



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**CAMBIOS TEMPRANOS EN LOS NIVELES DE PROCALCITONINA COMO FACTOR
PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CRÍTICOS.**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

PRESENTA
DRA. ZAIRA NOEMI SALMERÓN HARO

TUTOR DE TESIS:
DR. JOSÉ ANTONIO FONSECA LAZCANO

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.



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

AUTORIZACION:


DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

DIRECTOR DE ENSEÑANZA


DR. JOSÉ GUILLERMO DOMÍNGUEZ CHERIT.

SUBDIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA


DR. EDUARDO RIVERO SIGARROA

JEFE DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS


DR. JOSÉ ANTONIO FONSECA LAZCANO

ADSCRITO A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

DIRECTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

“Agradezco en primer lugar a Dios, quien me dio fe para continuar, creer en una misión la cual parecía imposible terminar. A mi abuelo quien mientras estaba entre nosotros me inspiró fuerza y amor por la medicina, y el prójimo, y ahora desde el cielo me da el valor para enfrentar la muerte día con día.

A mis maestros, principalmente al Dr. Rivero Sigarroa y Dr. Fonseca Lazcano, quienes en el andar científico me encaminaron y dieron la mano.

Pero sobre todo la dedico con inmenso amor y cariño, a quienes han dado todo lo posible en la vida para que cumpliera mis sueños, Mis padres, Leonardo y Flavia, mi máximo amor en la vida”

INDICE

1.-Introducción.....	5
2.-Marco teórico.....	7
3.- Definición del problema.....	11
4.- Hipótesis.....	13
5.-Objetivos del estudio.....	15
5.1.- Objetivo general.....	16
5.2.- Objetivos específicos.....	16
6.-Método.....	17
6.1.- Diseño del estudio.....	18
6.2.- Población.....	18
6.3.- Variables.....	19
6.4 Análisis estadístico.....	20
7.-Resultados.....	21
8.-Conclusiones.....	26
10.-Bibliografía.....	28



INTRODUCCION



INTRODUCCIÓN

La sepsis grave es la causa de mayor mortalidad en la Unidad de Terapia Intensiva.

Se ha tratado de buscar una manera oportuna para un diagnóstico temprano y con esto reducir la mortalidad de los pacientes con sepsis y disfunción orgánica múltiple.

Los marcadores de inflamación como proteína C reactiva (PCR) y los leucocitos no han probado ser los mejores marcadores para identificar a pacientes que necesitan terapia antimicrobiana debido a que su sensibilidad y especificidad son bajas para infección bacteriana.

En los últimos años se ha utilizado a la procalcitonina (PCT), en el diagnóstico y seguimiento de la sepsis.

Se ha encontrado que el incremento de PCT por un día es un predictor independiente de sobrevida y los cambios día a día pueden identificar a pacientes con alto riesgo de mortalidad en la UTI.

Sin embargo aun no es clara la utilidad de esta como factor pronostico de mortalidad, lo que nos conduce a realizar este protocolo.



MARCO TEORICO



MARCO TEORICO

Antecedentes:

Actualmente se sabe que la sepsis es una etiología importante de mortalidad en los pacientes críticos, el retraso en el diagnóstico y tratamiento resulta en una rápida progresión de colapso circulatorio.

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.

Marcadores para sepsis.

El marcador ideal de infección debe tener las siguientes características:

- Sensibilidad alta aun 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
- Elevarse en etapas tempranas, tener valor pronóstico significativo.
- Requerir un ensayo de laboratorio técnicamente fácil para su determinación.

Al establecerse los métodos de cuantificación de procalcitonina en 1996, se encontró un instrumento valioso para la identificación de infecciones bacterianas graves y complicaciones secundarias a inflamación sistémica como sepsis grave y complicaciones secundarias a inflamación sistémica como sepsis grave, y choque séptico.

A diferencia de otros reactantes de fase aguda, la procalcitonina es útil en la diferenciación de enfermedades infecciosas bacterianas graves, de procesos inflamatorios de otras etiologías, siendo el principal estímulo la presencia de endotoxinas en la sangre. Su grado de elevación es dependiente de la gravedad de cuadro clínico.

Síntesis de procalcitonina:

La PCT es un precursor de calcitonina, es una proteína de 116 aminoácidos con peso molecular de 13 kDa, a su vez es precursor de tres moléculas distintas: calcitonina, katalcina y aminoprocitonina. Probablemente se degrada por proteasas específicas y tiene una vida media de 25 a 30 hrs. No se ha establecido una vía específica de eliminación.

