

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

***UTILIDAD DE MARCADORES BIOQUÍMICOS PARA EL  
DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE SEPSIS***

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

PRESENTA

Dr. Arturo Resio Spinoso

ASESORES

Dr. Alejandro Esquivel Chávez  
Dr. José Ángel Baltazar Torres

MÉXICO D. F

2013.





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.

---

Dr. Jesús Arenas Osuna  
Jefe de la División de Educación en Salud  
UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"  
Centro Médico Nacional La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social

---

Dr. José Ángel Baltazar Torres  
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina del Enfermo en Estado Crítico  
Unidad de Cuidados Intensivos  
UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"  
Centro Médico Nacional La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social

---

Dr. Arturo Resio Spinoso  
Residente del Curso de Especialización en Medicina del Enfermo en Estado Crítico

## INDICE

	Pág.
Resumen.....	4
Summary.....	5
Introducción.....	6
Materiales y métodos.....	11
Resultados.....	12
Tabla 1.....	13
Tabla 2.....	14
Tabla 3.....	16
Tabla 4.....	17
Tabla 5.....	19
Tabla 6.....	20
Discusión.....	21
Conclusiones.....	23
Bibliografía.....	24

## RESUMEN

**TITULO:** Utilidad de marcadores bioquímicos para el diagnóstico temprano de sepsis

**OBJETIVO:** Evaluar la utilidad de la procalcitonina (PCT), proteína C reactiva (PCR), dimero D (DD) y el cortisol sérico (CS), como marcadores tempranos de infección, en pacientes críticamente enfermos con sospecha de sepsis.

**MATERIAL Y METODOS:** Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo, del 01 de Marzo de 2012 al 31 de Septiembre de 2012. Se tomaron muestras de sangre periférica de manera consecutiva, al momento del ingreso y posteriormente cada 48 horas hasta el egreso del servicio, las muestras analizaron por Inmunocromatografía, turbidimetría, Nefelometría y Quimioluminiscencia, los resultados se evaluaron por separado y se correlacionaron en tablas tetracóricas para determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para el diagnóstico de sepsis.

**RESULTADOS:** Ingresaron a la UCI 347 pacientes, 55 (15.85%) con respuesta inflamatoria y sospecha de sepsis por lo que fueron incluidos en el estudio, 30 hombres y 25 mujeres, el promedio de muestras procesadas por paciente fue de 3 para todos los marcadores estudiados, la PCT mostró una sensibilidad (S) del 42.86% y una especificidad (E) del 73.47%; con un VPP (valor predictivo positivo) del 71.74% y un VPN (valor predictivo negativo) del 45%, exactitud global del 54.76%. El DD mostró una S del 66.25% y una E del 40.82%; con un VPP del 64.63% y un VPN del 42.55%, exactitud global del 56.66%. La Proteína C Reactiva mostró una S del 88.75% y una E del 6.12%; con un VPP del 60.68% y un VPN del 25%, una exactitud global del 57.36%. El cortisol mostró una S del 48.75% y una E del 57.14%; con un VPP del 65% y un VPN del 40.58%, exactitud global del 51.94%.

**CONCLUSIONES:** El marcador bioquímico con mejor desempeño para el diagnóstico de sepsis fue la PCR, sin embargo su especificidad es muy baja, aunque el marcador con mayor especificidad es la PCT en nuestro estudio mostró apenas una sensibilidad del 42.8%, se podrían hacer combinaciones de marcadores para tener un diagnóstico con mas exactitud.

**PALABRAS CLAVE:** Sepsis, marcador bioquímico, cortisol, dimero D, procalcitonina, proteína C reactiva.

## ABSTRACT

**TITLE:** Utility of biochemical markers for the early diagnosis of sepsis

**OBJECTIVE:** To evaluate the usefulness of procalcitonin (PCT), C reactive protein (CRP), D-dimer (DD) and serum cortisol (CS), as early markers of infection in critically ill patients with suspected sepsis.

**MATERIAL AND METHODS:** We conducted a prospective, longitudinal, observational and descriptive of March 1, 2012 to September 31, 2012. Samples of peripheral blood consecutively on admission and then every 48 hours until discharge from service, the samples analyzed by immunochromatography, turbidimetry, nephelometry and Chemiluminescence, the results were evaluated separately and correlated in tetrachoric tables for determine the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value for the diagnosis of sepsis.

