



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN MÉDICA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

“DR. EDUARDO LICEAGA”

Procalcitonina como predictor de mortalidad en pacientes con sepsis ingresados al Hospital General de México

Tesis para obtener el grado de especialista en:

MEDICINA DE URGENCIAS

Autor:

Dr. Nathanael Gustavo Del Ángel García

Tutores:

Dra. Gabriela Elaine Gutiérrez Uvalle

Dr. José Antonio Mérida García



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

RESPONSABILIDAD

**Los conceptos vertidos en este trabajo
son de exclusiva responsabilidad del autor**

NATHANAEL GUSTAVO DEL ÁNGEL GARCÍA

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por la vida, la salud y las bendiciones que derrama en mí. A mis padres y hermano por su amor y apoyo incondicional. A mi esposa, por ser siempre mi fortaleza, porque cada paso que damos lo hacemos juntos.

Gracias a mis maestros que contribuyeron en mi formación como especialista y como ser humano.

Gracias a mis amigos y compañeros que compartieron conmigo esta aventura.

Gracias a los pacientes que siempre estuvieron dispuestos a poner su salud en mis manos.

Gracias al Hospital General de México por ser mi escuela y hogar.

Procalcitonina como predictor de mortalidad en pacientes con sepsis ingresados al Hospital General de México

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA

SERVICIO DE URGENCIAS

UNIDAD 401

Investigación: Sociomédica/Epidemiológica

Financiamiento: Recursos existentes en el Hospital

Investigador:

- Nathanael Gustavo Del Ángel García
Residente de tercer año de la especialidad de Medicina de Urgencias
Teléfono 771-129-8776
Correo electrónico: gustavo.delangelg@gmail.com

Declaración de autoría: Nathanael Gustavo Ángel García

Fechas:

Inicio: 1 de enero del 2017

Término: 31 de marzo 2017

Dra. Gabriela Elaine Gutiérrez Uvalle
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL Y MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD
Jefe del Servicio de Urgencias
Profesor Titular del Curso Medicina de Urgencias
Hospital General de México. DR. EDUARDO LICEAGA

Dr. José Antonio Mérida García
ESPECIALISTA EN MEDICINA DE URGENCIAS Y MEDICINA CRÍTICA
Profesor Adjunto al Curso de Medicina de Urgencias
Coordinador de Investigación y Director de Tesis

Dra. Gabriela Elaine Gutiérrez Uvalle
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL Y MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD
Jefe del Servicio de Urgencias
Profesor Titular del Curso Medicina de Urgencias
Hospital General de México. DR. EDUARDO LICEAGA
Director de Tesis

Dr. Nathanael Gustavo Del Ángel García
Residente de tercer año de Medicina de Urgencias
Hospital General de México. DR. EDUARDO LICEAGA

ÍNDICE GENERAL

CONTENIDO	PÁGINA
Contenido	2
Acta de revisión	4
Índice general	5
Índice de tablas y figuras	6
Abreviaturas	7
Resumen	8
Summary	9
Marco teórico	10
Justificación	24
Hipótesis	26
Objetivos	26
Material y Métodos	26
Resultados	28
Discusión	35
Conclusiones	37
Bibliografía	38

ÍNDICE DE CUADROS Y FIGURAS

	CONTENIDO	PÁGINA
Tabla 1	Síndrome de Respuesta Inflamatoria sistémica	11
Tabla 2	Criterios ampliados de sepsis	12
Tabla 3	Interpretación de valores de PCT	17
Tabla 4	Estudios controlados aleatorizados del uso de PCT en pacientes con infecciones respiratorias	20
Tablas 5	Estudios controlados aleatorizados del uso de PCT en pacientes críticamente enfermos	22
Figura 1	Distribución por género	28
Figura 2	Distribución por edad	29
Figura 3	Etiología de la infección	30
Figura 4	Comorbilidades de la muestra	31
Figura 5	Puntajes de SOFA score de la muestra	32
Figura 6	Valores de PCT de la muestra	33
Figura 7	Curva ROC	34

ABREVIATURAS

SIRS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
PCT	Procalcitonina
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
DPP IV	Dipeptil peptidasa IV
AMY 1	Receptor adrenomodulina 1
NAC	Neumonía adquirida en a comunidad
UCI	Unidad de cuidados intensivos
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
DM	Diabetes mellitus
HAS	Hipertensión arterial sistémica
ERC	Enfermedad renal crónica
LES	Lupus eritematoso sistémico
AR	Artritis reumatoide
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo
IC	Intervalo de confianza

RESUMEN

- **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:** La sepsis a nivel mundial constituye una patología de alta mortalidad en los servicios de Urgencias, con necesidad de herramientas que sirvan como predictores pronósticos para el diagnóstico y tratamiento oportuno de paciente sépticos.
- **HIPÓTESIS:** La procalcitonina es un marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico ingresados al servicio de urgencias del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
- **OBJETIVO GENERAL:** Demostrar que la procalcitonina es un biomarcador pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico en el servicio de urgencias del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
- **OBJETIVO ESPECÍFICO:** Determinar el valor de procalcitonina que predice mayor mortalidad a los 28 días en pacientes con sepsis y shock séptico.
- **METODOLOGÍA:** Descriptivo, Prospectivo, Observacional, Transversal.
- **POBLACIÓN:** Pacientes hospitalizados con el diagnóstico de sepsis y shock séptico en el servicio Urgencias adultos del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” del 1° de enero 2017 al 31 de marzo del 2017.
- **RESULTADOS:** De la muestra total de 48 pacientes el 60.4% correspondió para el sexo masculino. La media de edad fue 55.1 años, siendo el grupo por rango de edad más afectado el de 50 – 59 años con 22.9%. El sitio de infección más frecuente fue a nivel urinario con el 42% (20 pacientes). La principal comorbilidad de la muestra fue Diabetes Mellitus con el 45.8% (22 pacientes). Se observó en la curva ROC un área bajo la curva para procalcitonina de 0.59 (IC 95%, 0.43 – 0.75) y área bajo la curva para la SOFA score de 0.72 (IC 95%, 0.57 – 0.87). El punto de corte de PCT que discrimina mejor la mortalidad a 28 días en pacientes con sepsis y shock séptico en la población estudiada fue 3.6 ng/ml con sensibilidad de 84% y especificidad del 45%, valor predictivo positivo (VPP) de 43% y valor predictivo negativo (VPN) de 81%. El punto de corte para SOFA score que discriminó mejor la mortalidad a 28 días en la población estudiada fue de 9 puntos, con sensibilidad de 68% y especificidad de 75%, VPP 60% y VPN 41%.
- **CONCLUSIONES:** La procalcitonina no demostró ser un buen biomarcador de mortalidad a los 28 días.

SUMMARY

- **PROBLEM STATEMENT:** Sepsis worldwide is a pathology of high mortality in the emergency services, in need of tools that serve as predictive predictors for the diagnosis and timely treatment of septic patients.
- **HYPOTHESIS:** Procalcitonin is a prognostic marker of mortality in patients with sepsis and septic shock admitted to the emergency department of the General Hospital of Mexico "Dr. Eduardo Liceaga".
- **GENERAL PURPOSE:** To demonstrate that procalcitonin is a prognostic biomarker of mortality in patients with sepsis and septic shock in the emergency department of the General Hospital of Mexico "Dr. Eduardo Liceaga".
- **SPECIFIC OBJECTIVE:** To determine the value of procalcitonin that predicts higher mortality at 28 days in patients with sepsis and septic shock.
- **METHODOLOGY:** Descriptive, Prospective, Observational, Transversal.
- **POPULATION:** Patients hospitalized with the diagnosis of sepsis and septic shock at the emergency department of the General Hospital of Mexico "Dr. Eduardo Liceaga" from January 1, 2017 to March 31, 2017.
- **RESULTS:** Of the total sample of 48 patients, 60.4% corresponded to the male sex. The mean age was 55.1 years, the most affected age group being 50-59 years old with 22.9%. The most frequent site of infection was at the urinary level with 42% (20 patients). The main comorbidity of the sample was Diabetes Mellitus with 45.8% (22 patients). An area under the curve for procalcitonin of 0.59 (95% CI, 0.43 - 0.75) and area under the curve for the SOFA score of 0.72 (95% CI, 0.57 - 0.87) was observed in the ROC curve. The PCT cutoff point that best discriminates 28-day mortality in patients with sepsis and septic shock in the study population was 3.6 ng / ml with sensitivity of 84% and specificity of 45%, positive predictive value (PPV) of 43% And negative predictive value (NPV) of 81%. The cut-off point for SOFA score that best discriminated mortality at 28 days in the studied population was 9 points, with sensitivity of 68% and specificity of 75%, PPV 60% and NPV 41%.
- **CONCLUSIONS:** Procalcitonin did not prove to be a good biomarker of mortality at 28 days.

1. MARCO TEORICO

La sepsis es una de las enfermedades más complejas y desafiantes en la medicina. El diagnóstico e inicio oportuno de la terapia son necesarios para prevenir incrementos en la morbilidad y mortalidad del paciente. Desafortunadamente, la presentación clínica de pacientes con sepsis es a menudo inespecífica y puede conducir a retrasos en el diagnóstico y tratamiento.