El principal estímulo para su liberación dentro de la circulación sistémica en procesos infecciosos es la presencia de endotoxinas, exotoxinas y citosinas, sus niveles se incrementan a las 3 o 4 horas, alcanzan un pico a las seis horas y una meseta después de 24 horas. Haciéndolo un potencial marcador temprano de sepsis.

La determinación 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 representan una elevación leve, de 2 ng/ml a 5 ng/ml se consideran moderadamente elevados. Y valores mayores a 5 ng/ml son considerados niveles muy altos, determinaciones mayores de 10 ng/ml son casi indicativas de sepsis grave, choque séptico y síndrome de disfunción orgánica múltiple.

Indicaciones

Las indicaciones posibles para la determinación de PCT son:

1.- diagnóstico de infección en inflamación sistémica severa.

2.- Monitorización del tratamiento y el curso de las infecciones bacterianas, las determinaciones seriadas pueden ser utilizadas para monitorizar el curso de la enfermedad y el seguimiento de un régimen terapéutico en todas las infecciones bacterianas graves.

3.- Diagnostico diferencias en enfermedades inflamatorias y fiebre de origen desconocido

4.- manejo y seguimiento de enfermedades inflamatorias de origen desconocido.

5.- Inflamación pronostica y manejo clínico en sepsis, choque séptico y disfunción orgánica múltiple.

Procalcitonina en sepsis

Ha sido propuesta recientemente como marcador de infección bacteriana en pacientes críticamente enfermos. La elevación sérica de procalcitonina correlaciona con complicaciones asociadas a infecciones tales como disfunción orgánica o trastornos metabólicos y es útil para detectar sepsis grave o choque séptico.

Se ha reportado en algunos meta análisis que la pro calcitonina es superior a los valores de proteína C reactiva como marcados. Y se sugiere que esta debe ser incluida en las guías de diagnóstico de sepsis. Y en la práctica clínica en terapia intensiva. Siendo un test rápido y temprano para el diagnóstico de sepsis en pacientes críticos no inmunocomprometidos, y ayuda a decidir si un paciente se encuentra infectado

Así mismo hay estudios que sugieren que una disminución de la procalcitonina en las primeras 48 horas, del 30% o su persistencia en niveles menores de .25 ng/ml es un indicador de resultados favorables.



DEFINICION DEL PROBLEMA



DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Actualmente no existe un marcador de sepsis temprano que acorte el tiempo diagnóstico, facilite la diferencia entre infección y causas no infecciosas de inflamación así como las consecuencias de disfunción orgánica o choque y con esto predecir mortalidad en los pacientes críticos.

Ante este escenario se realiza este protocolo, con el objetivo de correlacionar los niveles de procalcitonina a las 24 y 72 hrs del ingreso a terapia intensiva, con pronóstico y mortalidad en dicha estancia.



HIPÓTESIS



HIPÓTESIS

Los cambios tempranos en los niveles de procalcitonina se consideran factor pronóstico en la mortalidad de pacientes críticos.



OBJETIVOS



OBJETIVOS

a.- General

Identificar si los cambios tempranos en los niveles de procalcitonina se relacionan con el pronóstico y mortalidad en pacientes críticos

b.- Específicos.

- Relacionar los niveles de procalcitonina al ingreso a terapia intensiva con escalas pronosticas de gravedad.
- Estimar los cambios en los niveles de procalcitonina a las 24 y 72 horas de su ingreso a Terapia intensiva.



MÉTODO



MÉTODO

1. MATERIAL Y METODOS

a. Tipo de estudio:

Cohorte longitudinal y Prospectivo.

b. Universo y muestra

Pacientes ingresados a Unidad de Terapia intensiva del Instituto Nacional de Ciencias médicas y nutrición Salvador Zubirán en el período correspondiente del mes de mayo a julio de 2014.

c. Lugar

Instituto nacional de ciencias médicas y nutrición Salvador zubirán

d. Población

Pacientes ingresados a Unidad de Terapia intensiva del Instituto Nacional de Ciencias médicas y nutrición Salvador Zubirán

i. Criterios de inclusión

1. Pacientes ingresados con sepsis o choque séptico
2. Atendidos en la Unidad de Terapia intensiva del Instituto Nacional de Ciencias médicas y nutrición Salvador Zubirán
3. Cualquier género.
4. Mayores de 18 años.

ii. Criterios de exclusión

1. Pacientes con Neutropenia definida como Neutros totales menores a 500 cell acorde a las guías IDSA 2011.
2. Pacientes con otro tipo de inmunodeficiencia conocida.

e. Variables

VARIABLES:

EDAD

Definición conceptual Tiempo de existencia desde el nacimiento.