**RESULTS:** admitted to the ICU 347 patients, 55 (15.85%) with suspected inflammatory response and sepsis which were included in the study, 30 men and 25 women, average processed samples per patient was 3 for all markers studied, the PCT had a sensitivity (S) of 42.86% and a specificity (E) of 73.47%, with a PPV (positive predictive value) of 71.74% and a NPV (negative predictive value) of 45%, overall accuracy of 54.76 %. The DD showed 66.25% of the S and E of 40.82%, with a PPV of 64.63% and a NPV of 42.55%, 56.66% overall accuracy. CRP showed a 88.75% of the S and E of 6.12%, with a PPV of 60.68% and a NPV of 25%, an overall accuracy of 57.36%. Cortisol showed a 48.75% of the S and E of 57.14%, with a PPV of 65% and a NPV of 40.58%, 51.94% overall accuracy.

**CONCLUSIONS:** The best performing biochemical marker for the diagnosis of sepsis was the PCR, but its specificity is very low, although a more specific marker is the PCT in our study showed a sensitivity of only 42.8% could make combinations of markers to be diagnosed more accurately.

**KEYWORDS:** Sepsis, biochemical marker, cortisol, D-dimer, procalcitonin, C-reactive protein.

## INTRODUCCION

La sepsis severa y el choque séptico son condiciones que se presentan frecuentemente en las unidades de cuidados intensivos (UCI), se relacionan directamente con incremento significativo de la morbilidad, mortalidad y costos de atención.<sup>1, 2</sup> Se estima que en Estados Unidos se presentan 700 000 casos anuales con un costo que supera los 16.7 billones de dólares por año<sup>2</sup>. La sepsis es un continuo que inicia con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, sepsis severa y choque séptico, al tratarse de un continuo la mortalidad correlaciona con la severidad, cuando un paciente presenta sepsis se encuentra entre 20-50% pero cuando desarrolla choque séptico su mortalidad se estima entre 30-87%<sup>3</sup>, con estos antecedentes se puede comprender que cualquier medida que pueda identificar tempranamente un proceso infeccioso ocupara un papel preponderante en las decisiones del clínico.

La sepsis no es una entidad simple en la cual existe un desorden patológico único, se expresa mediante la interacción de una compleja red de mediadores bioquímicos y cascadas de amplificación, algunos son esenciales para la expresión del síndrome clínico, mientras que otros solo representan la secuela del proceso (los primeros son los mediadores y los últimos los marcadores)<sup>4</sup>. Los eventos fisiopatológicos que acompañan a la sepsis están bien estudiados y representan uno de los avances mas importantes en los últimos años, los protagonistas más conocidos son fundamentalmente el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleucina 18 (IL-18), durante las primeras horas existe, habitualmente, un predominio de mediadores pro-inflamatorios (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8) los cuales son desplazados por elementos anti-inflamatorios (IL-4, IL-10, IL-13, IFN- $\gamma$ ) este proceso se presenta 48-72 horas después de iniciado el proceso.<sup>5,6,7</sup>

Durante el proceso infeccioso, el hígado es estimulado por TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 para la producción de las proteínas de fase aguda, entre las que se encuentran la CRP (Proteína C Reactiva), proteína fijadora de lipopolisacarido (PBL), y el complemento (C3 y C9).<sup>8</sup>

Algunas sustancias inflamatorias se comparten en los pacientes que cursan con infección o con otras enfermedades inflamatorias no infecciosas, por lo tanto la utilización de marcadores humorales o bioquímicos se perfila como una herramienta útil en el diagnóstico y monitorización de este complejo síndrome clínico. Ninguna autoridad mundial pone en duda en la importancia del empleo de los marcadores humorales en etapa temprana, a pesar de que varios estudios clínicos muestran resultados contradictorios.

Actualmente, se han propuesto algunos marcadores para la detección temprana de la sepsis entre los que se encuentran: la procalcitonina (PCT), proteína C reactiva (PCR), dimero D (DD) y el cortisol sérico (CS).

