 %, Ciprofloxacino 33%, Levofloxacino 58 %, Pipe/Tazo 100%, Trimetropin/Sulfametoxazol 33%; *Escherichia coli ESBL* Amikacina 100%, Cefotetan 75%, Ampicilina, Cefazolina, Cefepime, Ceftazidima, Cefotaxima, Ceftriaxona no reportaron sensibilidad al medicamento, Imipenem 100 %, Ciprofloxacino 25%, Levofloxacino 25%, Pipe/Tazo 100% y Trimetropin/Sulfametoxazol 33%. *Pseudomona aeruginosa* presento resistencia a todos los medicamentos del panel de antibiograma, *Pseudomonas stutzeri* presento un 100 % de sensibilidad a los medicamentos del panel. *Acitenobacter baumani* presento resistencia a todos los antibióticos del panel. *Acitenobacter iwoffii* y *Aeromonas aerophila* presentaron sensibilidad a todos los antibióticos utilizados en el panel. *Citrobacter freundii* sensibilidad a Amikacina, Cefepime, Cefotetan, Ceftazidima, Imipenem, Pipe/Tazo y resistencia a Ampicilina, Cefazolina, Cefotaxima, Ceftriaxona, Ciprofloxacino y Levofloxacino.

Enterococcus faecalis sensibilidad Ampicilina 50% y Vancomicina 100 %, Resistencia a Ciprofloxacino y Levofloxacino. *Streptococcus agalactiae* 100 % de sensibilidad a Ampicilina, Ciprofloxacino, Levofloxacino y Vancomicina. *Staphylococcus aureus* sensibilidad a Ceftriaxona 28%, Ciprofloxacino 28%, Levofloxacino 28%, Oxaciclina 28%, Vancomicina y Trimetropin/Sulfametoxazol 100% y resistencia a Ampicilina. *Staphylococcus epidermidis*, Ceftriaxona sensible 20%, Ciprofloxacino 20%, Levofloxacino 40%, Oxaciclina 10%, Trimetropin/Sulfametoxazol 60% y Vancomicina 100%. *Staphylococcus capitis* solo mostro sensibilidad a la Vancomicina. *Streptococcus pneumoniae* sensibilidad a todos los antibióticos del panel. *Streptococcus mits* únicamente resistencia a la Ampicilina, resto de medicamentos sensibles.

Porcentaje de sensibilidad de microorganismos a antibiótico se muestran en la tabla 3 y 4.

TABLA 3.- Porcentaje de Sensibilidad a los antibióticos de microorganismos gram negativos.

ANTIBIOTICO	<i>E. coli</i> ESBL	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. stutzeri</i>
AMIKACINA	100	100	0	100
AMPICILINA	0	40	0	100
CEFOTETAN	75	100	0	100
CEFAZOLINA	0	92	0	100
CEFEPIME	0	92	0	100
CEFTAZIDIMA	0	92	0	100
CEFOTAXIMA	0	92	-	-
CEFTRIAXONA	0	92	0	100
IMIPENEM	100	100	0	100
CIPROFLOXACINO	25	33	0	100
LEVOFLOXACINO	25	58	0	100
PIPE/TAZO	100	100	0	100
TRIMP/SULFX	33	33	-	-

TABLA 4. Porcentaje de sensibilidad a los antibióticos de microorganismos gram positivos

ANTIBIOTICO	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Streptococcus agalactae</i>	<i>Streptococcus pneumonia</i>
AMPICILINA	0	0	50	100	100
CEFTRIAXONA	28	20	-	-	100
CIPROFLOXACINO	28	20	0	100	100
LEVOFLOXACINO	28	40	0	100	100
OXACICLINA	28	10	-	-	100
VANCOMICINA	100	100	100	100	100
TRIMEP/SULFAS	100	60	-	-	100

Porcentaje de sensibilidad por microorganismo a los antibióticos. Gráficos.

Gráfico 7.-Porcentaje Sensibilidad de *Escherichia coli*.