La increíble dificultad de esta tarea se refleja en la interacción entre el concepto, diagnóstico, investigación y definiciones de sepsis. Se acepta que la sepsis a nivel mundial representa una gran carga de enfermedad, morbilidad y mortalidad. En 2011, se estimó que la sepsis representa una costosa condición tratada en los hospitales de los Estados Unidos y representó más de 20 mil millones de dólares en costos de atención de la salud (5,2% de los costos de los hospitales estadounidenses).¹ Un estudio de 2009 estimó que más de 3 millones de casos de sepsis ocurren anualmente en los Estados Unidos y resultan en más de 200.000 muertes.²

Está claro que la incidencia de pacientes con sepsis ha aumentado, a pesar de las medidas implementadas en los servicios de salud. Se cree que el envejecimiento de la población junto con el aumento en sus comorbilidades, como las condiciones inmunosupresoras, pueden explicar el aumento de la incidencia de la enfermedad. Además del aumento de la población anciana y de los pacientes con múltiples enfermedades asociadas, también se considera que la mayor conciencia de la enfermedad ha contribuido al aumento de la incidencia de pacientes con sepsis.³

La sepsis ha sido definida como una infección que produce disfunción orgánica y pone en peligro la vida. La primera definición formal de sepsis se produjo en 1992, cuando por consenso se definió como "la respuesta sistémica a la infección".⁴

Ellos llamaron a esta respuesta del organismo: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). **Tabla 1**

SIRS es la presencia de al menos 2 de los 4 criterios como parte de respuesta a un sitio sospechado o comprobado de infección.

Tabla 1. Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
<i>Definido como la presencia de 2 o más de los siguientes criterios:</i>
✓ Temperatura corporal > de 38°C o < de 36°C
✓ Frecuencia cardíaca más de 90 lat/minuto
✓ Taquipnea más 20 resp/minuto o;
✓ Hiperventilación PaCO₂ < 32 mmHg
✓ Leucocitos > 12,000/mm³ o < 4,000/mm³ o más de 10% de neutrófilos inmaduros

A medida que el SIRS se desarrolla y progresa, produce disfunción orgánica. Se identificaron 2 condiciones clínicas que fueron indicadores importantes de la progresión de sepsis hacia la muerte. La primera de estas condiciones clínicas fue la sepsis grave, definida como un subconjunto de pacientes con sepsis que también presentaban disfunción de órganos, datos de hipoperfusión o hipotensión inducida por sepsis. Finalmente, definieron el shock séptico como aquel grupo de pacientes con sepsis severa que también tenían hipotensión inducida por sepsis, evidencia de hipoperfusión y disfunción orgánica que persistió a pesar de una adecuada reanimación con fluidos.

Después de la publicación de la terapia dirigida por objetivos de Rivers, se llevó a cabo una segunda conferencia de definiciones de sepsis para actualizar el trabajo inicial publicado en 1992. El comité confirmó la definición inicial de sepsis como un "síndrome clínico definido por la presencia de ambas condiciones que son un proceso infeccioso y un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica". Sin embargo, los criterios de SIRS carecían de especificidad suficiente para identificar a los pacientes con sepsis. Como resultado, se amplió la lista de hallazgos clínicos y de laboratorio para facilitar la utilidad de los criterios. La lista ampliada de criterios de sepsis. **Tabla 2.** Además, se enfatizó específicamente que estos criterios adicionales no son específicos a la infección y deben interpretarse en el contexto clínico de cada paciente.

Tabla 2. Lista ampliada de criterios de sepsis
<i>Definido como la presencia de infección más alguno de los siguientes criterios:</i>
✓ Hipertermia o hipotermia
✓ Taquicardia o taquipnea
✓ Estado mental alterado
✓ Edema o balance de fluidos positivo
✓ Glucosa elevada (sin historia de DM)
✓ Leucocitosis o leucopenia o bandemia
✓ Elevación de proteína C reactiva o PCT
✓ Hipotensión
✓ Saturación venosa de O2 baja o Índice cardiaco bajo
✓ Hipoxia
✓ Oliguria o elevación de creatinina
✓ Anormalidades de la coagulación
✓ Trombocitopenia
✓ Elevación de bilirrubinas
✓ Elevación de lactato
✓ Llenado capilar retardado

Esta lista ampliada de hallazgos clínicos y de laboratorio fue el precursor de la definición clínica de sepsis severa utilizada por la Campaña de Sobreviviendo a la Sepsis para identificar a los pacientes que deben recibir su paquete de resucitación de sepsis.

Recientemente, la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos y la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos patrocinaron un grupo de trabajo de 19 miembros para actualizar las definiciones de sepsis y choque séptico. Los resultados y recomendaciones de este grupo de trabajo fueron publicados en un número de febrero de 2016 del Journal of the American Medical Association. Las recomendaciones de este grupo de trabajo marcaron un cambio significativo con respecto a las conferencias celebradas en 1992 y 2001.

Debido a una mayor comprensión de lo perjudicial que es la respuesta sistémica a la infección, se propuso que la sepsis ahora se defina como "la disfunción orgánica amenazante para la vida causada por una respuesta del huésped desregulada a la infección." Al proponer esta definición, los autores enfatizaron que la sepsis, en ausencia de disfunción orgánica, hipotensión e hipoperfusión, es una entidad clínicamente distinta a la sepsis severa o shock séptico y puede no justificar el mismo enfoque terapéutico agresivo. Con las nuevas definiciones y criterios, se elimina el término de sepsis severa, ya que este término en las

definiciones previas está formado por pacientes que ahora simplemente se definen como sepsis. Esto significa que el grupo de pacientes de sepsis no complicada identificado por definiciones anteriores, no calificaría en ninguna cohorte en el espectro que es el síndrome de sepsis, en su lugar, estos pacientes simplemente califican como infección.

Para estandarizar la evaluación de la disfunción de orgánica, se sugiere utilizar la puntuación de Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). Debido a que la puntuación de SOFA no es ampliamente utilizada en unidades fuera de la UCI, se planteó una nueva puntuación, la puntuación rápida de SOFA (qSOFA). La puntuación de qSOFA se compone de 3 variables: la frecuencia respiratoria (1 punto si > 22 / min), la presión arterial sistólica (1 punto si < 100 mm Hg) y el estado mental (1 punto si la Escala de Coma de Glasgow es < 15). Cuando se aplicó, el qSOFA en pacientes fuera de la UCI se acercó a la del SOFA para los pacientes en UCI. Por lo tanto, se recomienda la implementación de la puntuación qSOFA como un método para identificar rápidamente los pacientes adultos con sospecha de infección y evitar utilizar los criterios de SIRS para pacientes con sospecha de sepsis. Es importante destacar que la calificación qSOFA no ha sido validada prospectivamente.

De igual manera se propuso que el shock séptico se definiera con un conjunto de anomalías en el metabolismo celular y circulatorio lo suficientemente graves para aumentar la mortalidad. Se decidió utilizar los siguientes 2 criterios clínicos para definir shock séptico: hipotensión persistente que requiere de vasopresores para mantener una presión arterial media mayor o igual de 65 mmHg y lactato sérico mayor de 2 mmol/L a pesar de una adecuada reanimación con volumen.

Podemos observar que los pacientes con sepsis continúan siendo un reto para el tratamiento, iniciando con otorgar una adecuada definición, ya que observamos que en los últimos años existen numerosos consensos con cambios a las definiciones tratando de abarcar una totalidad de pacientes, donde algunos grupos de trabajo se encargan de sustentarlas y otros más de cuestionarlas. Se deberá tener seguimiento estrecho de los próximos estudios donde seguramente se cuestionará la escala qSOFA y su verdadera utilidad en el diagnóstico de pacientes con sospecha de sepsis.

Procalcitonina

La procalcitonina (PCT) fue descrita por primera vez en 1993 como una proteína asociada a pacientes con sepsis (29). Esta proteína está compuesta por 116 aminoácidos y puede detectarse en el plasma durante la sepsis y reacciones inflamatorias graves. La secuencia de aminoácidos es idéntica a la de la proteína precursora de la hormona calcitonina, en su área central tiene la misma secuencia de aminoácidos que la calcitonina. Ambas proteínas se originan a partir del mismo gen, pero su inducción se regula de forma diferente. La PCT es sintetizada en diferentes células que la calcitonina con actividad hormonal, la cual se secreta principalmente en las células C de la glándula tiroides y en parte, con otras células

neuroendocrinas con actividad hormonal de otros órganos. Además de la prohormona completa (116 aminoácidos) también aparecen en el plasma diferentes fragmentos de la procalcitonina. En primer lugar, el plasma contiene una forma N-terminal, probablemente sin actividad biológica que esta truncada en dos aminoácidos dando lugar a una estructura de 114 aminoácidos debido a la acción de la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP IV). En segundo lugar, hay fragmentos de PCT de longitud variable que incluyen caso la secuencia de calcitonina con correspondiente fragmento N o C-terminal al final de la molécula. Por lo tanto, existen dos tipos de PCT (tipo I y tipo II). Estos difieren entre sí solo en la secuencia de los 8 aminoácidos del fragmento C-terminal y se producen en diferentes tejidos y en distintas proporciones.⁵ Para la medición de los niveles de PCT en la sangre esa diferencia, al igual que el truncamiento N-terminal, no tienen relevancia, ya que los ensayos comerciales detectan ambas formas.

Inducción y eliminación de la Procalcitonina

La inducción de la PCT está estrictamente regulada y requiere diferentes pasos para su activación. A diferencia de otras citocinas, los procesos de adhesión y de contactos intercelulares (comunicación célula - célula) juegan un importante papel, junto con la progresión de la activación celular en función del tiempo. La regulación estricta de la inducción puede ser una razón para la alta especificidad del biomarcador cuya concentración plasmática puede correlacionar con la gravedad de la enfermedad y con el grado de activación inflamatoria. Los monocitos circulantes prácticamente no producen PCT, incluso tras la estimulación con altas concentraciones de endotoxinas.^{6,7} Solo las células adherentes exhiben una producción significativa de PCT. Esta producción persiste solamente algunas horas.⁸ Únicamente el contacto directo de células monocitarias adherentes con células parenquimatosas, demostrada hasta hoy solo por adipocitos, conduce a la producción de PTC en estas células gracias a las interacciones célula - célula. El hígado como órgano de gran dimensión, con actividad inmunológica y función de filtro para las endotoxinas, también produce grandes cantidades de PCT durante la sepsis. La necesidad de la interacción célula - célula como prerrequisito para la inducción también explica por qué solo se puede detectar en la circulación una mínima cantidad de PCT durante las infecciones localizadas, mientras que la sepsis o la inyección de endotoxina pueden producir eficazmente altas concentraciones de la proteína. Incluso la formación temporal de PCT después de operaciones extensas o trauma grave se puede explicar de esta manera. Desde el punto de vista sistémico, también podemos observar la formación de PCT no solo después de la inyección de endotoxinas, sino también tras altas concentraciones de citocinas proinflamatorias.