La PCT es una pro-hormona de la calcitonina producida por la glándula tiroides y codificada por el gen calc-1. Esta compuesta por 116 aminoácidos y su peso molecular es de 13 kDa, se ha sugerido que la PCT podría actuar como marcador ya que se eleva ante la respuesta inflamatoria secundaria a la sepsis (Nylen et al., 1998). En individuos sanos, los niveles circulantes de PCT son muy bajos, usualmente por debajo de los 0,1 ng/ml. En infecciones virales y estados inflamatorios, las concentraciones de PCT se elevan hasta alrededor de 1,5 ng/ml, pero en las infecciones bacterianas, los niveles pueden exceder los 1,000 ng/ml (Hatherill et al., 1999). Otros autores refieren que la PCT es uno de los mejores indicadores de sepsis bacteriana, ya que puede servir como herramienta no solo para el diagnóstico de sepsis sino también para indicar la severidad de la infección. (Pugin et al., 2004).<sup>9,10</sup>

La presencia de endotoxinas inhibe la proteólisis 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. Las células C de la tiroides no son consideradas la única 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.

La PCT es la molécula que mayor sensibilidad y especificidad ha demostrado en la sepsis, no se eleva en los procesos inflamatorios que no son de origen infeccioso. En series de pacientes con sepsis grave la PCT mostró una sensibilidad del 61% y una especificidad del 94% para unos puntos de corte de 1 ng/ml en la PCT. (Torradella et al., 2005). Es el marcador diagnóstico más cercano a ser un auxiliar diagnóstico confiable, este se ha empleado como marcador diagnóstico de sepsis bacteriana en neonatos y niños críticamente enfermos, sin embargo tiene el inconveniente de un costo excesivo.<sup>11,12</sup>

La Proteína C Reactiva (CRP) es una proteína de fase aguda producida por el hígado y en otras células, incluyendo los macrófagos alveolares pueden sintetizarla. Las concentraciones plasmáticas son normales con valores menores de 10 mg/l sus niveles aumentan después de trauma, inflamación y otros estímulos que se relacionan con daño tisular, algunos autores refieren que los niveles de CRP >50 mg/l son altamente sugestivos de sepsis<sup>13</sup>; aunque no está bien claro cuál es el punto de corte en una población de pacientes de UCI, ya que esto aún no ha sido propuesto. Las infecciones bacterianas son un estímulo potente que produce una rápida elevación de los niveles de CRP en unas pocas horas.<sup>13</sup> La CRP es un reactante de fase aguda que presenta gran sensibilidad pero baja especificidad y se altera en múltiples procesos aparte de los infecciosos, por lo tanto, la vida media corta de aproximadamente 19 hrs. la hacen una herramienta útil en la monitorización del seguimiento de la respuesta inflamatoria, la infección y la terapéutica antibiótica. Además, las pruebas de laboratorios para CRP son menos costosas que las mediciones de otras citocinas.<sup>14</sup>

En series de sepsis graves la CRP mostró una sensibilidad del 78% y una especificidad del 57% con unos puntos de corte de 25 ng/ml. Su valor predictivo positivo es del 50 al 95% y su valor predictivo negativo es el 50-98%; claramente tiene la desventaja de ser pobremente específica y no refleja la severidad adecuada de la infección.<sup>15</sup>

El dímero D (DD) es un producto de degradación de la fibrina formado durante la lisis de un trombo. Las elevaciones de DD se detectan en plasma a la hora del inicio de la formación del trombo y dicho aumento suele persistir alrededor de una semana.<sup>16</sup> Se presenta en concentraciones elevadas en muchas condiciones clínicas, en particular en la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. También puede estar elevado en situaciones como en el infarto de miocardio, la coagulación intravascular diseminada, la neumonía, la insuficiencia cardíaca, la neoplasia, los politraumatismos o en los pacientes sometidos a cirugía.<sup>17</sup> El DD se eleva frecuentemente en procesos inflamatorios pero, siempre de forma inespecífica (apendicitis, neumonía, artritis, miositis, meningitis y pielonefritis) y sin asociación estadísticamente significativa con reactantes de fase aguda como la PCR.