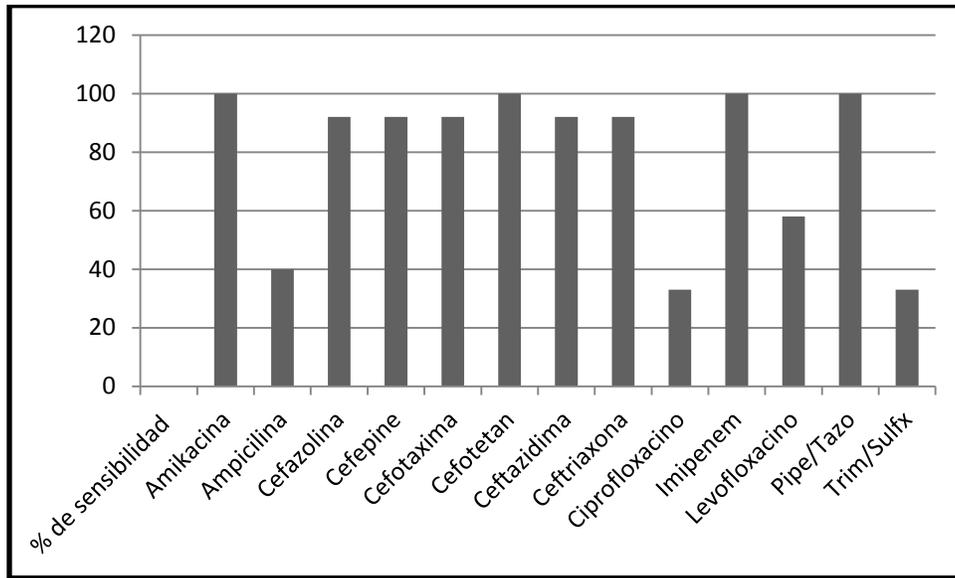


Gráfico 8 .- Porcentaje de sensibilidad de *Escherichia coli* ESBL

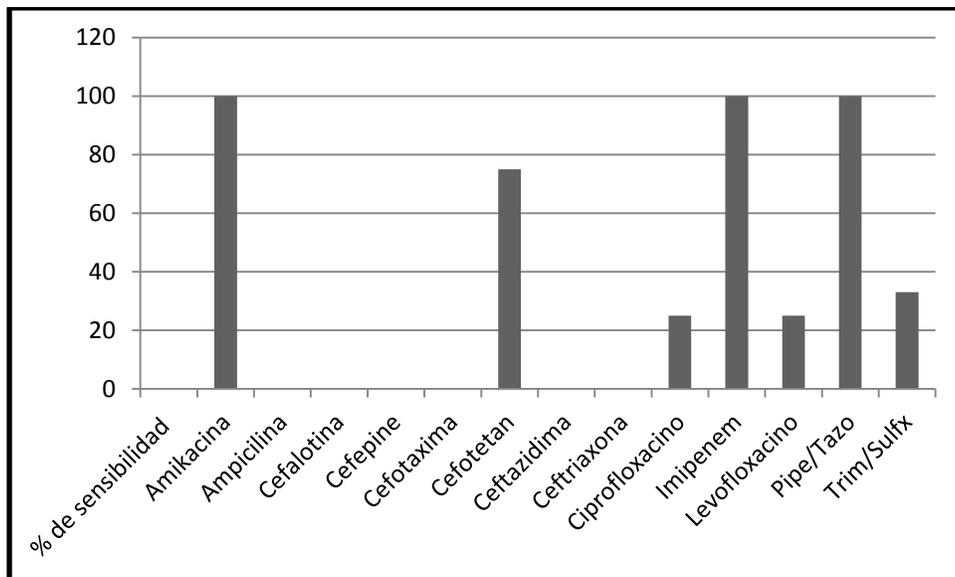


Gráfico 9.- Porcentaje de sensibilidad por *Staphylococcus aureus*.