La inducción de la PCT ocurre muy rápido. Se puede detectar en la circulación sistémica entre las 2 y 6 horas posteriores a un estímulo. Concentraciones plasmáticas relevantes se alcanzan por lo general a las 6 horas posteriores con valores máximos entre las 12 y 48 horas.

La PCT tiene una semivida de entre 20 y 35 horas y su concentración disminuye el curso de algunos días.

El comportamiento de la concentración de una proteína plasmática, depende de la diferencia entre la cantidad nueva que se produce y la descomposición o eliminación de la sustancia. La “tasa de eliminación” detectada no debe confundirse con la semivida biológica de la proteína. Después de una sola inducción aguda la semivida observada para la clínica de PCT es de 20 a 24 horas, en algunos casos ligeramente más prolongada. En el caso de la insuficiencia renal, las tasas de eliminación pueden incrementarse hasta un 30%. La PCT no se acumula en los casos de anuria. Cuando se utilizan técnicas de hemofiltración, pueden eliminar cantidades significativas de PCT. En la rutina clínica diaria se ha documentado que es una buena regla general considerar una reducción significativa, cuando se observa una disminución de la PCT de más del 30% con respecto al valor del día anterior. Si esta tendencia persiste durante varios días (3 días) es una evidencia de que la terapia está siendo efectiva y el pronóstico podría ser favorable.

Efectos biológicos de la PCT

La PCT es un modulador de la respuesta inmune. Esta proteína realiza importantes funciones de regulación durante las infecciones. Actúa como quimiocina, influenciando la respuesta migratoria de las células monocitarias, también modula la inducción de citocinas proinflamatorias, dependiendo del estado de activación de las células, la inducción de la NO sintasa inducible (iNOS) responsable de regular la vasodilatación durante la infección y la sepsis, se encuentra inhibida o estimulada. La PCT inhibe la estimulación del receptor CGRP-1 por medio del CGRP y es simultáneamente un agonista parcial de este receptor y del receptor adrenomodulina-1 (AMY-1). La escisión proteolítica N-terminal de la PCT mediante la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV) conduce a la inactivación de las funciones biológicas (por ejemplo, de la quimiotaxis).

Estudios in vitro muestran que después de la estimulación mediante la IL-1 β o la endotoxina los adipocitos diferenciados producen PCT, mientras que el interferón- γ inhibe este proceso. Esta es una posible razón por la cual la PCT se expresa particularmente en infecciones bacterianas, pero no en infecciones virales.⁹

Durante las infecciones localizadas los efectos descritos para la PCT pueden ser beneficiosos. La PCT regula la acumulación de monocitos por un tiempo limitado y modula la dilatación vascular. Esta estimulación se produce en el punto de la inflamación, pero esta inhibido en la región circundante. Si ya existe una respuesta inflamatoria sistémica, los efectos de la PCT deben juzgarse como desfavorables.

Métodos de medición del nivel de PCT

Existen varios métodos de inmunoensayo disponibles, incluidos los automáticos para la detección cuantitativa o semicuantitativa de la procalcitonina. Independientemente del método, se puede hacer la medición en el suero o en el plasma, y de acuerdo con el ensayo seleccionado, se requieren entre 20 y 200 μ l de muestra. El tiempo que se necesita para obtener el resultado del valor de PCT fluctúa entre 19 minutos y 2.5 horas desde que se inicia el test. El criterio más importante para la selección del método de medición es el contexto de la solicitud clínica (por ejemplo, medición de alta sensibilidad para la monitorización de antibióticos, o volumen de muestra pequeño en áreas pediátricas). Es importante conocer que no todos los métodos de análisis son capaces de medir en el rango de referencia de valores tan bajos con suficiente exactitud. Sólo los métodos automáticos de medición de PCT con una sensibilidad analítica de 0.02 ng/ml poseen las características requeridas respecto a límites mínimos de detección y excelente precisión.

Valores normales y rangos de referencia de la PCT

En personas sanas el nivel plasmático de la PCT es inferior a 0.05 ng/ml. En pacientes de mayor edad y con diferentes condiciones preexistentes se ha encontrado en menos del 10% de casos un nivel de PCT ligeramente más alto (hasta mayor de 0.1 ng/ml, pero en general por debajo de 0.3 ng/ml). Pero el umbral para el diagnóstico de sepsis es significativamente superior, mayor de 0.5 ng/ml. Este rango de concentración se detecta de forma fiable en todos los métodos de medición actuales.

Los rangos de referencia para indicaciones importantes y las pautas para una adecuada interpretación. **Tabla 3.**

Tabla 3. Interpretación de valores de PCT	
Valores normales (individuos sanos): <0.05 ng/m	
Individuos sanos (>3 días de vida); para neonatos de 0-72 horas, se deben usar rangos de referencia especial.	Rango normal de la PCT. Sin reacción inflamatoria sistémica.
PCT <0.5 ng/ml	
Respuesta de la PCT, medible pero baja	Reacción inflamatoria sistémica baja o no significativa. Son posibles la inflamación local y la infección localizada.
PCT 0.5 – 2.0 ng/ml	
Reacción inflamatoria sistémica significativa. La infección es posible pero hay varias condiciones que inducen la PCT (trauma grave, cirugía mayor shock cardiogénico).	Se debe asumir sepsis e iniciar tratamiento específico. Si se encuentra infección bacteriana: diagnóstico positivo de sepsis. Se recomiendan otras mediciones (6-24 horas).
PCT 2 – 10 ng/ml	
Reacción inflamatoria sistémica grave, altamente probable a infección siempre que no se conozcan otras causas.	Diagnóstico de sepsis o shock séptico es probable. Alto riesgo de desarrollo de disfunción orgánica múltiple. Si los niveles altos persisten más de 4 días: reconsiderar el tratamiento. Pronóstico desfavorable posible. La medición diaria de PCT es adecuada.
PCT > 10 ng/ml	
Reacción inflamatoria sistémica grave, casi exclusivamente como resultado de sepsis bacteriana o shock séptico.	Se asocia frecuentemente a disfunción orgánica múltiple. Alto riesgo de desenlace fatal. La medición diaria de PCT es adecuada.

La PCT como marcador de infección y sepsis

Diagnóstico diferencial de infecciones bacterianas

Numerosos estudios apoyan la alta rentabilidad diagnóstica de la PCT para el diagnóstico de sepsis e infecciones bacterianas graves. Si la inducción de la PCT no se presenta a pesar de una respuesta inflamatoria sistémica clínicamente observable, entonces es probable que la causa de la enfermedad no sea bacteriana. Dependiendo de la situación clínica y de las enfermedades individuales preexistentes, las causas podrían ser infecciones virales, enfermedades autoinmunes o un “SIRS de origen indeterminado.

En pacientes con sepsis sin complicaciones (disfunción orgánica) los límites de los niveles de PCT medidos pueden ser variables. Para concentraciones de PCT ligeramente elevados deben interpretarse con cuidado y con referencia al entorno clínico.

➤ **Infecciones virales**

Los valores de PCT por lo general no aumentan o lo hacen ligeramente, mientras que en infecciones de origen bacteriano se observan valores por arriba de 0.5 ng/ml hasta por encima de 2 ng/ml. Por esta razón la PCT puede contribuir a distinguir entre infección viral y bacteriana, por ejemplo, ante casos de sintomatología clínica no específica y sospecha correspondiente a enfermedad.

➤ **Enfermedades autoinmunes**

Solo en casos excepcionales se presenta una inducción relevante de PCT. Particularmente en enfermedades autoinmunes con activación significativa de inflamación sistémica o en las vasculitis graves (vasculitis por anticuerpos citoplasmáticos anti neutrófilos positivos, en la enfermedad de Wegener, enfermedad de Still o en el síndrome de Kawasaki) es posible encontrar valores de PCT por encima de 0.5 ng/ml y raras veces aún mayores de 1 ng/ml. Se han observado valores de PCT superiores a 5 ng/ml en la enfermedad de Still y el síndrome de Kawasaki.^{10,11} En otras enfermedades autoinmunes (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, sarcoidosis, tiroiditis) no se manifiesta una inducción marcada de PCT, en contraste con otros marcadores de la inflamación (por ejemplo, PCR o IL-6).

➤ **Trasplante de órganos y reacción de rechazo**

Una reacción aguda de rechazo tras un trasplante de órganos, por lo general, no produce una inducción de PCT, por lo tanto, con este biomarcador se puede distinguir entre un proceso séptico y los síntomas inflamatorios debidos a una reacción de rechazo en estos pacientes. La terapia es totalmente diferente en estos dos casos. Mientras en un caso se debe reducir la inmunosupresión y reforzar la terapia antibiótica, en el otro caso se requiere de inmunosupresión más extensa. En casos excepcionales, los niveles de PCT también pueden ser elevados debido a un daño grave del órgano o necrosis.