La elevación del DD en los casos de sepsis ya ha sido descrita, se le asocia con fenómenos de coagulación intravascular diseminada.<sup>18</sup> Por tanto, la interpretación del DD, en muchas ocasiones, es difícil y puede llevar a confusión, más que ayudar al diagnóstico. Debe interpretarse en su contexto clínico y tener en cuenta marcadores como la PCR, la trombocitosis o trombocitopenia y el descenso de la actividad de protrombina, entre otros.<sup>18,19</sup>

Cortisol Sérico (CS): Es generalmente aceptado que los niveles séricos de cortisol se incrementan en situaciones críticas como en la sepsis severa y choque séptico, sin embargo, los reportes sobre los rangos del cortisol sérico es bastante variado.<sup>20,21</sup> Esta variabilidad podría ser secundaria a los diferentes grados de estrés, además se ha introducido el término de insuficiencia corticosteroides relacionada con el enfermo crítico (CIRCI) sobre todo en pacientes con choque séptico. Los pacientes con CIRCI podrían tener una respuesta subóptima al manejo y podrían beneficiarse con la suplementación de esteroides a dosis bajas.<sup>24,25</sup>

Los niveles séricos de cortisol se han utilizado para ayudar en el tratamiento de los pacientes con choque séptico.<sup>22,23</sup> Paradójicamente, en estudios recientes, los niveles bajos han sido asociados a una respuesta clínica favorable, mientras que los pacientes con un alto nivel de cortisol sérico han tenido un pobre pronóstico.<sup>26</sup>

En base a lo anterior y la revisión de la literatura medica evaluamos la utilidad de la PCT, PCR, DD y el cortisol sérico, como marcadores tempranos de infección, en pacientes críticamente enfermos con sospecha de sepsis.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo que incluyó todos los pacientes adultos de ambos sexos con sospecha de sepsis, que ingresaron a la UCI del Hospital de Especialidades UMAE “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social en un periodo comprendido del 01 de Marzo de 2012 al 31 de Septiembre de 2012.

Se tomaron muestras de sangre periférica de manera consecutiva, al momento del ingreso y posteriormente cada 48 horas hasta el egreso del servicio, las muestras analizaron de acuerdo al marcador molecular buscado y las técnicas correspondientes: para PCT (procalcitonina) se utilizó el método de Inmunocromatografía, para DD (dímero D) Turbidimetría, para Proteína C Reactiva Nefelometría y para el cortisol Quimioluminiscencia.

El Diagnóstico clínico de sepsis se realizó con base a las definiciones internacionales recomendadas por la Sociedad de Medicina Crítica Norteamericana en 1994. Los resultados se evaluaron solos y se correlacionaron en tablas tetracóricas para determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para el diagnóstico de sepsis. Se aplicaron las pruebas de  $\chi^2$  y ANOVA.

Los datos fueron procesados estadísticamente en el paquete estadístico GraphPad Prisma versión 5.03. En todos los casos, un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

Durante el período de estudio ingresaron a la UCI 347 pacientes, de los cuales, 55 pacientes (15.85%) presentaban respuesta inflamatoria y sospecha de sepsis por lo que fueron incluidos en el estudio, 30 fueron masculinos y 25 del sexo femenino. El promedio de muestras procesadas por paciente fue de 3 para todos los marcadores estudiados, los resultados del desempeño diagnóstico de los marcadores estudiados se muestran inicialmente por separado y posteriormente en grupo.

Para la PCT (Procalcitonina) se tomaron un total de 129 muestras, 80 se presentaron en pacientes que estaban en el rango de sepsis-SDOM y 49 fueron tomadas en pacientes con Condición Crítica (CC), (tabla1). De las 129 muestras obtenidas 46 fueron mayor a 0.5 y 83 menor a 0.5. Con estos resultados se muestra que la prevalencia de la enfermedad fue de 61.11%, con una sensibilidad del 42.86% y una especificidad del 73.47%; permitiendo un VPP (valor predictivo positivo) del 71.74% y un VPN (valor predictivo negativo) del 45%, teniendo una exactitud global del 54.76%. lo que se considera bajo para una prueba diagnóstica (Tabla 2).

En el análisis por ANOVA ( $P < 0.05$ ): contrario a lo reportado por la literatura la PCT no permite un apoyo diagnóstico sino hasta cuando el paciente está en sepsis severa por lo que no permite al clínico realizar el diagnóstico oportuno de el inicio de la sepsis.