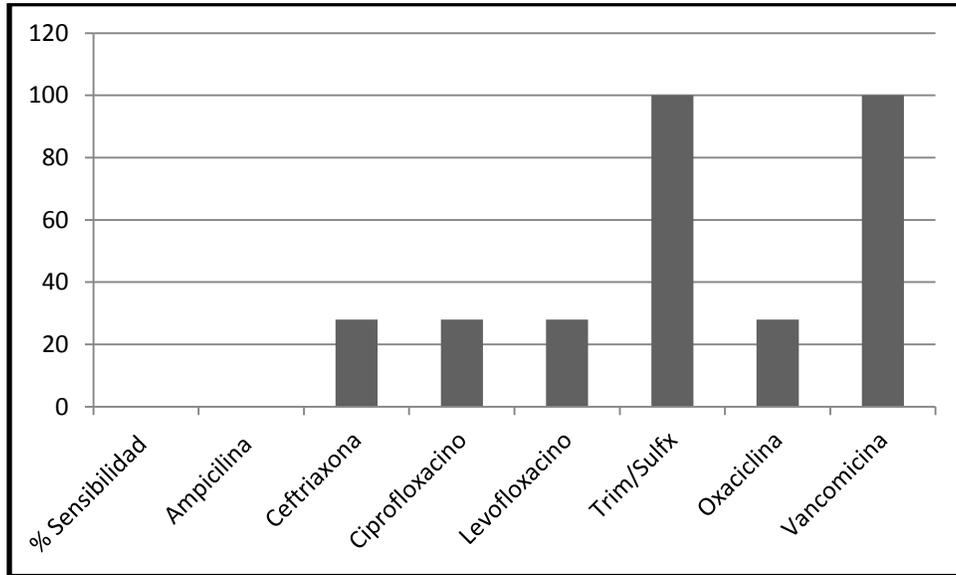


Gráfico 10.- Porcentaje de sensibilidad por *Staphylococcus epidermidis*

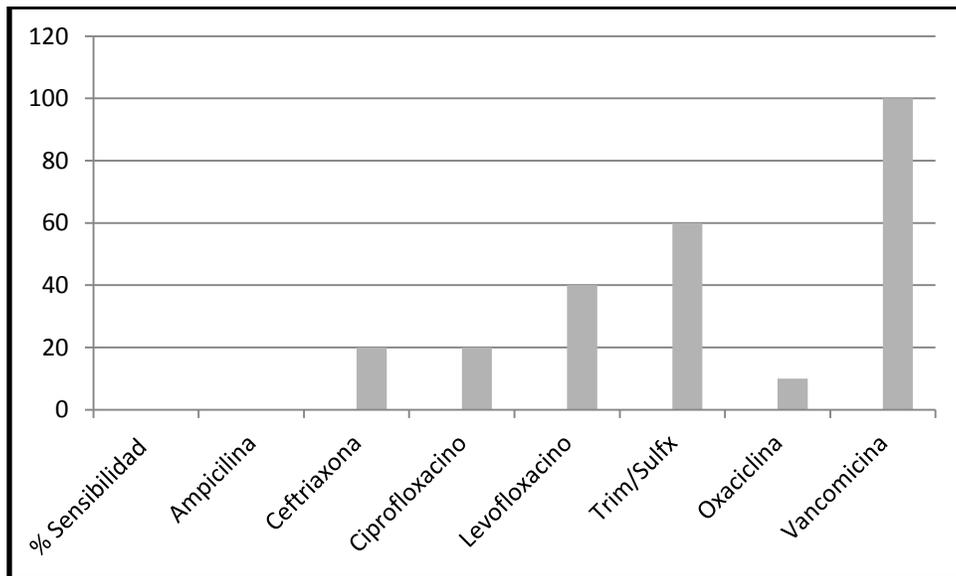
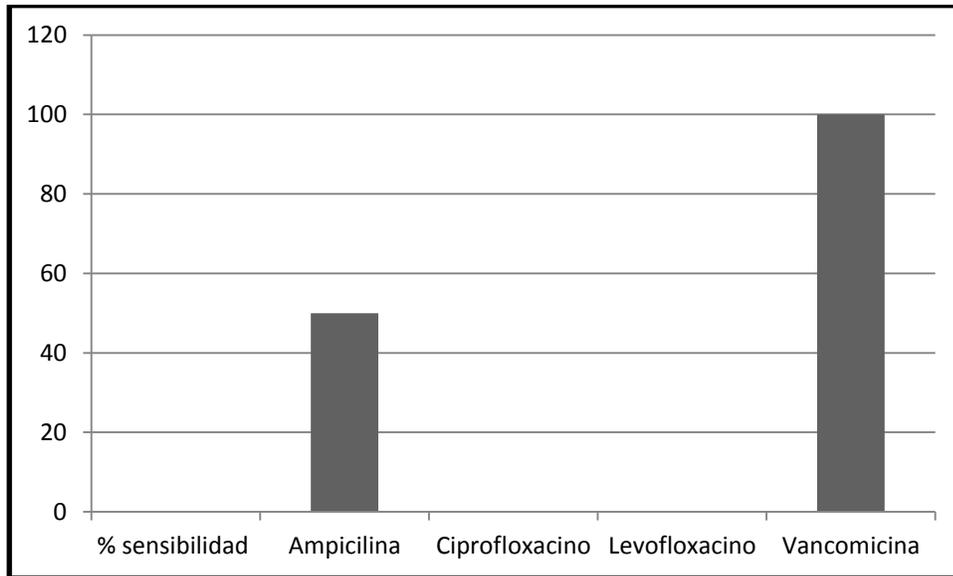