La PCT como marcador de progresión de la infección a sepsis y shock séptico

La PCT refleja particularmente bien la progresión de una infección local a sepsis y shock séptico. Estas formas de enfermedad están caracterizadas por complicaciones graves y un

riesgo creciente de mortalidad. Por lo tanto, ante niveles en aumento de la PCT la probabilidad de que en un paciente tenga sepsis o shock séptico es mayor. A niveles por encima de 0.5 ng/ml, esta probabilidad puede ser superior al 63% y hasta de 97%.^{12,13}

En la práctica clínica diaria resulta de extrema importancia identificar la progresión de una infección, pacientes con sepsis y pacientes con shock séptico de forma rápida y segura, ya que la tasa de mortalidad aumenta aceleradamente con el incremento de disfunción orgánica.

Es indispensable prevenir tempranamente la progresión de una infección a formas graves de enfermedad mediante el empleo oportuno de todos los medios disponibles. Estos incluyen principalmente una terapia antibiótica temprana y adecuada, el control rápido y definitivo del foco infeccioso, así como medidas para prevenir la aparición o incremento de la disfunción orgánica.

Cuando se determina la progresión de una infección, la PCT es superior a muchos otros biomarcadores y en particular a la proteína c reactiva (PCR).

Comparación con otros biomarcadores

La mayoría de las mediciones relacionadas con la inflamación usadas en el diagnóstico de rutina son poco específicas para el diagnóstico de sepsis cuando se compara con la PCT. En conjunto con los signos clínicos y los valores convencionales medidos (leucocitos, coagulación, lactato) se utilizan otros biomarcadores para el diagnóstico de sepsis en especial la PCR, IL-6 y detección de endotoxinas bacterianas.

Uso de la PCT para control de la terapia antibiótica

El objetivo de la terapia anti infecciosa moderna es la adaptación del tratamiento a las necesidades individuales del paciente. Debe incluir una indicación bien fundamentada, una duración del tratamiento adaptado individualmente y el cambio de antibiótico en caso de que su eficacia resulte insuficiente. La supervisión diría de las indicaciones pueden evitar un tratamiento innecesario y un incremento en la tasa de desarrollo de resistencia y efectos secundarios.

Los marcadores inmunológicos como la PCT abren nuevos caminos al tratamiento orientado al paciente y adaptado a los riesgos, ya que ofrecen un incremento del perfil de fiabilidad. Estudios controlados aleatorizados han demostrado que la PCT puede ayudar a disminuir con seguridad la exposición a los antibióticos en pacientes con infecciones respiratorias sospechadas o comprobadas. **Tabla 4.**

Tabla 4. Estudios Controlados Aleatorizados del uso de PCT en Infecciones de Vías Respiratorias en Pacientes Adultos					
Autor principal (año) [referencia] Nombre del estudio	Ajuste (país)	Número de pacientes y tipo de infección	Algoritmo PCT	Resultados en la reducción de antibiótico	Resultados clínicos
Christ-Crain (2004) [14]	1 hospital Suiza	243 pacientes con Enfermedad del tracto respiratorio bajo	Solo iniciación de antibiótico: Totalmente desaconsejable: <0.1 µg/l, desaconsejable 0.1-0.25, aconsejable 0.25-0.5, totalmente aconsejable >0.5. Repetir PCT después de 6-24 hrs	47% de reducción en el uso de antibióticos (p<.0001)	No hay diferencia (incluida mortalidad hospitalaria o mortalidad a largo plazo en promedio 5.3 meses, estancia hospitalaria o en UCI)
Christ-Crain (2006) [15] ProCAP	1 hospital Suiza	302 pacientes con NAC	Iniciación y suspensión: Totalmente desaconsejable: <0.1 µg/l, desaconsejable 0.1-0.25, aconsejable 0.25-0.5, totalmente aconsejable >0.5. Repetir PCT de 6-24 hrs y a los 4, 6 y 8 días.	52% de riesgo relativo de exposición al antibiótico y mediana de 5 vs 12 días de tratamiento antibiótico (p < 0,001 para ambos)	No hay diferencia (incluida la mortalidad, admisión en UCI, el éxito del tratamiento y resultados de laboratorio)
Stolz (2007) [16]	1 hospital Suiza	208 pacientes con exacerbación de EPOC	Solo iniciación: Totalmente desaconsejable: <0.1 µg/l, desaconsejable si clínicamente estable 0.1-0.25, aconsejable >0.25 Repetir PCT después de 6-24 hrs	56% de riesgo relativo de exposición a antibióticos; 40% vs 72% de uso general de antibióticos (p <0,0001 para ambos)	No hay diferencia (incluida mortalidad, éxito del tratamiento, estancia hospitalaria, ingreso en UCI, mejoría del FEV1 a los 14 días y 6 meses, tasa de re hospitalización a 6 meses, tiempo promedio hasta la siguiente exacerbación)
Briel (2008) [17]	53 médicos ambulatorios Suiza	458 pacientes con infecciones agudas del tracto respiratorio	Iniciación y suspensión: Totalmente desaconsejable: <0.1 µg/l, desaconsejable si clínicamente estable 0.1-0.25, aconsejable >0.25 Repetir PCT después de 6-24 hrs	72% de disminución en uso de antibióticos (IC 95%, 66% - 78%)	No hay diferencia en la restricción de la actividad a los 14 días, ni síntomas en curso o infección recidivante a los 28 días
Schuetz (2009) [18]	6 hospitales Suiza	1359 pacientes con	Iniciación y suspensión:	Media de 5.7 vs 8.7 días de	No hay diferencia (30 días de los resultados adversos,

ProHOSP		enfermedad del tracto respiratorio bajo	Totalmente desaconsejable: <0.1 µg/l, desaconsejable 0.1-0.25, aconsejable 0.25-0.5, totalmente aconsejable >0.5. Repetir PCT de 6-24 hrs y a los 3, 5 y 7 días.	tratamiento con antibióticos (-34.8%, IC del 95%, -40.3% a -28.7%)	mortalidad, admisión en la UCI, y complicaciones específicas de la enfermedad, y recurrencia de la enfermedad); Menos eventos adversos asociados a antibióticos (19.8% vs 28.1%)
Burkhardt (2010) [19]	15 unidades de atención primaria Alemania	550 pacientes con infecciones del tracto respiratorio	Solo iniciación: no antibióticos <0.25 y si antibióticos > 0.25	21.5% vs 36.7% de los pacientes recibieron antibióticos	No hay diferencia (en el deterioro de la salud a los 14 días)
Tang (2013) [20]	1 hospital China	225 pacientes con exacerbación del asma	Solo iniciación: Totalmente desaconsejable: <0.1 µg/l, desaconsejable si clínicamente estable 0.1-0.25, aconsejable >0.25 Repetir PCT después de 6-8 hrs sin la PCT inicial <0.25	46.1% vs 74.8% de pacientes recibieron antibióticos (p <.001)	No hay diferencia (control del asma, readmisión hospitalaria, FVE1)
Branche (2015) [21]	1 hospital EUA	300 pacientes con enfermedad del tracto respiratorio bajo	Solo iniciación de antibiótico: Totalmente desaconsejable: <0.1 µg/l, desaconsejable 0.1-0.25, aconsejable 0.25-0.5, totalmente aconsejable >0.5. PCT junto con pruebas de PCR viral	No hubo diferencia en general, pero si menos antibióticos en los pacientes adherentes al algoritmo (2.0 vs 4.0 días, p < 0.004)	No hay diferencia en los eventos adversos, mortalidad, días de estancia hospitalaria, visitas hospitalarias poshospitalización.

PCT en paciente críticamente enfermos

A diferencia de los pacientes estables con infecciones respiratorias, es menos lógico que se retire el tratamiento antibiótico en pacientes críticamente enfermos con sospecha de infección, independientemente del resultado de la PCT. Esto es razonable pensar al conocer que la PCT no es el biomarcador perfecto para el diagnóstico de sepsis bacteriana, y la posibilidad de cambios en las determinaciones en infecciones severas si sólo se observa una sola medición en el curso de la enfermedad. Por lo tanto, en los estudios controlados aleatorios que examinan la población de pacientes en la UCI **Tabla 5**, la PCT se ha utilizado como ayuda para interrumpir la terapia después de la estabilización clínica.

Tabla 5. Estudios Controlados Aleatorizados del uso de PCT en Infecciones de Pacientes Adultos críticamente enfermos

Autor principal (año) [referencia] Nombre del estudio	Ajuste (país)	Número de pacientes y tipo de infección	Algoritmo PCT	Resultados en la reducción de antibiótico	Resultados clínicos
Nobre (2008) [22]	1 UCI medico quirúrgica Suiza	79 pacientes con sepsis severa/shock séptico	Solo suspensión: detener antibióticos si la PCT disminuye 90% el valor inicial, pero no antes del día 3 si PCT <1 o día 5 si PCT basal >1	4 días de reducción en duración media de terapia antibiótica (p <0.003)	No hay diferencia en mortalidad y recurrencia de infección, reduce días de estancia en Uci 2 días (p <0.03)
Hochreiter (2009) [23]	1 UCI quirúrgica Alemania	110 pacientes con sospecha o confirmación de sepsis	Solo suspensión: detener antibióticos si PCT <1 o disminuye 25%-35% del valor inicial después de 3 días.	Media 5.9 vs 7.9 días (p <0.001)	No hay diferencia (tratamiento exitoso, estancia UCI, score SOFA, mortalidad hospitalaria)
Schroeder (2009) [24]	1 UCI quirúrgica Alemania	27 pacientes con sepsis severa	Solo suspensión: detener antibióticos si PCT <1 o disminuye 35% del valor inicial después de 3 días.	Media 6.6 vs 8.3 días (p < 0.001)	No hay diferencia (SAPS II o SOFA, estancia en UCI, mortalidad hospitalaria)
Stolz (2009) [25] ProVAP	7 UCIs en 3 hospitales Sui	101 pacientes con neumonía asociada a la ventilación	Solo suspensión: después de 72 hrs, cese de antibiótico totalmente aconsejable (<0.25), aconsejable (0.25-0.5 o disminución del 80%), desaconsejable (>0.5 o disminución <80%), totalmente desaconsejable (>1)	13 vs 9.5 días libres de antibióticos 28 días después de la aparición de la neumonía asociada al ventilador (reducción global del 27% en terapia con antibióticos, p <0.038)	No hay diferencia (días libres de VM, días libres de UCI, estancia hospitalaria, mortalidad a 28 días)
Boudama (2010) [26] PRORATA	5 UCIs médicas, 2 UCIs quirúrgicas Francia	621 pacientes con sospecha de infección	Iniciación y suspensión: Totalmente desaconsejable: <0.25 µg/L, desaconsejable 0.25-0.5, aconsejable 0.5-0.1, totalmente aconsejable >1. Mediciones diarias de PCT. Suspender también si PCT disminuye >80%.	Media 11.6 vs 14.3 días de terapia (p <0.0001)	No hay diferencia en el análisis de no inferioridad (mortalidad a 28 días y 60 días), pero tendencia al aumento de la mortalidad a los 60 días (+ 3,8%). No hay diferencia en sobreinfección, VM, estancia hospitalaria y en UCI.
Annane (2013) [27]	8 UCIs Francia	58 pacientes con sepsis severa	Iniciación y suspensión: detener los antibióticos (<0,25 µg/L); Antibióticos	Tendencia no significativa: 67% vs 81% de los pacientes con	No hay diferencia en mortalidad al día 5, estancia hospitalaria o UCI, SOFA a los 3 o 5 días.