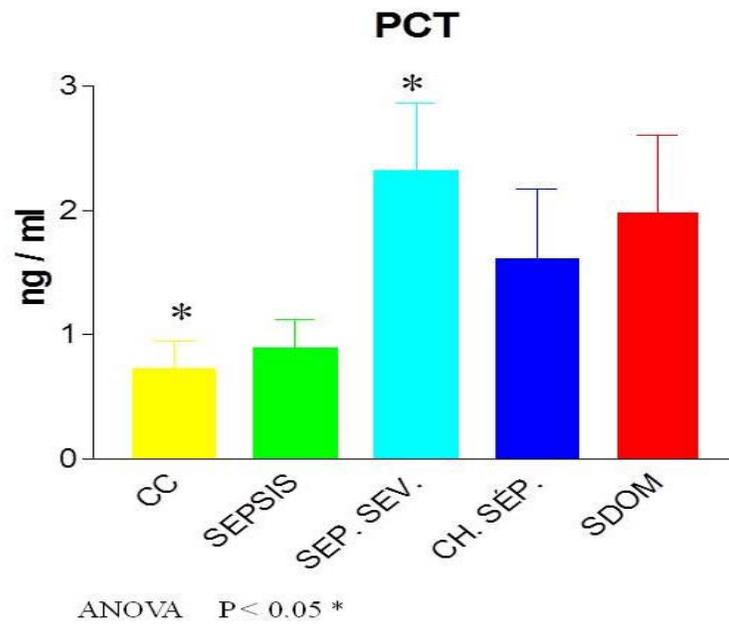


Tabla 1: Niveles séricos de PCT de acuerdo al diagnostico

		95% I. C.	
		Límite inferior	Límite superior
<b>Prevalencia de la enfermedad (muestras)</b>	61.11%	51.99%	69.54%
<b>Sensibilidad</b>	42.86%	31.81%	54.63%
<b>Especificidad</b>	73.47%	58.66%	84.60%
<b>Valor predictivo positivo</b>	71.74%	56.32%	83.54%
<b>Valor predictivo negativo</b>	45 %	33.99%	56.49%
<b>Exactitud global</b>	54.76%		

Tabla 2: Valores estadísticos de la PCT

El DD fue analizado en 129 muestras, 80 se presentaron en pacientes que estaban en el rango de sepsis-SDOM y 49 fueron tomadas en pacientes con Condición Crítica (CC). 82 estuvieron en el rango de  $\geq 464$  y 47 en  $< 464$ , la prevalencia de la enfermedad fue de 62.02%, con una sensibilidad del 66.25% y una especificidad del 40.82%; permitiendo un VPP (valor predictivo positivo) del 64.63% y un VPN (valor predictivo negativo) del 42.55%, teniendo una exactitud global del 56.66% (tabla 3). En el análisis por ANOVA ( $P < 0.05$ ): el DD no permite un apoyo diagnóstico sino hasta cuando el paciente el paciente está en SDOM por lo que no puede ser utilizado por os clínicos para establecer un diagnóstico oportuno del inicio de la sepsis.

En relación a los resultados obtenidos en el análisis de la Proteína C Reactiva son los siguientes: Del total de 129 muestras tomadas, 80 se presentaron en pacientes que estaban en el rango de sepsis-SDOM y 49 fueron tomadas en pacientes con Condición Crítica (CC); 117 muestras entraron en el rango de  $\geq 0.3$  y 12 en  $< 0.3$ . Con estos resultados se calculo una prevalencia de la enfermedad de 62.02%, con una sensibilidad del 88.75% y una especificidad del 6.12%; permitiendo un VPP (valor predictivo positivo) del 60.68% y un VPN (valor predictivo negativo) del 25%, teniendo una exactitud global del 57.36% (tabla 4).

En el análisis por ANOVA ( $P < 0.05$ ): la proteína c reactiva no permite un apoyo diagnóstico sino hasta cuando el paciente está en Sepsis severa no permitiéndole al clínico el diagnóstico oportuno del inicio de la sepsis.

El cortisol mostro el siguiente desempeño como marcador: Del total de 129 muestras tomadas, 80 se presentaron en pacientes que estaban en el rango de sepsis-SDOM y 49 fueron tomadas en pacientes con Condición Crítica (CC). 60 muestras estuvieron en el rango de  $\geq 22.40$  y 69 en  $< 22.40$ .

