



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

**T E S I S**

**COMPARACIÓN ENTRE LOS VALORES DE PROCALCITONINA Y PROTEÍNA  
C REACTIVA EN PACIENTES CON SEPSIS COMO VALOR PREDICTIVO DE  
MORTALIDAD EN LAS UNIDADES DE URGENCIAS Y CUIDADOS  
INTENSIVOS DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE  
MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**PRESENTA: DRA. ALICIA ORTEGA AMADOR**

**TUTOR: DRA. MARÍA DEL CARMEN ESPINOSA SOTERO  
INFECTÓLOGA PEDIATRA ADJUNTA AL CURSO DE PEDIATRÍA DEL  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR EDUARDO LICEAGA”**

**CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2017**



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. LUIS PAULINO ISLAS DOMINGUEZ**  
**TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**  
**“DR. EDUARDO LICEADA O.D.”**

---

**DRA. MARÍA DEL CARMEN ESPINOSA SOTERO**  
**TUTOR DE TESIS, MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA**  
**PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO**  
**LICEAGA O.D.”**

---

**DRA. MARÍA TERESA CHAVARRIA JIMENEZ**  
**COORDINADORA DE ENSEÑANZA DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL**  
**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA O.D.”**

---

## **DEDICATORIA**

A MIS PADRES, quienes desde el momento en que decidí estudiar medicina, me han impulsado por tener las mejores oportunidades y me han apoyado en todo momento, quienes incansablemente, han procurado hacer de mí una mejor persona, y quienes creyeron que Pediatría era el camino ideal para mi persona; porque a pesar de las circunstancias externas, han estado y estarán siempre ahí, sin permitir que me caiga.

A MIS HERMANAS, quienes son mis consejeras y mi ejemplo a seguir, y de igual manera, nunca se cansaron de decirme que podía lograrlo.

A MI COMPAÑERO DE VIDA, quien siempre estuvo a mi lado, a pesar de noches de desvelo y desesperanza, quien me reta todos los días por ser mejor persona, y quien siempre tendrá una mano para mí.

A LA DRA. CARMEN ESPINOSA, quien desde el primer día de mi estancia en pediatría, me motivo a ser mejor profesionalista, quien a través de su trabajo y su sentido humanitario, logró convencerme de seguir el camino de la Infectología, y quien me ayudo a plasmar parte de esta tesis.

Les dedico esto, que a pesar de ser solo un pedazo de esfuerzo y solo una muestra de lo que pude aprender, es producto de todas sus enseñanzas y su gran fortaleza... Los amo

## **GLOSARIO**

SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Lpm: latidos por minuto.

Rpm: respiraciones por minuto

PaCo<sub>2</sub>: presión parcial de bióxido de carbono.

PCT: procalcitonina.

PCR: proteína C reactiva.

UCI: unidad de cuidados intensivos.

SDRA: síndrome de distress respiratorio agudo.

sSTREAM-1: receptores desencadenantes expresados en células mieloides 1.

sCD163: receptor CD13.

UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

SNC: sistema nervioso central.

PARDS: síndrome de distress respiratorio pediátrico.

EUA: estados unidos de América.

CARS: respuesta inflamatoria compensatoria.

PAMPs: patrones moleculares asociados a patógenos.

DAMPs: patrones moleculares asociados a daño.

PRR: receptores de reconocimiento de patrones.

TLR: receptores tipo toll.

TNF-alfa: factor alfa de necrosis.

MIF: factor de inhibición migratoria de macrófagos.

HMGB-1: proteína de alta movilidad del grupo box 1.

TGF-beta: factor de transformación de crecimiento.

G-CSF/GM-CSF: factores estimuladores de colonias de granulocitos y granulocitos/macrófagos.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

TAM: tensión arterial media.

PEEP: presión positiva al final de la espiración.

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea.

PaO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno.

FIO<sub>2</sub>: fracción inspiratoria de oxígeno.

CRH: hormona liberadora de corticotropina.

ACTH: hormona adrenocorticotrópica.

CID: coagulación intravascular diseminada.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	7
2. MARCO TEÓRICO.....	9
2.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	9
2.2. DEFINICIONES.....	22
2.3. EPIDEMIOLOGÍA.....	23
2.4. FISIOPATOLOGÍA.....	24
2.5. DIAGNÓSTICO.....	32
2.6. TRATAMIENTO.....	34
2.6.1. RESUCITACIÓN INICIAL.....	34
2.6.2. TERAPIA ANTIMICROBIANA.....	34
2.6.3. FLUIDOTERAPIA.....	37
2.6.4. MEDICAMENTOS VASOACTIVOS.....	37
2.6.5. CORTICOESTEROIDES.....	38
2.6.6. HEMOCOMPONENTES.....	39
2.6.7. INMUNOGLOBULINAS.....	39
2.6.8. ANTICOAGULANTES.....	39
2.6.9. VENTILACIÓN MECÁNICA.....	40
2.6.10. SEDACIÓN Y ANALGESIA.....	40
2.6.11. CONTROL DE GLUCOSA.....	41
2.6.12. TERAPIA DE REPLAZO RENAL.....	41
2.6.13. TERAPIA CON BICARBONATO.....	41
2.6.14. PROFILAXIS DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO.....	42
2.6.15. PROFILAXIS DE ÚLCERAS POR ESTRÉS.....	42
2.6.16. NUTRICIÓN.....	42
2.6.17. TRATAMIENTO ACTUAL.....	43
2.7. FACTORES PRONÓSTICOS.....	44
2.8. COMPLICACIONES.....	45
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	50
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	51
5. JUSTIFICACIÓN.....	52
6. HIPÓTESIS.....	52
7. OBJETIVOS.....	53
8. MATERIAL Y MÉTODOS.....	54
9. RESULTADOS.....	55
10. GRÁFICAS.....	56
11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	61
12. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	62
13. CONCLUSIÓN.....	64
14. BIBLIOGRAFÍA.....	66

**TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN**  
**COMPARACIÓN ENTRE LOS VALORES DE PROCALCITONINA Y PROTEÍNA**  
**C REACTIVA EN PACIENTES CON SEPSIS COMO VALOR PREDICTIVO DE**  
**MORTALIDAD EN LAS UNIDADES DE URGENCIAS Y CUIDADOS**  
**INTENSIVOS DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE**  
**MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

**INTRODUCCIÓN**

La sepsis es un proceso dinámico secundario a la respuesta del hospedero ante un agente microbiano o a sus toxinas. Esta condición clínica, es la principal causa de muerte en pacientes en estado crítico, a pesar del uso de antibióticos modernos y terapias de resucitación. La sepsis tiene una prevalencia muy alta, tanto en los pacientes hospitalizados como en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos; con una incidencia global de aproximadamente 300 a 367 casos por 10000 habitantes por año, y mortalidad anual de 7.5 millones de niños menores de 5 años.

La respuesta a la sepsis consiste en un cambio extremadamente complejo, que involucra procesos inflamatorios y antiinflamatorios, reacciones humorales y celulares, y alteraciones circulatorias. El diagnóstico y la evaluación de la severidad son complicados, por la elevada variabilidad, y la naturaleza inespecífica de los signos y síntomas, sin embargo su determinación es muy importante, porque permiten el inicio temprano de una terapéutica específica.

Los biomarcadores han tomado un lugar importante en este proceso, ya que pueden indicar la presencia o ausencia de sepsis y determinar su severidad, pueden diferenciar una infección bacteriana de una infección viral o fúngica, y si se trata de una forma local o sistémica. Otros usos potenciales de los biomarcadores incluyen su enfoque pronóstico, así como su propiedades para guiar el manejo antimicrobiano, evaluar la respuesta al mismo y recuperación de sepsis;



diferencian entre Gram positivos y Gram negativos, predicen complicaciones secundarias a sepsis, y el desarrollo de disfunción orgánica.

No obstante, el rol de los biomarcadores en el manejo de pacientes sépticos no está completamente definido. La Proteína C reactiva ha sido usada por muchos años, pero su uso ha sido cuestionado. La Procalcitonina ha sido propuesta como un marcador más específico y con mayor capacidad pronóstica, sin embargo su valor también se ha debatido. Esto resulta en dificultad para diferenciar sepsis de otros síndromes de respuesta inflamatoria sistémica no infecciosos. Sin embargo, la ardua tarea de la búsqueda de un biomarcador ha tenido escasos resultados.

La siguiente revisión se enfoca en los principales biomarcadores, Procalcitonina y Proteína C Reactiva, en su rol de predicción de mortalidad, en los pacientes pediátricos de la unidad de cuidados intensivos y urgencias del periodo enero de 2016 a junio de 2017 del Hospital General de México “Eduardo Liceaga”.

## MARCO TEÓRICO

### I. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Sepsis es uno de los síndromes más elusivos y viejos en la medicina. Hipócrates afirmó que la Sepsis era el proceso por el cual la carne se pudre, los pantanos generan vapores y las heridas se infectan. Galeno, posteriormente, consideró la Sepsis como un evento loable, necesario para la cicatrización de heridas. Y a través de la confirmación de la teoría del germen, propuesta por Semmelweis, Pasteur y otros, refundieron el concepto de Sepsis, como una infección sistémica, frecuentemente descrita como “envenenamiento de la sangre” y se asume como el resultado de la invasión del huésped, por organismos patógenos que se propagan en el torrente sanguíneo [1].

En 1972, Lewis Thomas introdujo el concepto de que la respuesta del sistema inmune frente a los microorganismos durante una infección puede ser tan fuerte que se convierte en nociva para nosotros mismos. Posteriormente, en 1980, Roger Bone a través del término “síndrome sepsis” acuñó el concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) [2,3].