Definición operacional Número de años al momento de la primera valoración en la clínica de diabetes..

Escala de medición. Discreta: Años.

GENERO

Definición conceptual Conjunto de seres que tiene uno o varios caracteres en común.

Definición operacional Llámese masculino o femenino

Escala de medición. Nominal con las siguientes categorías: Masculino/femenino

PROCALCITONINA

Definición conceptual: Péptido precursor de la calcitonina de 116 aminoácidos sintetizado a partir del gen CALC-1 situado en el cromosoma 11

Definición operacional: Cifras de niveles de procalcitonina en los siguientes rangos:

PCT < 0.5 ng/ml: se relaciona a infecciones localizadas.

PCT > ó = 0.5 ng/ml y menor a 2 ng/ml: se relaciona a datos de sepsis con riesgo moderado de progresar a sepsis grave.

PCT > ó = 2 ng/ml y menor a 10 ng/ml: asociada a sepsis con riesgo alto de progresión a sepsis grave.

PCT > 10 ng/ml: asociada a sepsis severa y choque séptico.

Escala de medición: Continua medida en ng/ml

SEPSIS

Definición conceptual: la presencia de un foco infeccioso probable o documentado acompañado de manifestaciones sistémicas de infección además con al menos dos de los siguientes criterios: T° > 38.3 o <36 FC >90 lxm, Leucos >12000 o <4000

Sepsis severa se define como sepsis además de disfunción orgánica o hipoperfusión tisular inducida por sepsis.

Choque séptico se define como hipotensión inducida por sepsis la cual persiste a pesar de una adecuada reanimación hídrica.

Variables de disfunción orgánica:

Pao₂/Fio₂ = < 300; oliguria, incremento de creatinina mayor .5mg/dl, INR >1.5 o PTT > 60s. PLT <100 mil, Hiperbilirrubinemia BT > 4mg/dl,

Definición operacional: Pacientes con foco infeccioso en tres estadios, sepsis, sepsis severa y choque séptico,

Escala de medición: Nominal con las siguientes categorías: sepsis, sepsis severa y choque séptico.

MORTALIDAD

Definición conceptual: cantidad de personas que mueren en un lugar y en un periodo de tiempo determinado, en relación con el total de la población.

Definición operacional: Número de pacientes fallecidos a los 28 días de su ingreso debido a causa directa de sepsis.

Escala de medición: nominal porcentaje

f. Descripción del estudio:

Se trata de un estudio de tipo COHORTE LONGITUDINAL Y PROSPECTIVO, se obtuvieron los datos de expedientes de pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, con la finalidad de determinar si los valores de PCT al ingreso y 72 hrs impactan en el pronóstico y mortalidad de pacientes con sepsis.

g. Procedimientos:

Se seleccionaron 28 pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el periodo comprendido mayo a junio de 2014..

Los pacientes seleccionados para este estudio fueron únicamente las personas diagnosticadas con sepsis, sepsis severa o choque séptico, sin distinción de sexo ni edad. Las personas con inmunodeficiencias fueron excluidas de este estudio.

El instrumento de trabajo es la revisión de historias clínicas y exámenes de laboratorio a su ingreso y a las 72 hrs.