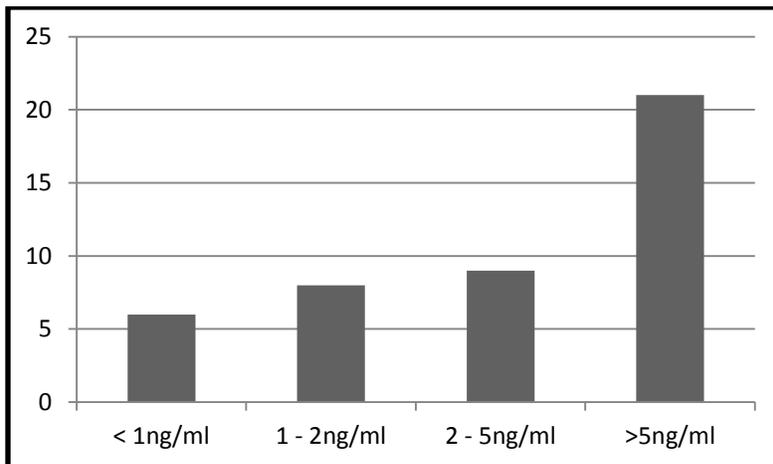
Gráfico 11.- Porcentaje de sensibilidad a *Enterococcus Faecalis*.



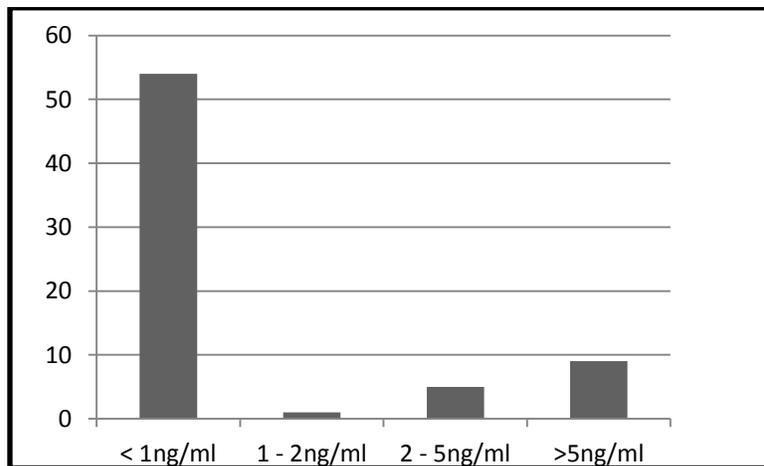
El promedio de los niveles de Procalcitonina en cultivos positivos fue de 29 ng/ml con una DE 47 y un rango de 0.6 a 200 ng/ml. El valor promedio de Procalcitonina en cultivos negativos fue de 4 ng/ml con una DE 12 y un rango de 0.05 a 86 ng/ml. Gráficos 12 y 13. El análisis de T de Student fue 0.0003065 lo que indica que las dos grupos de los niveles de Procalcitonina si presenta significancia estadística.