			fuertemente desaconsejados (0.25-0.5), recomendado (0.5-5), fuertemente recomendado (≥ 0.5).	antibióticos al día 5 (p < 0.24)	
Shehabi (2014) [28] ProGUARD	11 UCIs Australia	394 pacientes con sospecha de sepsis	Solo suspensión: detener antibióticos si PCT <0.1, o 0.1-0.25 y la infección es altamente improbable o disminución de >90% de PCT de la basal	Tendencia no significativa: media 9 vs 11 días de terapia con antibiótico	No hay diferencia en tiempo de VM, estancia en hospital e ICU, mortalidad hospitalaria y a los 90 días.
de Jong (2016) [29] SAPS	15 UCIs Países bajos	1546 pacientes con sospecha o infección comprobada	Solo suspensión: detener antibiótico si PCT disminuye >80% del valor pico o <0.5	El consumo medio de antibióticos fue de 7.5 vs 9.3 dosis diarias definidas (p <.0001), duración media del tratamiento 5 vs 7 días (P <.0001)	Disminución de mortalidad a 28 días (20% vs 25% p < 0.122) y una mortalidad a un año (36% vs 43% p < 0.188). No hay diferencia en estancia hospitalaria, estancia en UCI o requerimientos adicionales de antibióticos en los 28 días

2. JUSTIFICACION

La sepsis a nivel mundial constituye una patología de alta mortalidad en los servicios de Urgencias; alrededor de 20 a 30 millones de pacientes son afectados cada año por sepsis de diferente etiología, y se dice que por cada hora que pasa, mueren 50 pacientes alrededor del mundo. En los países desarrollados, los casos de sepsis aumentaron su tasa anual de un 8% a 13% en relación a la década pasada. Generando, actualmente más muertes que la suma de muertes por cáncer de mama e intestino, existiendo diversos motivos para que esto esté sucediendo: el envejecimiento de la población, la realización de intervenciones de alto riesgo en pacientes de todas las edades, el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro que resulta en la resistencia a antibióticos y mutación en los mecanismos de resistencia de los microorganismos, así como infecciones más agresivas, son algunas de ellas. Siendo en los países subdesarrollados, la malnutrición, la pobreza, la falta de acceso a vacunas, tiempos retardados para inicio de tratamiento y las deficiencias en la cobertura de los sistemas de salud contribuyen al aumento de mortalidad en este tipo de pacientes. Los pacientes que ingresan a los hospitales por sepsis presentan mayor gravedad y tienen estancias más prolongadas que los que ingresan por otros motivos.

En E.U.A. pasó del lugar 13 al 11 en los últimos 5 años. En el Servicio de Urgencias Adultos del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” según la estadística de Enero-Diciembre 2015, según el Anuario estadístico realizado por la dirección de planeación y desarrollo del sistema administrativo, existieron un promedio de 60,870 consultas durante el año, con 12, 222 ingresos hospitalarios, siendo el principal motivo de consulta el dolor abdominal localizado en parte superior, seguido de infección de vías urinarias, 2207 y 2055 respectivamente; en cuanto a patología quirúrgica apendicitis aguda ocupó el primer lugar de causa de ingreso con 573 pacientes. Con respecto al diagnóstico de ingreso como sepsis se reportan 162 pacientes. En cuanto a los reportes de causas de defunción se presenta como primer opción estado de Choque con total de 233 casos y 21 casos de sepsis de sitio no

especificado, datos que pueden estar subestimados por las recurrentes fallas en el sistema electrónico del servicio de Urgencias.

La identificación de la mortalidad en los pacientes con sepsis y shock séptico en base a adecuadas escalas de predicción, se considera de suma importancia en el servicio de urgencias, para poder realizar intervenciones oportunas que impacten en la disminución de la mortalidad y morbilidad de estos pacientes. Existen escalas de severidad, sobrevida y mortalidad específicos para muchas patologías, así como predictores independientes de mal pronóstico como lo son el nivel de lactato, lesión renal aguda, hipernatremia, exceso de base, diferencia veno arterial de dióxido de carbono, y se propone a la procalcitonina como predictor pronóstico y mortalidad asociada a SOFA como escala de gravedad en los servicios de urgencias, para tener una herramienta más en el abordaje oportuno y eficaz de los pacientes sépticos.

3. HIPOTESIS

La procalcitonina es un marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico ingresados al servicio de urgencias del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

4. OBJETIVOS

4.1.OBJETIVO GENERAL

Demostrar que la procalcitonina es un biomarcador pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis y shock séptico en el servicio de urgencias del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

4.2.OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar el valor de procalcitonina que predice mayor mortalidad a los 28 días en pacientes con sepsis y shock séptico.
- Observar las características demográficas de los pacientes con sepsis y shock séptico que ingresan al servicio de urgencias del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
- Determinar las etiologías más frecuentes de pacientes con sepsis y shock séptico que ingresan al servicio de urgencias del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
- Determinar la frecuencia del grupo de edad más afectado por sepsis y shock séptico.

5. MATERIALES Y METODOS

5.1.DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Descriptivo, Prospectivo, Observacional, Transversal.

5.2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Pacientes hospitalizados con el diagnóstico de sepsis y shock séptico en el servicio Urgencias adultos del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” del 1° de enero 2017 al 31 de marzo del 2017.

5.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculó por medio de la fórmula de variables cuantitativas.

$$n = (z^2 \delta^2) / e^2$$

La cual nos arrojó una $n = 42$ pacientes, la cual se cumple en el presente estudio teniendo un total de 48 expedientes de pacientes.

5.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años de edad
- Con diagnóstico de sepsis y shock séptico de acuerdo a las guías de sobrevivir a la sepsis.
- Expedientes que cuenten con determinación de procalcitonina al ingreso del paciente.
- Expedientes que cuenten con datos completos para el cálculo de SOFA score.

Criterios de exclusión

- Pacientes con datos incompletos para el cálculo de SOFA score
- Pacientes con determinación de procalcitonina posterior a 6 seis horas del ingreso hospitalario.

6. RESULTADOS

De la muestra total de 48 expedientes de pacientes se encontraron los siguientes resultados: para género, el 39.6% correspondió al sexo femenino con 19 pacientes, mientras que el 60.4% para el sexo masculino con 29 pacientes (**Figura 1**).

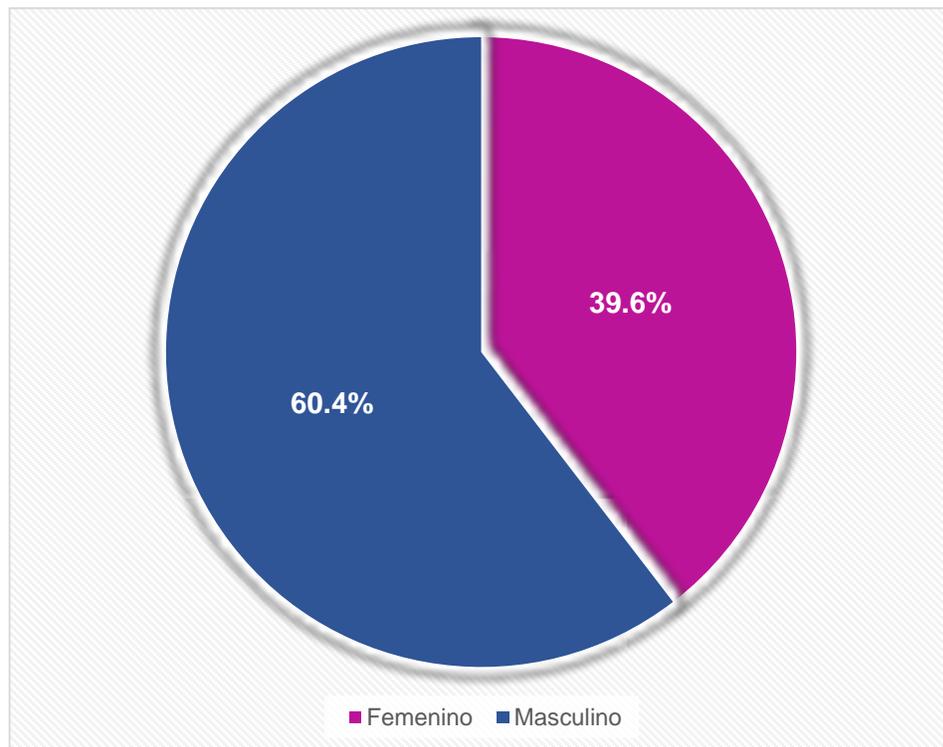


Figura 1. Distribución por género de la muestra estudiada.