El término SIRS fue propuesto en 1991 para describir un proceso inflamatorio que se encuentra asociado al menos con dos de las siguientes manifestaciones clínicas: a) temperatura:  $> 100.4^{\circ}\text{F}$  ( $>38.0^{\circ}\text{C}$ ) o  $<96.8^{\circ}\text{F}$  ( $<36.0^{\circ}\text{C}$ ), b) frecuencia cardíaca:  $>90$  latidos por minuto (lpm), c) frecuencia respiratoria:  $>20$  respiraciones por minuto (rpm), en caso de tener apoyo ventilación mecánica presión parcial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ )  $<32$  mmHg, d) conteo de leucocitos:  $>12000/\text{mm}^3$  o  $<4000/\text{mm}^3$  o  $>10\%$  de bandas [3,4].

A lo largo del tiempo, se han realizado diversos estudios para establecer el rol y utilidad de los biomarcadores, dentro de los cuales destacan los siguientes:

ESTUDIO 1: Estudio prospectivo observacional, realizado en el Hospital universitario de tercer nivel, del 1 de enero al 31 de diciembre de 2009, con una muestra de 88 pacientes con diagnóstico de choque séptico y con estancia en la

unidad de cuidados intensivos, a quienes se les hizo determinaciones seriadas de Procalcitonina (PCT), Proteína C Reactiva (PCR) y Leucocitos y determinación de los aclaramientos respectivos.

- Ninguno de los marcadores de infección (PCT, PCR o leucocitos) fue predictor de mortalidad en base a la determinación única realizada en el día del ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), sin embargo los pacientes supervivientes tuvieron unos valores de PCT a las 72 horas significativamente más bajos que los fallecidos, así los pacientes con descenso en los valores de PCT presentaron una mortalidad significativamente inferior en comparación con los que sufrieron un incremento del marcador. El descenso en los valores de PCT se comportó como un marcador independiente de supervivencia hospitalaria. En contraste los niveles de PCR y leucocitos no guardó ninguna relación con el pronóstico final de este tipo de pacientes.
- La fiabilidad diagnóstica y pronóstica de la PCT puede verse afectada por diversos factores: procedimientos quirúrgicos, politraumatizados, Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA), insuficiencia renal.
- Los fallecidos presentaron cifras de aclaramiento de PCT significativamente más bajas que los supervivientes; por lo que el aclaramiento de la PCT a las 72 hrs del ingreso a la UCI predijo mejor que la determinación única al ingreso, el pronóstico de los pacientes con choque séptico.
- Los pacientes con disfunción renal presentaron cifras de PCT al ingreso en la UCI y a las 72 horas significativamente más elevadas que los pacientes sin fallo renal.
- Los pacientes con incremento en los valores de PCT presentaron una mayor mortalidad hospitalaria en comparación con los que presentaron un descenso de los mismos, este efecto no se observó en las determinaciones de PCR ni los leucocitos.
- El aclaramiento del 70% en los valores de PCT permitió discriminar la supervivencia hospitalaria con una sensibilidad del 94.7% y una especificidad del 53%, sin embargo su descenso se asoció a una

probabilidad de supervivencia prácticamente 4 veces mayor; por lo que en aquellos pacientes en los que los valores de PCT no descienden trascurridas las 72 horas de su ingreso en UCI, deberían ser reevaluados para descartar entre otros la existencia de un foco infeccioso no diagnosticado o la utilización de una pauta antibiótica incorrecta.

- La determinación seriada de los valores de PCT predice mejor que la determinación única el pronóstico de los pacientes en choque séptico; su fiabilidad pronóstica es superior a la de la PCR y los leucocitos; el uso de las determinaciones seriadas de PCT podría ayudar a identificar a aquellos pacientes sépticos con mayor riesgo de muerte permitiendo optimizar su tratamiento [5].

ESTUDIO 2: Estudio prospectivo observacional, en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Serranía de Ronda en Málaga, España, del 1 de enero de 2014 al 31 de enero de 2015, con una muestra de 50 pacientes con diagnóstico de choque séptico y sepsis severa , a quienes se les realizaron determinaciones de biomarcadores para establecer utilidad.

- Los niveles de sTREM-1, IL-6, PCT y PCR fueron significativamente elevados en pacientes con choque séptico; y las concentraciones de PCR y PCT en pacientes con bacteriemia.
- SOFA score fue significativamente relacionado con concentraciones séricas de sTREM-1, sCD163, IL-6 y PCT en la totalidad del grupo; APACHE score fue significativamente correlacionado con niveles séricos de sTREAM-1.
- Solamente una reducción >50% de los niveles basales de PCT del día 0 al 5 fueron asociados con supervivencia.
- PCR no reflejó la severidad de sepsis, debido a que la concentración de esta molécula no distingue entre respuesta inflamatoria infecciosa y no infecciosa, por lo tanto PCR puede ser considerada solo como un biomarcador de inflamación.

- Las puntuaciones SOFA y APACHE II, en el grupo de pacientes no sobrevivientes fueron incrementando con el tiempo, mientras que disminuyeron gradualmente en el grupo de sobrevivientes.
- Una elevada puntuación a través de APACHE II o SOFA, la presencia de bacteriemia o inadecuada terapia antimicrobiana han sido implicadas en el pronóstico.
- El único factor asociado a la sobrevivencia fue la disminución significativa de la concentración sérica de PCT.
- Es importante considerar un lapso prolongado (5 días) para obtener diferencias significativas en los niveles basales de PCT, ya que en este estudio no hubieron cambios significativos en las primeras 48 horas probablemente asociados a la dinámica de la síntesis de este biomarcador [6].