		95% I. C.	
		Límite inferior	Límite superior
<b>Prevalencia de la enfermedad (muestras)</b>	62.02%	53.02%	70.29%
<b>Sensibilidad</b>	66.25%	54.72%	76.21%
<b>Especificidad</b>	40.82%	27.32%	55.74%
<b>Valor predictivo positivo</b>	64.63%	53.22%	74.66%
<b>Valor predictivo negativo</b>	42.55%	28.57%	57.74%
<b>Exactitud global</b>	56.66%		

Tabla 3: Valores estadísticos del DD

		<b>95% I. C.</b>	
		<b>Límite inferior</b>	<b>Límite superior</b>
<b>Prevalencia de la enfermedad (muestras)</b>	62.02%	53.02%	70.29%
<b>Sensibilidad</b>	88.75%	79.24%	94.41%
<b>Especificidad</b>	6.12%	1.59%	17.87%
<b>Valor predictivo positivo</b>	60.68%	51.20%	69.46%
<b>Valor predictivo negativo</b>	25%	6.69%	57.16%
<b>Exactitud global</b>	57.36%		

Tabla 4: comportamiento estadístico de la PCR

Con los resultados para cortisol, la prevalencia de la enfermedad fue de 62.02%, con una sensibilidad del 48.75% y una especificidad del 57.14%; permitiendo un VPP (valor predictivo positivo) del 65% y un VPN (valor predictivo negativo) del 40.58%, teniendo una exactitud global del 51.94% (tabla 5). En el análisis por ANOVA, es claro observar que para el cortisol no permite un apoyo diagnóstico en ninguna etapas.

La prevalencia es la misma en los 4 marcadores bioquímicos. La mejor sensibilidad es dada por la Proteína C reactiva (88.7%), sin embargo su especificidad es muy baja (6.1%). Y el marcador con mayor especificidad es la PCT (73.4%) pero con una sensibilidad apenas del 42.8%. La exactitud global de los 4 marcadores es de alrededor del 50% (tabla 6). Se podrían hacer combinaciones de marcadores para apoyo diagnóstico o ampliar la muestra.

		<b>95% I. C.</b>	
		<b>Límite inferior</b>	<b>Límite superior</b>
<b>Prevalencia de la enfermedad (muestras)</b>	62.02%	53.02%	70.29%
<b>Sensibilidad</b>	48.75%	37.52%	60.11%
<b>Especificidad</b>	57.14%	42.29%	70.88%
<b>Valor predictivo positivo</b>	65%	51.52%	76.55%
<b>Valor predictivo negativo</b>	40.58%	29.13%	53.08%
<b>Exactitud global</b>	51.94%		

Tabla 5: Resultados obtenidos para el CS

	MARCADORES			
	PCT	DD	PCR	CORTISOL
<b>PREVALENCIA (%)</b>	<b>62.02</b>	<b>62.02</b>	<b>62.02</b>	<b>62.02</b>
<b>SENSIBILIDAD (%)</b>	<b>42.8</b>	<b>66.2</b>	<b>88.7</b>	<b>48.7</b>
<b>ESPECIFICIDAD (%)</b>	<b>73.4</b>	<b>40.8</b>	<b>6.1</b>	<b>57.1</b>
<b>EXACTITUD GLOBAL (%)</b>	<b>54.7</b>	<b>56.6</b>	<b>57.3</b>	<b>51.9</b>

Tabla 6: resultados comparativos entre los marcadores bioquímicos

## DISCUSIÓN

En la sepsis se requiere de un marcador ideal que sea altamente sensible y específico, de fácil manejo y de bajo costo, adicionalmente debe ser capaz de indicar los estadios de la enfermedad e inclusive el pronóstico del paciente.<sup>3,4</sup> Encontrar este marcador en una entidad tan compleja como la que estudiamos es difícil, ya que la fisiopatología nos muestra que no existe una bala mágica que pueda regular la respuesta inflamatoria y mucho menos que pueda diferenciar la inflamación ocasionada por otras entidades y la ocasionada por la infección.

La PCT ha sido propuesta recientemente como un marcador de infección bacteriana en pacientes críticamente enfermos.<sup>9,10</sup> 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.

Comparada con otros parámetros, PCT facilita el seguimiento del curso clínico 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, sin embargo los resultados que observamos en nuestro estudio chocan con estas afirmaciones nosotros solo obtuvimos una exactitud global del 54.76%<sup>27</sup>, bajo para una prueba diagnóstica y contrario a lo reportado por la literatura la PCT en nuestro estudio no permite un apoyo diagnóstico sino hasta cuando el paciente está en sepsis severa, por lo tanto la posibilidad de un diagnóstico temprano de la sepsis es limitada.