En cuanto a pacientes afectados por rango de edad se encontró una media de 55.1 años, desviación estándar de 17.79, valor mínimo de 18 años y un valor máximo de edad con 81 años, siendo el grupo por rango de edad más afectado el de 50 – 59 años con 22.9% del total de la población, seguido del grupo de 60-69 años con 20.8% y el grupo de 70-79, con 7 pacientes que corresponde a 14.5% (**Figura 2**). Logrando apreciar que en el estudio la mayor tasa de frecuencia de pacientes con sepsis y shock séptico se encuentra en la población de adultos mayores, encontrando más de la mitad de la población estudiada en este grupo poblacional.

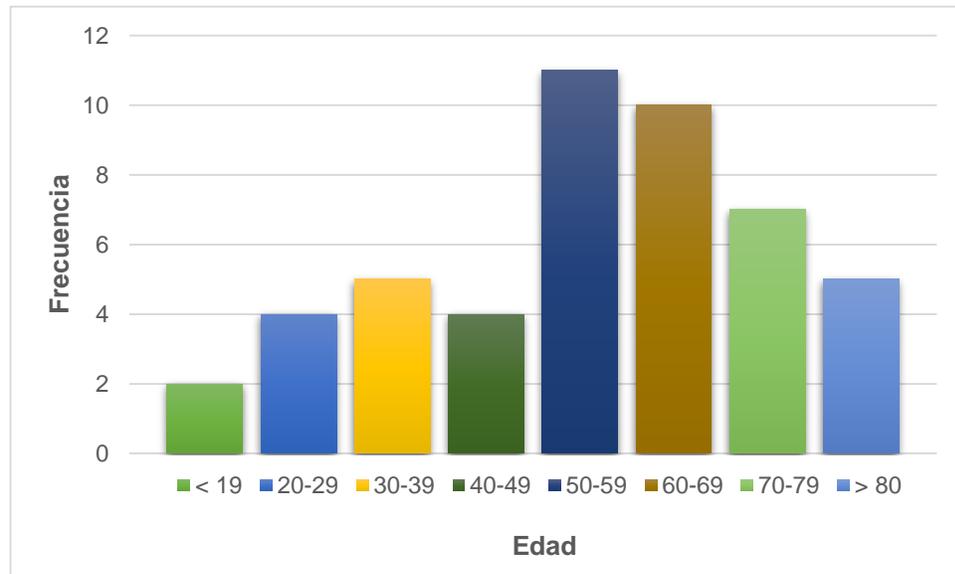


Figura 2. Distribución de la muestra por grupo de edad

El sitio de infección en la población estudiada corresponde el 42% (20 pacientes) para la etiología urinaria, predominando el diagnóstico de pielonefritis y 2 casos a pielonefritis enfisematosa, seguido de 19% (9 pacientes) para la etiología abdominal con casos de apendicitis complicada, colangitis, otros 19% (9 pacientes) con sepsis en etiología de tejidos blandos, con diagnósticos de pie de diabético y fascitis necrotizante; la etiología pulmonar se encontró en el 16% (8 pacientes) con diagnóstico de neumonía de origen bacteriana y viral, el 4% (2 pacientes) para la etiología en sistema nervioso central con meningitis bacteriana (**Figura 3**). Es de llamar la atención que, a diferencia de la literatura internacional, donde se documenta el origen pulmonar como primera causa de sepsis y shock séptico, en la población estudiada se evidencia el origen urinario como primera causa de sepsis y shock séptico en pacientes ingresados a urgencias, replegando a la etiología pulmonar hasta el 4to lugar, precedido con un número importante la etiología en tejidos blandos y abdominal.

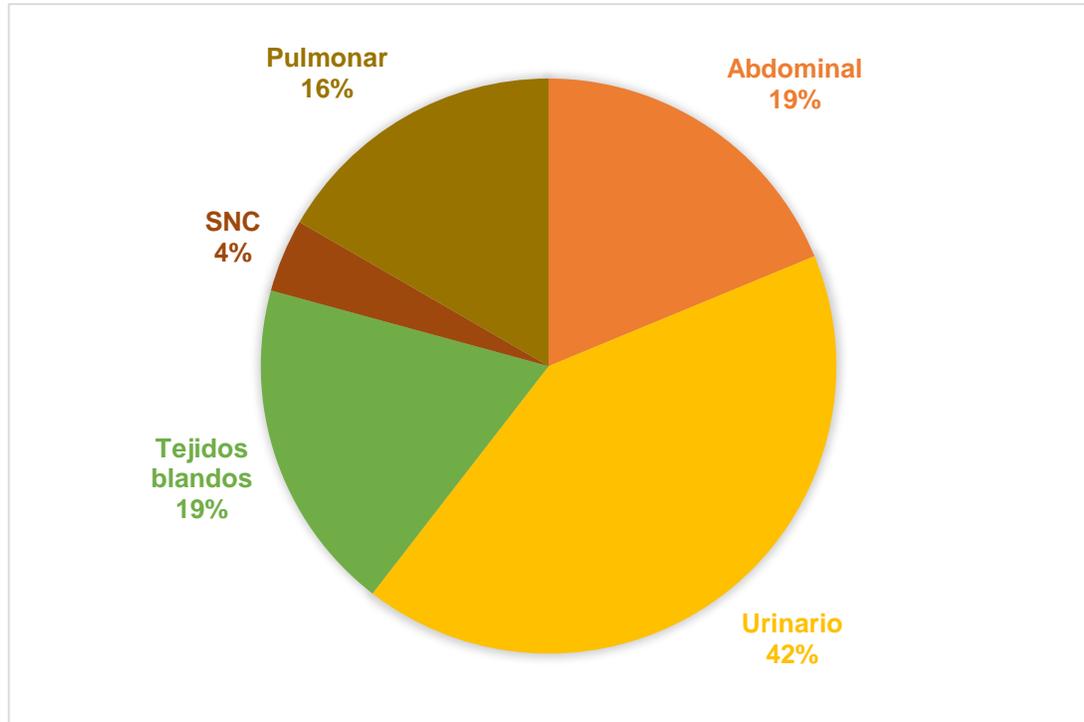


Figura 3. Etiología de la infección

La principal comorbilidad de la muestra fue Diabetes Mellitus tipo 1 y 2 en el 45.8% (22 pacientes), seguida de hipertensión arterial sistémica con 20.8% (10 pacientes), y en tercer lugar enfermedad renal crónica con 14.5% (7 pacientes). Se documentaron con frecuencias más bajas pacientes con insuficiencia hepática alcohólica y no alcohólica, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, anemia hemolítica y pacientes con padecimientos oncológicos. Se documentó que el 25% (12 pacientes) de la muestra no presentó comorbilidades previas al cuadro de ingreso al servicio de urgencias (**figura 4**).

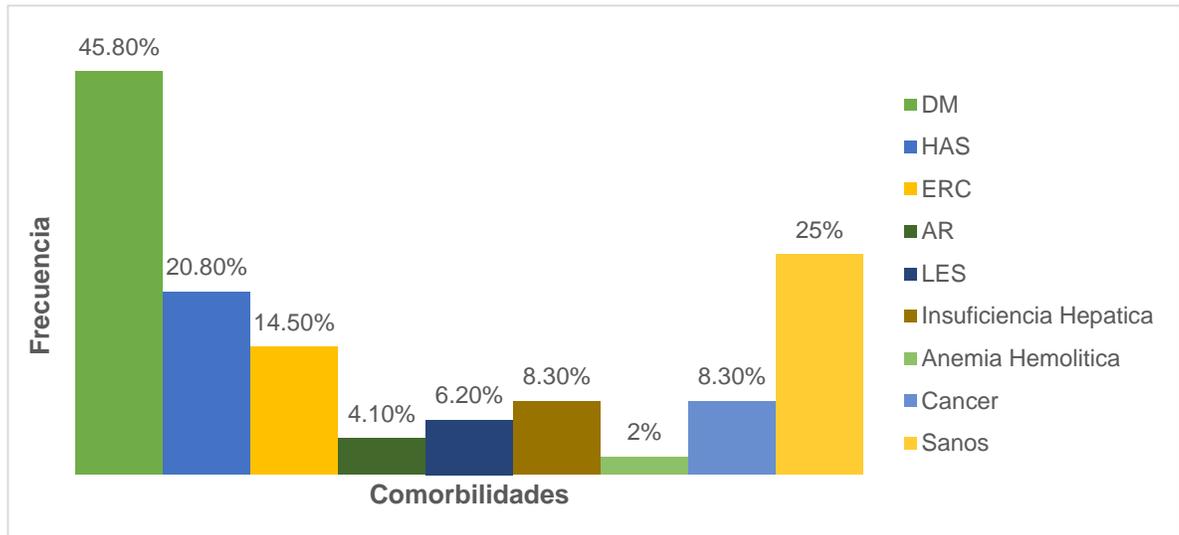


Figura 4. Comorbilidades de la población que presentaron sepsis y shock séptico.

El SOFA score de la muestra se encontró con tendencia de mayor cantidad pacientes entre los 6 y 11 puntos (31 pacientes) con el 64,5% de la muestra, con pico máximo en los 8 puntos (11 pacientes) con el 22.9% de la población y observando los extremos en el puntaje del score con menor frecuencia de la muestra (**figura 5**).