Se tomaron tres puntos de corte como sospecha de Sepsis: 1 ng/ml, 2 ng/ml y 5 ng/ml. Se utilizó el Teorema de Bayes obteniendo estos resultados: con punto de corte de 1 ng/ml, VPP 79.10 % y VPN 90.16 %; 2 ng/ml, VPP 77.59 % y VPN 80 %; y 5 ng/ml, VPP 81.40 % y VPN 71.76 %.

GRÁFICA 12. Rangos de los niveles de Procalcitonina y el número de paciente con hemocultivo positivo.



GRÁFICA 13.- Rango de los niveles de Procalcitonina y el número de paciente con hemocultivo negativo.



DISCUSIÓN.-

El laboratorio clínico es una gran herramienta diagnóstica, sin embargo la clínica sigue siendo el pilar para la realización de diagnósticos en la medicina actual, pero cada vez más, existen marcadores biológicos, pruebas de laboratorio que ayudan al diagnóstico de enfermedades con procesos fisiopatológicos no bien definidos.

La sepsis, al ser una reacción inflamatoria sistémica secundaria a un proceso infeccioso, el medir marcadores inflamatorios no específicos es de poca utilidad; por ende, la utilización en especial de la Procalcitonina como marcador de sepsis tiene una gran ventaja, ya que es específica a procesos infecciosos bacterianos. La medición de los valores séricos de Procalcitonina tiene una relación directa con el proceso infeccioso que se presente, por lo que se deduce que es un buen marcador precoz para pacientes con sospecha de sepsis. El análisis estadístico por la T de Student demuestra que existe una significancia estadística en los pacientes con hemocultivo positivo-Procalcitonina y hemocultivos negativos-Procalcitonina.

En este trabajo, se demostró que la Procalcitonina tiene un Valor Predictivo Positivo bueno para el diagnóstico precoz de sepsis en pacientes con sospecha, pero además presenta un buen Valor Predictivo Negativo para descartar algún proceso de sepsis en paciente con sospecha clínica, con un punto de corte mayor a 1 ng/ml. Los resultados de hemocultivo, se presentan en mayor medida en pacientes de edad avanzada, convirtiéndose en ello en un grupo de riesgo para presentar sepsis. El sexo con mayor frecuencia de hemocultivos positivo fue el masculino, no encontrando una explicación a tal fenómeno. Los microorganismos más frecuentes identificados fueron las bacterias gram negativas, concordando con la literatura internacional y en estudios epidemiológicos en México.

La *Escherichia coli* fue el agente etiológico más frecuente presentando resistencia a antibióticos de uso común, como ampicilina, ciprofloxacino y Trimetropin/Sulfametoxazol, por lo que se opina en descartar estos medicamentos en el tratamiento y utilizar otro tipo de esquemas antimicrobianos.

Para las bacterias gram positivas, el agente etiológico más frecuente fue el *Staphylococcus aureus*, presentando una sensibilidad al uso de medicamentos como Trimetropin/Sulfametoxazol, ampicilina, cefalosporinas de tercera generación, quinolonas, vancomicina, oxaciclina. El único microorganismo gram positivo resistente fue *Staphylococcus epidermidis* y los únicos medicamentos sensibles para este microorganismo fueron vancomicina y oxaciclina. La infección por *Pseudomona aeruginosa* presento multiresistencia no encontrando ningún antibiograma ampliado que pudiera solucionar este detalle.