RESULTADO



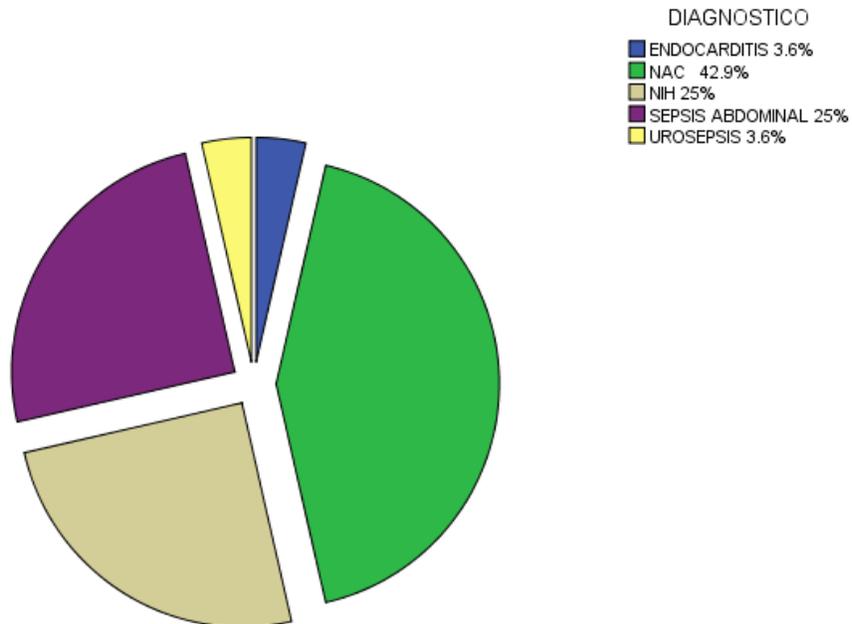
RESULTADOS

Se reclutaron 28 pacientes en el periodo comprendido mayo a julio de 2014.

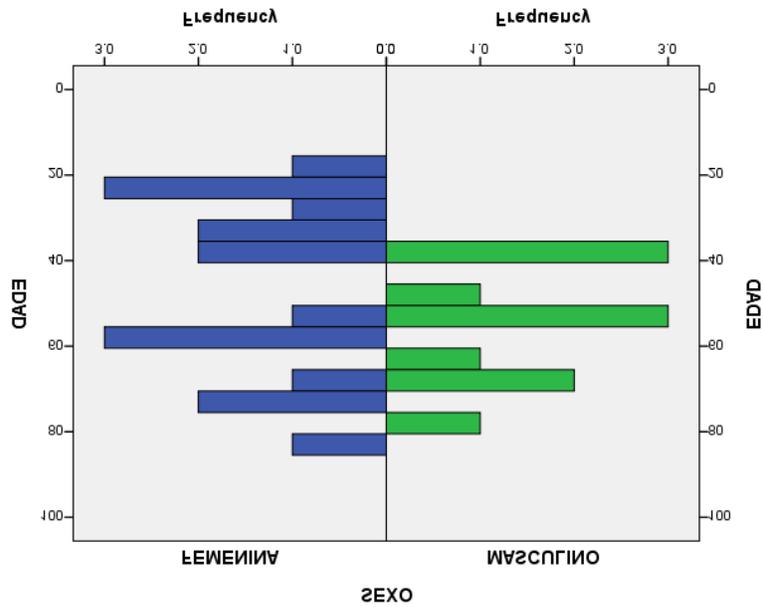
Todos con diagnóstico de infección a su ingreso, distribuidos como se muestra en la tabla 1.

DIAGNOSTICO				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NAC	12	42.9	42.9
	NIH	7	25.0	67.9
	UROSEPSIS	1	3.6	71.4
	ENDOCARDITIS	1	3.6	75.0
	SEPSIS ABDOMINAL	7	25.0	100.0
	Total	28	100.0	100.0

TABLA 1. DIAGNOSTICO AL INGRESO



De los cuales 17 mujeres, 11 hombres con un rango de edad 21 a 82 años con un promedio de 48.9 años



Del total de 28 pacientes se obtuvo aislamiento de 16 de ellos.

DIAGNOSTICO * AISLAMIENTO

Recuento		AISLAMIENTO		Total
		SIN AISLAMIENTO	CON AISLAMIENTO	
DIAGNOSTICO	NAC	6	6	12
	NIH	2	5	7
	UROSEPSIS	0	1	1
	ENDOCARDITIS	0	1	1
	SEPSIS ABDOMINAL	4	3	7
Total		12	16	28

Se calculó la delta de procalcitonina (Ingreso – muestra a las 72 horas): 21+/- 82.3 ng/ml. En 21 pacientes la procalcitonina descendió, solo en siete ocasiones aumentó.

La mortalidad del grupo fue de 7% (n=2). El SOFA al ingreso fue de 6.85+/-2.74 puntos. El promedio de procalcitonina de ingreso fue de 25.9 +/-88.5 ng/ml.

En análisis multivariado se observó una mala correlación entre la delta de procalcitonina y los días de estancia (r^2 0.0%, p 0.658). También se observó mala correlación entre la magnitud de la gravedad (SOFA al ingreso) y la delta de procalcitonina (r^2 3.1%, p 0.186).