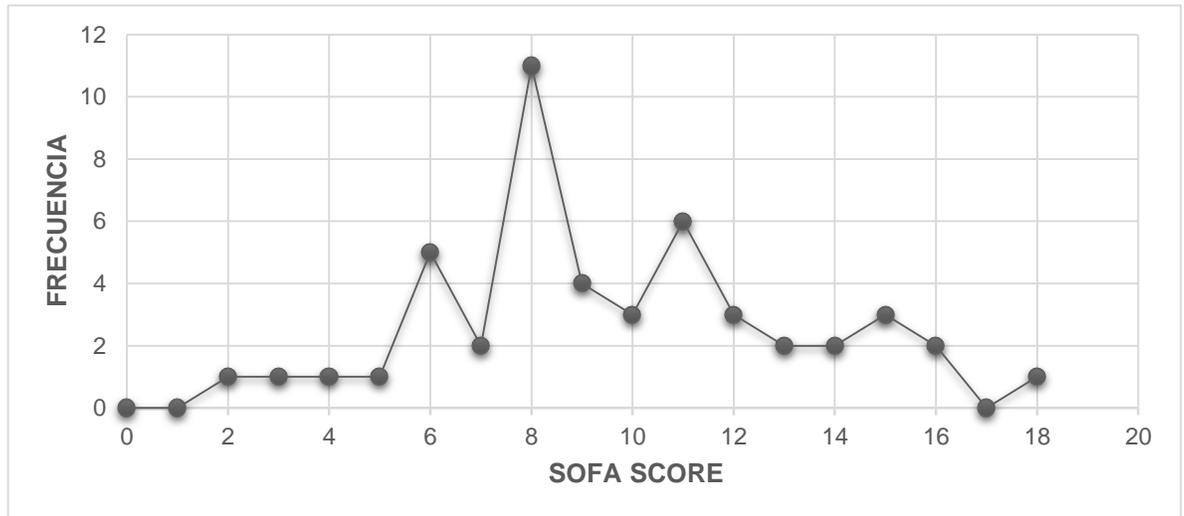


Figura 5. Valores de SOFA score en la muestra

Se determinó que los valores de PCT agrupados en los puntos de corte marcados para su interpretación clínica se presentaron con el 41.6% (20 pacientes) para el grupo de 2-10 y > 10, y 8.3% (4 pacientes) para los pacientes con < 0.5 y 0.51-2 (**Figura 6**). Observando una marcada tendencia por arriba del 80% para pacientes con alto riesgo de disfunción orgánica y shock séptico.

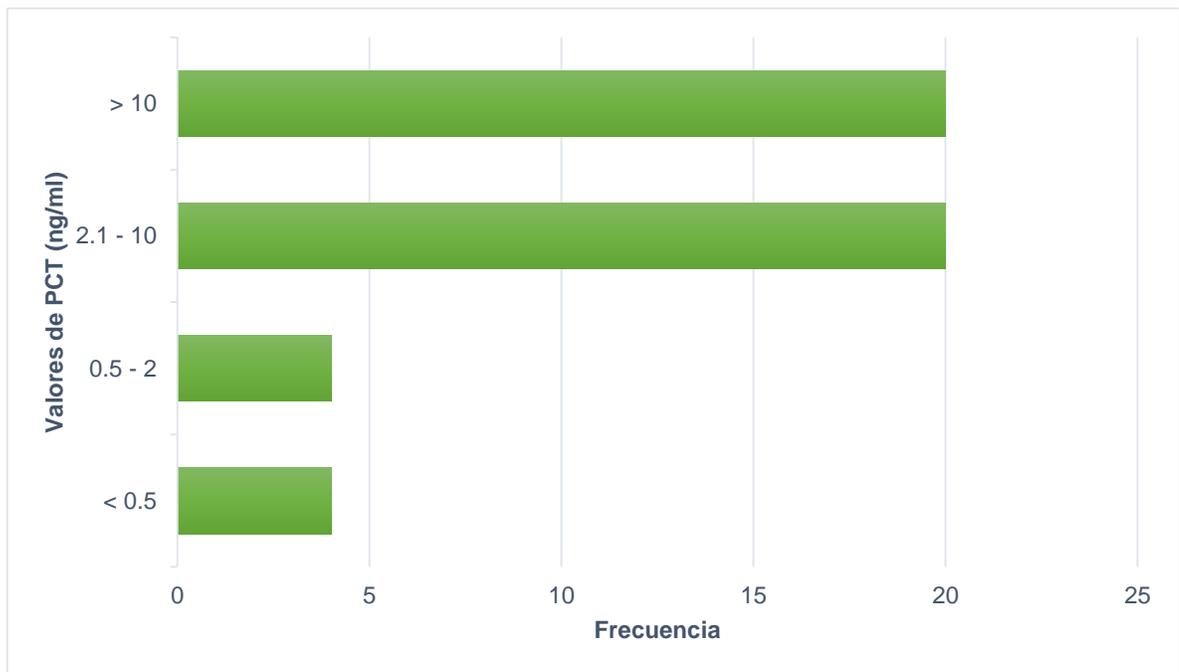


Figura 6. Valores de PCT en la muestra.

Se observa en la curva ROC área bajo la curva para procalcitonina de 0.59 (IC 95%, 0.43 – 0.75) y área bajo la curva para la SOFA score de 0.72 (IC 95%, 0.57 – 0.87). Con mejor resultado para SOFA score en comparación con PCT para el pronóstico de mortalidad a 28 días. **(Figura 7).**

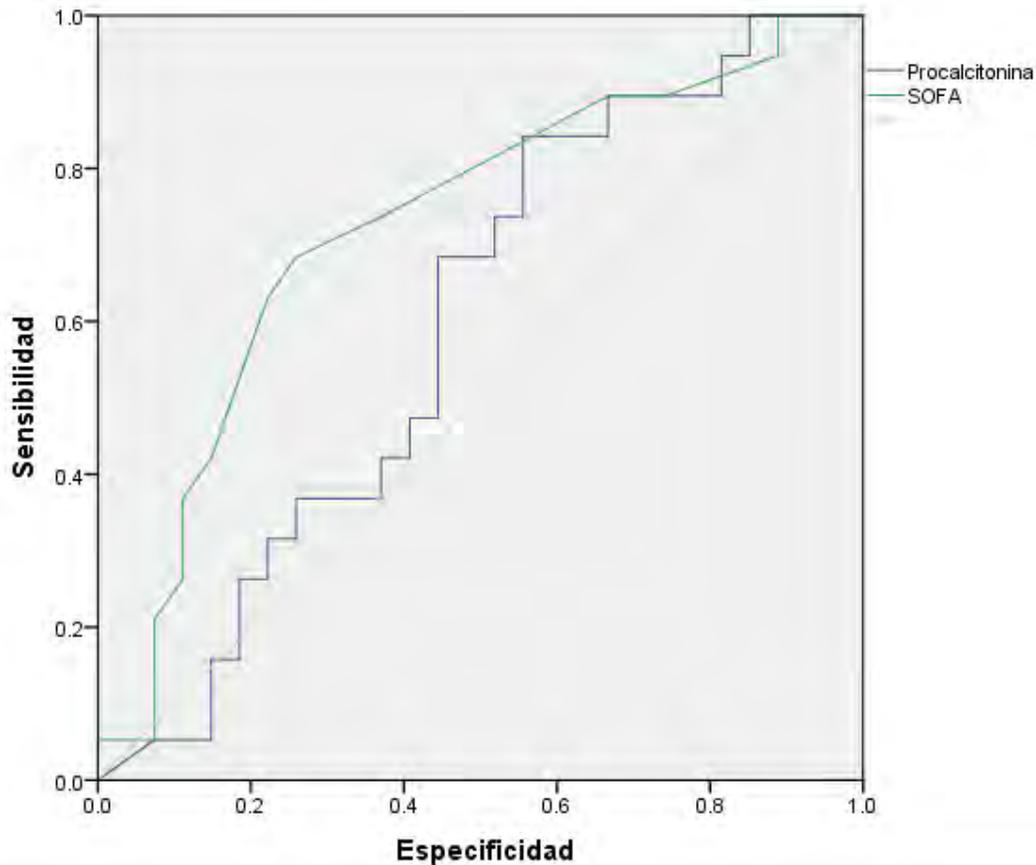


Figura 7. Curva ROC procalcitonina y SOFA score

Utilizando el índice de Youden se encontró que el punto de corte de PCT que discrimina mejor la mortalidad a 28 días en pacientes con sepsis y shock séptico en la población estudiada fue 3.6 ng/ml con sensibilidad de 84% y especificidad del 45%, valor predictivo positivo (VPP) de 43% y valor predictivo negativo (VPN) de 81%. El punto de corte para SOFA score que discriminó mejor la mortalidad a 28 días en la población estudiada fue de 9 puntos, con sensibilidad de 68% y especificidad de 75%, VPP 60% y VPN 41%.

7. DISCUSIÓN

En la población estudiada, el 60.4% correspondió para el género masculino y 39.6% al femenino, coincidiendo en incidencia con la literatura internacional con mayor frecuencia de sepsis en el sexo masculino. Múltiples estudios internacionales reportan la incidencia de sepsis para este género del 54% al 66%,³⁰⁻³³ teniendo como hipótesis que, en la sepsis, se produce una compleja red de interacciones de citoquinas inflamatorias, células inmunes y células endoteliales, dado como resultado alteraciones en la microcirculación, disfunción orgánica y muerte. Se ha demostrado que el género femenino es protector bajo tales condiciones, mientras que el sexo masculino puede ser deletéreo debido a una disminución de la respuesta inmune y funciones cardiovasculares. Se ha demostrado que las hormonas sexuales masculinas, es decir, los andrógenos, son supresivas en la respuesta inmune mediada por células. Por el contrario, las hormonas sexuales femeninas exhiben efectos protectores que pueden contribuir a las ventajas naturales de las mujeres bajo condiciones sépticas. Por lo tanto, el estado hormonal tiene que ser considerado cuando se trata a pacientes con sepsis y shock séptico.³⁴

Se encontró una media de edad de 55.1 años, con valor mínimo de 18 años y máximo de 81 años, siendo el grupo etario más afectado de 50 – 59 años con el 22.9%, seguido del grupo de 60 – 69 años con el 20.8%, observando mayor afectación en adultos mayores. La incidencia de sepsis a nivel mundial tiene un comportamiento bimodal con alta incidencia en lactantes, disminución del riesgo en la infancia y adultos jóvenes, y aumento significativo más allá de los 50 – 60 años.^{35,36} El envejecimiento de la población y el aumento de sus comorbilidades, probablemente explica la creciente incidencia de sepsis en los países industrializados.