ESTUDIO 3: Estudio de cohorte realizado en de la unidad de cuidados intensivos del Hospital Dr. Peset, Valencia, en al año de 2008, con una muestra de 81 pacientes con diagnóstico de sepsis grave, con el objetivo de comprobar el valor pronóstico de los biomarcadores procalcitonina, interleucina 6 y proteína C reactiva en pacientes sépticos graves.

- El rol de los marcadores inflamatorios en el diagnóstico de sepsis y la evaluación de los mismos para determinar la severidad ha sido investigada, sin embargo los resultados del estudio fueron variados, probablemente por el tamaño de la muestra.
- Se compararon tres diferentes biomarcadores (PCR, PCT, IL-6) con respecto a su probabilidad para predecir la mortalidad y la presencia de falla orgánica múltiple versus otros marcadores clínico-biológicos, tales como APACHE II y SOFA scores y lactato sérico.
- Pacientes con choque séptico fallecieron más y desarrollaron más falla orgánica.
- El lactato sérico, particularmente en el día 3 de admisión a la unidad de cuidados intensivos, puede predecir la mortalidad, sin embargo se

considera uso como biomarcador de severidad en choque séptico y refleja hipoperfusión tisular; los pacientes quienes muestran al día 3 de admisión valores séricos  $>2.45$  mmol/l presentan incremento de la mortalidad.

- La Procalcitonina y la PCR no predijeron la mortalidad en este estudio.
- La interleucina 6 es un biomarcador inflamatorio con valor pronóstico de mortalidad.
- Ningún biomarcador tuvo valor predictivo de falla multiorgánica [7].

ESTUDIO 4: Estudio retrospectivo observacional realizado de enero de 2010 a diciembre de 2011, con una muestra de 3343 pacientes, en donde se comparó la utilidad diagnóstica de procalcitonina y proteína C reactiva para predecir bacteriemia, diagnosticada por hemocultivos,

- La medición de la concentración de PCT y PCR en pacientes con hemocultivos positivos fue de 3.2 ng/dl y 132 mg/dl respectivamente; el grupo de hemocultivos fue clasificado en cocos gram-positivos, bacilos gram-negativos e infecciones fúngicas. La concentración de PCT en gram-positivos fue de 2 ng/dl, en gram-negativos de 5.0 ng/dl y fungemia 2.1 ng/dl. La concentración de PCR en gram-positivos fue de 117 mg/dl, gram-negativos 152.6 mg/dl e infección fúngica 112.6 mg/dl.
- Los cocos gram-positivos fueron *enterococcus sp*, *staphylococcus sp*, *streptococcus sp* y otras especies; los bacilos gram-negativos fueron *acinetobacter sp*, *bacteroides sp*, *enterobacter sp*, *escherichia coli*, *klebsiella sp.*, *pseudomonas aeruginosa* y otras especies; y las infecciones fúngicas consideraron *cándida sp*.
- Las concentraciones de PCR y PCT no difirieron significativamente entre los grupos de microorganismos.
- El aislamiento e identificación de patógenos es considerado un procedimiento esencial para el diagnóstico de bacteriemia, sin embargo requiere de por lo menos 24 a 48 hrs, por lo que la PCR y PCT son utilizadas como parámetros rápidos y fácilmente accesibles para predecir bacteriemia; muchos estudios demuestran la mayor utilidad de la PCT para

el reconocimiento de sepsis bacteriana con respecto a PCR, con una concentración media de 3.1 ng/dl en bacteriemia y 0.4 ng/l en no bacteriemia, siendo más alta cuando se trata de bacterias gram-negativas

- Se recomienda como punto de cohorte de PCT para sepsis y/o choque séptico de 0.5 ng/dl con sensibilidad y especificidad para detectar bacteriemia de 79.8% y 56.2%, respectivamente. El punto de cohorte de PCT para descartar bacteriemia es de 0.7 ng/dl, con sensibilidad de 76.4% y especificidad de 62%. El punto de cohorte de PCT para diferenciar sepsis de contaminación, es de 0.99% ng/dl, con sensibilidad de 68.6% y especificidad de 98.1%.
- Los predictores PCR, PCT, edad y sexo fueron relevantes en la positividad de hemocultivos.
- La procalcitonina es un marcador más confiable con respecto a PCR para distinguir bacteriemia y establecer plan antimicrobiano temprano [8].

ESTUDIO 5: Estudio prospectivo observacional, realizado en un hospital de enseñanza, entre marzo de 2011 y junio de 2013, con una muestra de 14 pacientes con diagnóstico de sepsis severa y choque séptico, para investigar si la reducción de procalcitonina provee información útil de mortalidad hasta los 28 días.