Un aspecto que no evaluamos en nuestro estudio fue la correlación que existe entre los niveles de PCT y la severidad de la infección, es decir que entre más elevada sea la concentración de PCT más severa será la lesión<sup>28</sup>, algo importante para estudios posteriores, nosotros justificamos los resultados del estudio en base al escaso número de pacientes, sin embargo también se deben tomar en cuenta las características de nuestra población, la infraestructura etc.

En relacion a los resultados obtenidos en el resto de los marcadores (DD, PCR, Cortisol) podemos afirmar con nuestros resultados muestran que estas sustancias no pueden ser utilizadas por los médicos para establecer un diagnóstico temprano de sepsis, con respecto al DD el incremento en sus concentraciones ocurre hasta que el paciente se encuentra cursando con DOM de acuerdo con la fisiopatología ya que la producción de trombina y su posterior degradación se puede presentar en muchas enfermedades con nuestro estudio podemos comentar que no es un marcador específico para diferenciar entre infección e inflamación.

Recientemente se describió un termino que puede ayudarnos a explicar los resultados de las concentraciones de cortisol en nuestro grupo, CIRCI (insuficiencia corticosteroidea relacionada con la enfermedad critica) por sus siglas en ingles, se define como una inadecuada actividad corticosteroidea que ocurre como consecuencia de una producción disminuida de esteroides o también por resistencia tisular a glucocorticoides. Se lo considera un proceso dinámico y usualmente reversible al corregirse la causa primaria. Su incidencia se mantiene entre un 10 y un 20%, alcanzando hasta 60% en pacientes con shock séptico.<sup>24</sup>

Es posible que algunos de nuestros pacientes cursaran con CIRCI por lo que las concentraciones séricas de cortisol no jugaron un papel determinante en el diagnostico de inflamación o sepsis, probablemente este valor tome mayor importancia en los pacientes que desarrollan choque séptico, un aspecto que no tomamos en cuenta en nuestro estudio.

## **CONCLUSIONES**

Nuestras observaciones muestran que el empleo de biomarcadores para el diagnóstico temprano de la sepsis es difícil ya que la respuesta inflamatoria y antiinflamatoria que ocasiona es compleja, las alteraciones en el organismo son diversas, hasta el momento no se ha encontrado una sustancia que actúe como la bala mágica que regule todos los procesos involucrados en la respuesta del organismo ante la sepsis y sobre todo que sea detectable en estadios tempranos.

En nuestro estudio encontramos que el marcador bioquímico con mejor desempeño para el diagnóstico de sepsis fue la PCR, sin embargo su especificidad es muy baja, aunque el marcador con mayor especificidad es la PCT apenas mostró una sensibilidad del 42.8%, por lo que se podrían hacer combinaciones de marcadores para tener un diagnóstico con más exactitud.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Annane, D., Sebille, V., Charpentier, C., Bollaert, P.E., Francois, B., Korach, J.M., Capellier, G., Cohen, Y., Azoulay, E., Troche, G., Chaumet-Riffaut, P. & Bellissant, E. (2002) Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *Journal of American Medical Association*, 288, 862–871.
2. Ball J., Venn R., Williams G., Forni L. 2002. 22 International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. *Critical Care* 6:264-270.
3. Bendel S., S. Karlsson, V. Pettila, P. Loisa, M. Varpula, E. Ruokonen. Free Cortisol in Sepsis and Septic Shock. 2008. *International Anesthesia Research Society*. 106:6
4. Bone R., Balk R., Cerra B., Dellinger R., Fein A., Knaus W., Schein R., and Sibbad W. 1992. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 101:1644-1655.
5. Bone R., Charles G., Chonorary PhD and Balk R. 1997. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 112:235-243.
6. Bouachour, G., Tirot, P., Gouello, J.P., Mathieu, E., Vincent, J.F. & Alquier, P. (1995) Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Medicine*, 21, 57–62.
7. Dellinger R.P. 2001. New directions in severe sepsis research, including IL-6 stratification and TNF-alpha blockade. Program and abstracts of the 30th International Educational and Scientific Symposium of the Society of Critical Care Medicine; February 10-14; San Francisco, California.
8. Guzmán R.E., Guzmán R.E. 1995. Síndrome séptico: importancia del diagnóstico temprano. *Revista Cubana de Pediatría*. Vol. 67, No. 1
9. Hatherill M., Tibby S.M., Sykes K., Turner C., Murdoch I.A. 1999. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child*; 81: 417-421.
10. Carrol E. D., Thomson A.P.J., Hart C.A. 2002. Procalcitonin as a marker of sepsis. *International Journal of Antimicrobial Agents*; 20:1-9.