Se documentó que en la población estudiada el 75% de los pacientes con sepsis y shock séptico, presentaron al menos alguna enfermedad comórbida, encontrando a la Diabetes Mellitus como la más frecuente con el 45.8%. Comparando con la literatura internacional donde se ha documentado al menos una comorbilidad en más del 50% de los pacientes con sepsis,³⁵⁻³⁷ aumentando de forma independiente la mortalidad cada una de estas patologías asociadas.³⁸

El origen de la infección en los pacientes que se estudiaron correspondió en primer lugar el sitio urinario con el 42% de los pacientes, seguido del abdominal e infecciones de tejidos blandos, desplazando a la etiología pulmonar hasta el cuarto lugar. Es de llamar la atención que en estudios internacionales las infecciones respiratorias son la fuente más común de sepsis, con frecuencias mayores del 50%.³⁹⁻⁴¹

Se observó que el SOFA score tuvo un promedio de 8 ± 3 puntos, representado al 64.5% de la población, con punto de corte de 9 puntos para mayor discriminación de mortalidad a los 28 días en pacientes con sepsis y shock séptico, sensibilidad de 68%, especificidad 75%, VPP 60% y VPN 41%. El punto de corte de mayor discriminación para la PCT fue 3.6 ng/ml con sensibilidad del 84%, especificidad 45%, VPP 43% y VPN 81%. Evidenciando mayor sensibilidad y menor especificidad para PCT en comparación con SOFA score, mayor VPP para SOFA score y mayor VPN para PCT. Se observó en la curva ROC un área bajo la curva para PCT de 0.59, y área bajo la curva para la SOFA score de 0.72, calificado como test malo y regular respectivamente para predecir mortalidad a 28 días. Con mejor resultado para SOFA score en comparación con PCT.

Wans *et al.*⁴² investigó la correlación entre la PCT y proteína C-reactiva en el pronóstico de pacientes con sepsis, analizando 201 pacientes con sepsis entre el año 2011 y 2014, encontrando que el área bajo la curva ROC (AUC) de PCT para el pronóstico fue significativamente mayor que la de la Proteína C reactiva [0,872 (intervalo de confianza del 95% 0,811-0,943) frente a 0,512 (intervalo de confianza del 95% 0,427-0,612), $P < 0,001$]. Cuando el valor de corte de la PCT fue de 3,36 $\mu\text{g/L}$, la sensibilidad fue del 66,8% y la especificidad del 45,4%. Cuando el valor de corte de la PCR fue de 44,50 mg/L, la sensibilidad fue del 82,2%, y la especificidad del 80,3%. Observando valor de corte discriminatorio similar a nuestro estudio, con mayor sensibilidad e igual especificidad para nuestro estudio.

Jain *et al.*⁴³ observó que el valor de la PCT fue un mejor predictor de mortalidad a corto plazo por todas las causas en comparación que la proteína C reactiva. Los pacientes con niveles de PCT < 7 ng/ml mostraron mayor supervivencia acumulada que aquellos con un nivel superior o igual a 7 ng/ml (69.1% frente a 39.5%, $p = 0.02$). Los niveles de PCT mayor o igual a 7 ng/ml predijeron mejor la mortalidad con una razón de riesgo de 2.6 (1.1-6.3). En comparación con nuestro estudio ofrece un punto de corte mayor para predicción de mortalidad, sin observar un valor para el área bajo de la curva de la prueba.

Liu *et al.*⁴⁴ realizaron un meta-análisis, que incluyó 23 estudios y 3,994 paciente con el objetivo de explorar la precisión diagnóstica de la concentración de inicial PCT el no aclaramiento de la PCT a las 72 horas en la predicción de mortalidad por sepsis. El valor diagnóstico de PCT en la predicción del pronóstico se determinó utilizando un modelo de meta-análisis bivariado. El riesgo relativo combinado (RR) fue 2,60 (IC 95%, 2.05-3.30) utilizando un modelo de efectos aleatorios ($I^2 = 63,5\%$). El área total bajo la curva ROC fue 0.77 (IC del 95%, 0.73-0.80), con una sensibilidad y especificidad de 0.76 (IC del 95%, 0.67-0.82) y 0.64 (IC del 95%, 0,52- 0,74), respectivamente. Hubo pruebas significativas de heterogeneidad para el tiempo de prueba PCT ($P = 0,020$). Determinando que los valores iniciales de PCT fueron de valor pronóstico limitado en pacientes con sepsis. Para el análisis de no aclaramiento el RR combinado fue 3,05 (IC del 95%, 2.35-3.95) utilizando un modelo de efectos fijos ($I^2 = 37.9\%$). El área total bajo la curva ROC fue 0.79 (IC del 95%, 0.75-0.83), con una sensibilidad y especificidad de 0.72 (IC del 95%, 0.58-0.82) y 0.77 (IC del

95%, 0.55-0.90), respectivamente. Las concentraciones elevadas de PCT y la no eliminación de PCT están fuertemente asociadas con la mortalidad por todas las causas en pacientes sépticos. A pesar de mostrar una mejor área bajo la curva que nuestro estudio, coincide ambos estudios que la determinación inicial de PCT tiene poca utilidad para determinar pronóstico.

8. CONCLUSIONES

La procalcitonina no demostró ser un buen biomarcador de mortalidad a los 28 días, con la determinación inicial al ingreso de los pacientes con sepsis y shock séptico ingresados al Hospital General de México. Se sugieren realizar nuevos estudios con mayor cantidad de pacientes y evaluar nuevas variables como aclaramiento de PCT o asociación con disfunción orgánica.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Torio C, Andrews R. National inpatient hospital costs: the most expensive conditions by payer, 2011. Washington, DC: Agency for Health Care Policy and Research (US); 2013.
2. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, et al. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med* 2013;41(5):1167–74.
3. Walkey AJ, Lagu T, Lindenauer PK. Trends in sepsis and infection sources in the United States. A population-based study. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(2): 216–20.
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101(6):1644–55.
5. Russwurm s, Stonans I, Wiederholt M, et al. Procalcitonin and CGRP-1 mRNA expression in various human tissues. *Shock* 2001; 16:109-112.
6. Monneret G, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection* 1999; 27:34
7. Balog A, Ocsosvzki I, Mandi Y. Flow cytometric analysis of procalcitonin expression in human monocytes and granulocytes. *Immunology y Letters* 2002;84:199-203.
8. Linscheid P, Seboek D, Schaer JD, et al. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin related peptide by adherent monocytes and macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med* 2004;34:1715-1721.
9. Linscheid P, Seboek D, Nylén ES, et al. In vitro and in vitro calcitonin-1 gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 2003; 144:5578-5584.
10. Okada Y, Minakami H, Tomomasa T, et al. Serum procalcitonin concentrations in patients with Kawasaki disease. *Journal on Infection* 2003;48:199-205.
11. Scire CA, Cavagna L, Perotti C, et al. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2006;24:123-128.
12. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, et al. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Critical Care* 2004; 8:R234-R240.
13. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:396-402.
14. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600–7.

15. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:84–93.
16. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131:9–19.
17. Briel M, Schuetz P, Mueller B, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2000–7; discussion 7–8.
18. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302:1059–66.
19. Burkhardt O, Ewig S, Haagen U, et al. Procalcitonin guidance and reduction of antibiotic use in acute respiratory tract infection. *Eur Respir J* 2010; 36:601–7.
20. Tang J, Long W, Yan L, et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy of acute exacerbations of asthma: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis* 2013; 13:596.
21. Branche AR, Walsh EE, Vargas R, et al. Serum procalcitonin measurement and viral testing to guide antibiotic use for respiratory infections in hospitalized adults: a randomized controlled trial. *J Infect Dis* 2015; 212:1692–700.
22. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:498–505.
23. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care* 2009; 13:R83.
24. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, et al. Procalcitonin (PCT) guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394:221–6.
25. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J* 2009; 34:1364–75.
26. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:463–74.
27. Annane D, Maxime V, Faller JP, et al. Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2013; 3: e002186.
28. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:1102–10.

29. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:819–27.
30. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, et al. Adult population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30:589-96.
31. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-53.
32. Banta JE, Joshi KP, Beeson L, et al. Patient and hospital characteristics associated with inpatient severe sepsis mortality in California, 2005-2010. *Crit Care Med* 2012;40:2960-6.
33. Sundararajan V, Macisaac CM, Presneill JJ, et al. Epidemiology of sepsis in Victoria, Australia. *Crit Care Med* 2005;33:71-80.
34. Angele MK, Pratschke S, Hubbard WJ, et al. Gender differences in sepsis: cardiovascular and immunological aspects. *Virulence* 2014;5:12-9.
35. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
36. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, et al. 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;35:1244-50.
37. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, et al. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30:580-8.
38. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014;311:1308-16.
39. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-53.
40. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med* 2007;35:1284-9.
41. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323-9.
42. Wang S, Chen D. The correlation between procalcitonin, C-reactive protein and severity scores in patients with sepsis and their value in assessment of prognosis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2015 Feb;27(2):97-101.
43. Jain S, Sinha S, Sharma SK, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis: a prospective observational study. Jain et al. *BMC Research Notes* 2014, 7:458.
44. Liu D, Su L, Han G, et al. Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 10(6): e0129450.