- Se evaluaron los cambios en los niveles de procalcitonina considerada como un factor pronostico en niños con sepsis severa o choque séptico, y se encontró que una reducción significativa de la PCT es asociado con un resultado favorable.
- Procalcitonina es considerada mejor marcador que PCR con respecto al rol de identificar infecciones bacterianas de otras causas; aunque presenta limitaciones.
- Una elevación temprana de la PCT ha sido usada para evaluar el pronóstico en algunos estudios pediátricos, sin embargo en este estudio los niveles, en los días 0 o 4 no fueron suficientes para predecir el diagnóstico.

- Se consideró que un solo valor inicial de PCT al ingreso o 3 a 4 días después de la terapia es inadecuado.
- Este pequeño estudio piloto sugirió la realización de estudios para determinar si en los niños con sepsis severa o choque séptico es menos probable que mueran si tienen reducción de procalcitonina  $>4$  ng/ml o  $> 50\%$  en los primeros 4 días en la unidad de cuidados intensivos.
- Debido a que el valor basal de PCT se reportó más alto en los sobrevivientes que en los no sobrevivientes, el porcentaje de reducción es mejor y más significativo que la reducción absoluta.
- Concluye que la reducción de PCT es un buen marcador pronóstico en niños con sepsis severa y choque séptico, sin embargo es necesario promover la realización de más estudios para confirmarlo [9].

ESTUDIO 6: Estudio prospectivo observacional, ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Hospital Guillermo Grant Benavente, entre septiembre de 2009 a abril de 2011, en una muestra de 81 pacientes en quienes se categorizaron síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, sepsis grave y choque séptico, con el objetivo de analizar el valor de la procalcitonina, proteína C reactiva y el lactato en la predicción de choque séptico, mortalidad y en la estratificación en niños con sospecha de sepsis ingresados a la UCI pediátrica que no hayan recibido antibióticos sistémicos durante más de 24 hrs.

- En este estudio se compararon 3 biomarcadores utilizados frecuentemente en el diagnóstico de sepsis, Procalcitonina, PCR y lactato.
- Los niveles de PCT al ingreso fueron significativamente más elevados en aquellos pacientes que fallecieron en la UCI en comparación con los supervivientes (35 vs 3.9 ng/ml); lo mismo ocurrió con la concentración de lactato, donde los valores fueron de 3.6 mmol/L para los fallecidos vs 2 mmol/L para los supervivientes; los niveles de PCR no mostraron diferencia significativa.
- La PCT fue un excelente predictor de choque séptico.



- Las concentraciones plasmáticas de PCT aumentaron significativamente de acuerdo a la gravedad de la sepsis en todas las categorías diagnósticas.
- La PCR no permitió estratificar a los pacientes de acuerdo a la severidad de la sepsis ya que sus valores fueron en mg/dl.
- A diferencia de la PCR y el lactato, la determinación de PCT al ingreso en la unidad de cuidados intensivos es un buen predictor de choque séptico y mortalidad, y permite estratificar a los pacientes de acuerdo a la gravedad de la sepsis.
- Los hallazgos confirmaron que la medición de PCT al ingreso de la UCI presenta el mejor valor predictivo para la mortalidad y el choque séptico; la PCT es capaz de categorizar a los pacientes de acuerdo a la gravedad del síndrome séptico.
- Se ha demostrado previamente en adultos la superioridad del valor pronóstico de la PCT sobre la PCR, lactato y algunas interleucinas en la predicción del pronóstico adverso en UCI y en determinar la severidad de cuadro séptico.
- Los valores de PCT >5 ng/dl al ingreso en la UCI tienen una sensibilidad del 99% y una especificidad del 78% para el diagnóstico de choque séptico; estos valores fueron superiores a la PCR y recuento de leucocitos.
- Los niveles de PCT fueron más elevados en los pacientes que evolucionaron con choque séptico, falla multisistémica y que posteriormente fallecieron en la UCI.
- El estudio muestra que los niveles de PCR no permiten diferenciar entre el SRIS y etapas más avanzadas del síndrome séptico.
- PCT permite una estratificación adecuada de los pacientes en los diferentes grupos diagnósticos al compararla con la PCR y el recuento de leucocitos.
- Un estudio citado refiere que concentraciones de PCT > 2ng/ml en las primeras 12 horas de la UCI podrían identificar aquellos niños con mayor riesgo de mortalidad.

- El valor de corte de 33 ng/ml de PCT, como predictor de la mortalidad, debe ser validado en cohortes independientes de pacientes pediátricos con sepsis.
- Concentraciones elevadas o el aumento diario de la PCT se asocia con mayor mortalidad en UCI, por el contrario su aclaramiento o disminución a las 48 hrs se relacionaría con un pronóstico favorable.
- Si bien los resultados del estudio apoyarían la medición de rutina de PCT al ingreso de la UCI, sobre todo en términos de capacidad de la PCT para el diagnóstico de choque séptico, no es prudente asumir la medición única de este u otro biomarcador pueda diferenciar la compleja respuesta del organismo a una infección bacteriana o a un estímulo no infeccioso.
- En conclusión, la determinación de la PCT en niños con sospecha de sepsis, al ingreso en la UCI, constituye un buen predictor de mortalidad y choque séptico, permitiendo estratificar a los pacientes de acuerdo a la severidad de la sepsis [10].