CONCLUSION:

- 1.- La medición de los niveles de Procalcitonina en pacientes con sospecha de sepsis sí es una prueba útil para establecer el diagnóstico.
- 2.- El punto de corte que presenta mejor VPP Y VPN en los resultados de Procalcitonina para pacientes con sospecha de sepsis es de 1 ng/ml.
- 3.- La frecuencia de bacterias aisladas en los hemocultivos realizados concuerda con la literatura internacional en donde predomina bacterias gram negativas; *Escherichia coli* con un porcentaje de 40 %; seguido de bacterias gram positivas, *Staphylococcus aureus* con un 12 %.
- 4.- Las bacterias gram negativas presentan sensibilidad a terapia con Amikacina, ciprofloxacino, levofloxacino y las cefalosporinas de tercera generación.
- 5.- Se presenta una amplia resistencia a la utilización de Ampicilina, Trimetropin-Sulfametoxazol, así como una multiresistencia antimicrobiana en el caso de *Pseudomona aeruginosa*.
- 6.- Se recomienda la revisión y la aplicación de la guía: Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones Internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque séptico. Critical Care Medicine ⁽¹⁶⁾.

BIBLIOGRAFIA.-

- 1.-Salgado López, Diego; Rodríguez Pascual, Carlos; BACTERIEMIA, SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO; TRATADO de GERIATRÍA para residentes. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología; International Marketing & Communication S. A.; 2006.
- 2.-Wacker, Christina; et al: Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta- analysis: *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 426–35.
- 3.-Schuetz , Philipp; et al; Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy; *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 8(5), 575–587 (2010)
- 4.-Kibe, Savitri; et al: Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 2: ii33–ii40.
- 5.- Huang T-S, Huang S-S, Shyu Y-C, Lee C-H, Jwo S-C, et al. (2014) A Procalcitonin-Based Algorithm to Guide Antibiotic Therapy in Secondary Peritonitis following Emergency Surgery: A Prospective Study with Propensity Score Matching Analysis. *PLoS ONE* 9 (3).
6. - Fazili, Tasaduq; et al; Role of procalcitonin in guiding antibiotic therapy; *Am J Health-Syst Pharm.* 2012; 69:2057-61.
7. - Stannard, Daphne; Procalcitonin to Initiate or Discontinue Antibiotics in Acute Respiratory Tract Infections; *Critical Care Nurse* Vol 34, No. 2, APRIL 2014
8. - Hohn, Andreas, et al; Procalcitonin-guided algorithm to reduce length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock; Hohn et al. *BMC Infectious Diseases* 2013, 13:158.
- 9.- Assink-de Jong, Evelien; et al; Stop Antibiotics on guidance of Procalcitonin Study (SAPS): a randomized prospective multicenter investigator-initiated trial to analyse whether daily measurements of procalcitonin versus a standard-of-care approach can safely shorten antibiotic duration in intensive care unit patients - calculated sample size: 1816 patients; Assink-de Jong et al. *BMC Infectious Diseases* 2013, 13:178.
- 10.- Saeed, K; et al; Reduction in antibiotic use through procalcitonin testing in patients in the medical admission unit or intensive care unit with suspicion of infection; *Journal of Hospital Infection* 78 (2011) 289 e 292.
11. - Limper M, Procalcitonin guided antibiotic therapy in patients presenting with fever in the emergency department, *J Infect* (2014)
12. - Dusemund, F; et al; Influence of procalcitonin on decision to start antibiotic treatment in patients with a lower respiratory tract infection: insight from the observational multicentric ProREAL surveillance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2013) 32:51–60.
13. - Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. *The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med* 2003; 348:1546-1554).

14. - Bouza E, Pérez-Molina J, Muñoz P. Report of ESGNI01 and ESGNI02 studies. Bloodstream infections in Europe. *Clin Microbiol Infect (CMI)* 1999; 5 (Suppl 2): 2S1-2S12

15.- RANGEL FRAUSTO M Sigfrido, Epidemiología de la sepsis bacteriana; ENF INFECC Y MICROBIOL 1999; 19 (4):173-80.

16.- Dellinger Philip R.; et al; Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico, 2012; Critical Care Medicine; Febrero de 2013 • Volumen 41 • Número 2

17. -Inserto REF 30 450; VIDAS^R B-R-A-H-M-S PCT (PCT).

18. - WalkAway^R SI Instrument Guide. LabProTM. 9020 - 6745, Rev A.