11. Enguix A., Rey C., Concha A., Medina A., Coto D., Dieguez M.A. 2001. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med*; 27 (1) : 211-5.
12. Dong Q., Wright J.R. 1996. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages. *J Immunol*; 156: 4815–4820.
13. Lobo S.M.A., Lobo F.R.M., Bota D.P., Lopes-Ferreira S., Soliman H.M., Melot C., Vincent J.L. 2003. C-Reactive Protein Levels Correlate With Mortality and Organ Failure in Critically Ill Patients. *Chest*; 123: 2043–2049.
14. McCabe R. and Remington J. 1984. C-reactive Protein in Patients with bacteremia. *Journal of Clinical Microbiology*. 20(3): 317-319.
15. Hoffmann M.E., Ma O.J., Gaddis G. Utility of an initial D-dimer assay in screening for traumatic or spontaneous intracranial hemorrhage. *Acad. Emerg. Med.* 2001;8:859-65.
16. Ulrike N., Kosch A. Factor VIII, d-Dimer, and Thromboembolism in Children. *N Engl J. Med.* 2004;351:1051-3.
17. Ver Elst K., Jochmans K., De Pauw A., De Waele M. Plasma D-dimer concentrations in different clinical conditions. *Acta Clin Belg* 2002;57:325-30.
18. Nso Roca A. P., Riesco R. S., Benito G. M., Aparicio J. G. 2009. Utilidad del dímero D como marcador analítico en urgencias pediátricas. *Emergencias* 2009; 21: 28-31
19. Briegel, J., Forst, H., Haller, M., Schelling, G., Kilger, E., Kuprat, G., Hemmer, B., Hummel, T., Lenhart, A., Heyduck, M., Stoll, C. & Peter, K. (1999) Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Critical Care Medicine*, 27, 723–732.
20. Bollaert, P.E., Charpentier, C., Audibert, G., Debouverie, M., Audibert, G. & Larcan, A. (1998) Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Critical Care Medicine*, 26, 645–650.
21. Cooper, M.S. & Stewart, P.M. (2003) Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *New England Journal of Medicine*, 348, 727–734.

22. Fisher C.J. Jr., Agosti J.M., Opal S.M., Lowry S.F., Balk R.A., Sadoff J.C. 1996. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor Fc fusion protein. *N Engl J Med.*;334:1697-702.
23. Levy, Fink M., Marshall J., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., Opal S., Vincent J., and Ramsay G. 2001. SSCM/ESICM/ACCPA/ATS/SIS. International Sepsis Definitions. 2003. *Crit. Care Med.* 31 (4):1250-1256.
24. Lipiner-Friedman D, Sprung CL, Laterre PF, Weiss Y, Goodman SV, Vogeser M, Briegel J, Keh D, Singer M, Moreno R, Bellissant E, Annane D. Adrenal function in sepsis: The retrospective Corticus cohort study. *Crit Care Med* 2007;35:1012–8
25. Marshall J.C., Vincent J.L., Fink M.P., Cook D.J., Rubenfeld G., Foster D., Fisher C.J. Jr., Faist E., Reinhart K. 2000. Measures, markers, and mediators: Toward a staging system for clinical sepsis. A Report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25–26. *Crit Care Med.* 2003; 31: 1560 –1567.
26. Marik, P.E. & Zaloga, G.P. (2003) Adrenal insufficiency during septic shock. *Critical Care Medicine*, 31, 141–145.
27. Nylen E.S., Whang K.T., Snider R.H., Steinwald P.M., White J.C., Becker K.L. 1998. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med*; 26: 1001-1006.
28. Pugin J., Meisner M., Leon A., Gendrel D., Fernández Lopez A. 2004. Guide for the clinical use of procalcitonin in sepsis diagnosis. 1a. ed. BRAHMS. pp 4-23.