ESTUDIO 7: Estudio prospectivo multicéntrico observacional, realizado en 26 departamentos de Grecia, de enero 2007 a septiembre 2008, en una muestra de 1156 pacientes hospitalizados, con el objetivo de determinar el límite de la concentración de procalcitonina considerado seguro para determinar el pronóstico de sepsis, a través de la toma de muestras dentro de las primeras 24 hrs de inicio de sepsis.

- La PCT puede ser segura como predictor temprano de riesgo de muerte. Se consideró valor  $\geq 0.12$  ng/ml en pacientes hospitalizados en otros servicios diferentes a la unidad de cuidados intensivos, y valor de  $>0.85$  ng/dl en pacientes con estancia en unidad de cuidados intensivos; esta discrepancia entre ambos grupos podría reflejar la diferencia de la respuesta a la sepsis o la efectividad del manejo. Estos valores se sustentaron en 4 observaciones: la presencia de comorbilidades, diferencias entre APACHE II score y conteo de leucocitos, ausencia de efectividad de regímenes

antimicrobianos administrados, y la estabilidad de los niveles de PCT sobre empeoramiento de la enfermedad.

- Los límites propuestos parecen proporcionar un valor pronóstico adicional a la puntuación de APACHE II, sobre todo en pacientes con estancia en la unidad de cuidados intensivos.
- Se consideró el primer estudio multicéntrico, en el cual se mostró que la PCT puede ser usada en la discriminación temprana de pacientes con sepsis y riesgo de resultado desfavorable, proviendo puntos de cohorte específicos que también tienen valor pronóstico,
- Los resultados soportan fuertemente el uso de PCT en el manejo de rutina de pacientes sépticos [11].

ESTUDIO 8: Estudio retrospectivo observacional, realizado en The Children's Hospital of Philadelphia, del 1 de agosto de 2012 al 15 de febrero de 2014, en una muestra de 646 pacientes pediátricos de 29 días a 21 años con enfermedad crítica, los cuales se clasificaron en 4 categorías de infección y se compararon las características de las concentraciones de PCT, PCR, conteo leucocitario, conteo absoluto de neutrófilos y porcentaje de blastos; y objetivo determinar si el pico sanguíneo de procalcitonina, medido dentro de las primeras 48 horas, en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), puede diferenciar entre infección bacteriana severa de inflamación estéril e infección viral, e identificar los subgrupos de pacientes de UCIP en los cuales la PCT no tiene utilidad.

- El pico sanguíneo medido de PCT en UCIP no fue superior a PCR en la diferenciación de infección bacteriana severa de enfermedades virales e inflamación estéril; ambas superan al conteo leucocitario, conteo absoluto de neutrófilos y porcentaje de blastos. PCT pareció especialmente propensa a inexactitudes en la detección de infecciones del sistema nervioso central o coinfección bacteriana en enfermedad viral aguda causante de falla respiratoria.
- El rendimiento de PCT tiene moderado uso para descartar infecciones bacterianas con un índice de probabilidad negativo considerando un punto

de cohorte de 0.1 ng/ml; patrones recurrentes de falsos negativos y falsos positivos sugieren que la determinación de PCT podría ser optimizada con mayor selectividad en UCIP, a pesar de su heterogeneidad.

- Mandell et al reportaron que PCT podría tener menor utilidad que la PCR en UCIP para la identificación temprana de infección bacteriana con cultivos positivos. La PCT es elevada en choque séptico con cultivos negativos.
- El punto de cohorte de PCT identificado en el estudio fue de  $\leq 0.1$  ng/ml para considerar infección bacteriana.
- La combinación de PCT con PCR no ofrece ventaja estadística en comparación a su determinación individualizada, sin embargo usando ambas PCT  $\leq 0.1$  ng/ml y PCR  $\leq 0.8$  mg/dl se produjeron características de prueba ligeramente más favorables para descartar la infección bacteriana.
- PCT tuvo mayor utilidad para descartar que para identificar infección, sin embargo su interpretación debe ser cuidadosa en niños con enfermedad crítica causada por falla respiratoria o infección del sistema nervioso central, porque su elevación no necesariamente indica coinfección bacteriana en una enfermedad viral, o sus niveles bajos descartan una enfermedad del SNC [12].

ESTUDIO 9: Meta-análisis de estudios publicados en cuatro buscadores sistematizados: PubMed, Embase, Web of Science y Cochrane Library, publicados a partir del 1 de marzo de 2014 y que evalúan a la PCT como un marcador diagnóstico de sepsis en pacientes quemados, y que retoma un total de 566 pacientes de 9 ensayos, con el objetivo evaluar el valor diagnóstico de la PCT sérica en sepsis en pacientes quemados.