PctING * SOFAING

Recuento

		SOFAING											Total
		2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00	8.00	9.00	10.0	11.0	13.0	
PctING	NORMAL	0	1	0	2	0	1	0	1	0	1	1	7
	LEVE	1	1	2	0	1	1	1	1	0	0	0	8
	MODERADA	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	3
	ALTO	0	0	0	0	1	0	1	2	0	0	0	4
	CHOQUE	0	0	0	1	1	0	2	1	1	0	0	6
Total		1	2	2	5	3	2	4	5	2	1	1	28

NIVELES DE PROCALCITONINA Y SOFA AL INGRESO

La correlación con mortalidad tampoco fue significativa (r^2 0.0% p 0.717%).

No se observó correlación significativa entre los valores de procalcitonina de ingreso, y la severidad de la enfermedad cuantificada por el SOFA: r^2 3.5%, p 0.172.

En análisis univariado se observó la misma tendencia:

Delta de procalcitonina versus días de estancia (r 0.656, p 0.157).

Delta de procalcitonina versus mortalidad (r 0.196, p 0.673).

No se observó correlación significativa entre el cambio de los niveles procalcitonina y la gravedad de la enfermedad en el enfermo crítico.

No hay correlación significativa entre el cambio de los niveles de procalcitonina y la mortalidad en el enfermo grave.

Recuento

DIFERENCIA DE PROCA AL INGRESO Y 72 HRS * SOFA A LAS 72 HRS		SOFAFIN								Total	
		2.00	3.00	4.00	5.00	6.00	7.00	8.00	9.00		12.00
DIFERENCIA	DISM. > 30%	1	2	2	2	2	2	2	3	2	18
	DISM. < 30%	0	0	1	0	0	2	0	0	0	3
	IGUAL	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2
	AUMENTO	0	1	0	1	0	1	0	1	0	4
Total		1	3	4	4	2	5	2	4	2	27

No se observó correlación significativa entre el cambio de los niveles de procalcitonina y los días de estancia en la unidad.

DIFERENCIA DE PROCA AL INGRESO Y 72 HRS * SOFA A LAS 72 HRS		DIAS DE ESTANCIA					Total
		< 7	7 - 14	14 - 21	21 - 30	> 30	
DIFERENCIA	DISM. > 30%	8	6	2	1	1	18
	DISM. < 30%	1	2	0	0	0	3
	IGUAL	2	0	0	0	0	2
	AUMENTO	1	1	1	0	1	4
Total		12	9	3	1	2	27



CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

Los cambios en los niveles de procalcitonina no parecen tener valor pronóstico, ni correlación clínica con la severidad de la enfermedad en el enfermo crítico.



BIBLIOGRAFIA



1. Bernard Uzzan, MD. Et.al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care. Med.* 2006; 34: 1996-2003.
2. Benjamin MP Tang, Et.al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7 : 210-217.
3. Antonia-Panagiota Georgopoulou MD, Et. Al. Early Changes of procalcitonin may advise about prognosis and appropriateness of antimicrobial therapy in sepsis. *Journal of critical care* 2011;26:331-337.
4. Alexanderr Novotny MD. Use of procalcitonin for early prediction of lethal outcome of postoperative sepsis, *The american Journal of Surgery* 2007;194: 35 – 39.
5. Emanuel P. Rivers MD. Improving Outcomes for severe sepsis and septic shock: tools for early identification of At-Risk Patient and Treatment. Protocol implementation. *Crit. Care. Clin.* 2008;23:S1-S47.
6. Brian Cohn, MD. Can Procalcitonin differentiate sepsis from systematic inflammatory response syndrome without infection. *Annals of emergency medicine* 2014
7. Michael Wolff, What procalcitonin brings to management of sepsis in the UCI. *Crit care* 2010, 14; 1007.
8. Mohd Basri Mat, Procalcitonin clearance for early prediction of survival in critically ill patient with severe sepsis, *Crit Care research* 2014.
9. Dandona P, Nix D, Wilson M et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1605-1608.
10. . R au B, Steinbach G, Gansauge F et al. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 832-840
11. R au B, Krüger CM, Schilling MK. Procalcitonin: improved biochemical severity stratification and postoperative monitoring in severe abdominal inflammation and sepsis. *Arch Surg* 2004; 389: 134-144.
12. Martin G, Mannino M, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *NEJM* 2003; 348: 1546-54.
13. Dombrovskiy V, Martin A, Sunderram J, Paz H. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35(5): 1244-1250.
14. Alison G. Freifeld, et.al Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Practice Guideline* 2011:52
15. Dr. R. Phillip Dellinger; Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque séptico, *CCMJ* 2013; 41