- La sepsis es la causa más común de muerte en pacientes quemados.
- Los pacientes quemados quienes tienen una quemadura severa presentan respuesta exagerada de hipermetabolismo e hiperinflamación, esto produce cambios fisiológicos que incluyen taquicardia persistente y taquipnea, y temperatura corporal elevada; todos los pacientes quemados presentan signos de SRIS.

- Los resultados sugirieron que la procalcitonina sérica es un biomarcador útil para el diagnóstico temprano de sepsis en pacientes quemados, aunque no el ideal, sin embargo no existe un biomarcador absoluto, porque sepsis es un proceso fisiopatológico complejo, pese a eso, la procalcitonina puede ser un útil y prometedor biomarcador en pacientes quemados.
- Debido a las variaciones en la sensibilidad y especificidad, la procalcitonina tiene la habilidad de diferenciar sepsis de los casos que no lo son, pero no es sensible en algunos casos, sustentado por el índice de probabilidad.
- Los puntos de cohorte de la PCT que se establecieron en el estudio fueron de 0.534 a 3 ng/ml, cuya variabilidad podría resultar del número de pacientes y el área de la superficie quemada. La sensibilidad, en base a estos parámetros, es de 43% y 100% considerando dos fuentes.
- La PCT no solo tiene un enfoque diagnóstico para sepsis sino que también puede tener un índice pronóstico en los pacientes quemados, sin embargo en éste meta-análisis no fue suficiente para sustentarlo.
- Los resultados de este estudio deben ser utilizados con precaución por presencia de heterogeneidad en los estudios citados [13].

ESTUDIO 10: Estudio transversal en el Hospital del norte de la India, entre junio y septiembre de 2013, incluyó 50 niños de 2 meses a 5 años hospitalizados por neumonía, con el objetivo de correlacionar y comparar los niveles séricos de procalcitonina y proteína C reactiva en niños con neumonía adquirida en la comunidad severa y muy severa.

- PCT y PCR tienen una correlación positiva y lineal entre sí; PCT es mejor marcador que PCR para diferenciar entre neumonía severa y muy severa. Los niveles de cohorte considerados para realizar esta diferenciación fueron PCT > 2 ng/ml y PCR > 60 mg/dl, con sensibilidad de 92.2% para ambos y especificidad de 86.4% y 63.6% respectivamente.
- Los niños con derrame pleural tienen niveles séricos significativamente elevados de PCR y PCT, al igual que en pacientes con neumonía lobar e infiltrados alveolares.

- Los pacientes con complicaciones, incluyendo empiema, neumotórax, choque séptico, PARDS y hospitalización prolongada; tienen niveles más elevados de ambos reactantes, con respecto a los pacientes que no las tienen.
- Con respecto a los reactantes, si estos se detectan elevados al inicio y en caso de que no disminuyan a los 4 días, esto se relaciona con desarrollo de complicaciones durante la estancia hospitalaria.
- Finalmente se concluye que los niveles séricos de PCR y PCT pueden ser usados para establecer pronóstico y discriminar severidad de neumonía adquirida en la comunidad [14].

ESTUDIO 11: Estudio retrospectivo, realizado en la unidad de cuidados intensivos neurológicos de un hospital de enseñanza universitario, de julio de 2009 a julio de 2011, con una muestra de 104 pacientes, con el objetivo determinar la utilidad de la medición de niveles séricos de PCT para diferenciar entre sepsis y SRIS en pacientes críticos con enfermedad neurológica,

- Se encontró que hubo diferencias significativas en los niveles séricos de PCR y PCT así como en la escala de coma de Glasgow, al momento de admisión, entre los grupos de SIRS y sepsis.
- Los niveles de PCR y conteo de leucocitos no presentaron diferencias significativas para estadificar sepsis severa, por lo tanto PCT es superior
- Los niveles de PCT y PCR, a la admisión, fueron más elevados en sepsis que en SIRS
- Los niveles séricos de PCT fueron significativamente diferentes en sepsis, sepsis severa y choque séptico
- Es más difícil diferenciar SRIS y sepsis en pacientes de unidad de cuidados intensivos neurológicos, porque la temperatura corporal, el pulso, la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria, el conteo de leucocitos, la función orgánica y la perfusión tisular son anormales.
- Los valores predictivos para discriminar SRIS fueron de <0.5 ng/dl y 2 ng/ml.

- No hubo diferencias en los niveles de PCT y PCR, en los grupos con y sin enfermedad cerebrovascular. Tampoco hubo diferencia entre los grupos con diagnóstico de meningitis bacteriana y viral.
- Los niveles de PCT son valorables en la discriminación de sepsis de SRIS y determinación de la severidad de sepsis en pacientes críticos con enfermedad neurológica; es necesario continuar con la monitorización hemodinámica de sus niveles [15].

## II. DEFINICIONES

### BIOMARCADOR

- Es un analito que puede ser usado para evaluar un proceso normal o patológico, o la respuesta a una intervención terapéutica [6].
- Sustancia biológicamente activa, considerada como prueba de laboratorio, con sensibilidad y especificidad suficientes para confirmar infección bacteriana dentro de las primeras horas de su inicio [7].

En general, los biomarcadores de sepsis pueden ser clasificados en base a su rol como mediadores de la inflamación sistémica: 1) Moléculas expresadas sobre la membrana del fagocito [receptores desencadenantes expresados en células mieloides 1 (TREM-1), receptor CD14, receptor CD163]. 2) Biomarcadores que pueden ser también citocinas proinflamatorias, como interleucina 6 (IL-6). 3) Proteínas de fase aguda, como procalcitonina (PCT) o proteína C reactiva (PCR) [6].

Los marcadores representan los diferentes pasos en la fisiopatología de la sepsis: reconocimiento del antígeno por monocitos/macrófagos (sTREM-1, sCD14) interacción monocito-endotelio (sCD163), síntesis de citocinas proinflamatorias (IL-6), y la respuesta de los órganos blanco a las citocinas (PCT, PCR) [6].

## SEPSIS

- Disfunción orgánica que pone en peligro la vida, causada por una respuesta desregulada del huésped a una infección [16].
- Puede ser definida por el concepto PIRO: (P) Predisposición, (I) Infección, (R) Respuesta, (O) Orgánica disfunción. Este concepto puede mejorar la definición del paciente séptico y poner de manifiesto la severidad de la infección, similar al sistema TNM en pacientes con cáncer [17].
- Es una condición que pone en peligro la vida, la cual se produce cuando la respuesta desregulada del huésped ante una infección daña sus propios tejidos y órganos, produciendo disfunción orgánica [4].

## CHOQUE SÉPTICO

- Es una subdivisión de sepsis, caracterizada por disfunción circular y metabólica/celular asociada a riesgo de mortalidad [16].
- Es una subdivisión de sepsis con anormalidades profundas metabólicas, celulares y en la circulación, asociadas con aumento de la mortalidad. Se define por concentración de lactato  $> 2$  mmol/L ( $>18$  mg/dl), incluyendo medición de bilirrubinas y creatinina para determinar la progresión de falla orgánica, indicada como mal pronóstico [4].
- Presencia de sepsis grave con hipotensión arterial y/o signos de hipoperfusión tisular persistentes que no responden a la administración intravenosa de 20 ml/kg de fluidos, precisando la infusión de drogas vasoactivas [5].

### III. EPIDEMIOLOGÍA

La Sepsis es un problema de salud mundial, con alto impacto en morbi-mortalidad, con reporte de más de 31 millones de casos anualmente y mortalidad del 17% [4,17]. Representa la causa más frecuente de muerte en la unidad de cuidados intensivos [5,17]. La mortalidad hospitalaria es del 13 % para la sepsis, 28% para la sepsis grave y 46% para el choque séptico, situando a la sepsis grave en la



quinta causa de muerte en España [5]. Muestra una incidencia de 333 casos por 10,000 habitantes por año, la cual se refleja en países desarrollados en el 2% de todas las hospitalizaciones y 6 a 30% corresponden a UCI; en países en vías de desarrollo se observa mayor incidencia [17].

La incidencia de sepsis ha incrementado en las últimas décadas, esto se ha atribuido a varios factores, incluyendo incremento del diagnóstico de diabetes mellitus, estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos, aumento del uso de inmunosupresores e incremento de la resistencia bacteriana [11].

El choque séptico es una causa importante de mortalidad en pediatría, estimándose que cerca de 4000 niños fallecen anualmente en EUA [10], empero fluctúa entre el 21 a 81% [7]. La velocidad de mortalidad es de 20 a 50% en sepsis y parece ser el factor independiente más importante de hospitalización [2], sin embargo por cada hora de retraso en la administración de antibióticos, existe un incremento de mortalidad de 7.6% [4].

Es importante destacar que solo el 40% de los pacientes permanece con cultivos negativos [4].

#### **IV. FISOPATOLOGÍA**

Sepsis consiste en un estado de inflamación exacerbado que se desarrolla en respuesta a patógenos. Algunos individuos, buscando regular el sistema, progresan a un estado de inmunoparálisis conocido como respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS) que parece volverlos susceptibles al desarrollo de infecciones secundarias e incluso a un mayor riesgo de muerte [3].

La primera línea de defensa en contra de invasores consiste en barreras físicas, tales como la piel, membranas mucosas del tracto respiratorio, gastrointestinal y genitourinario; la segunda línea de defensa es la rápida activación del sistema inmune innato asociado al sistema inmune adaptativo. El sistema innato actúa a través del reconocimiento de antígenos, principalmente a través de PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos), sobre la superficie de patógenos

invasores. Cuando una respuesta estimula la respuesta del sistema inmune, la activación de vías de señalización en diferentes receptores, genera una cascada de citocinas. Es importante señalar que en condiciones como trauma, quemaduras, isquemia/reperfusión, pancreatitis, cirugía mayor, etc., moléculas similares o iguales se liberan principalmente de la mitocondria; estas son llamadas DAMPs (patrones moleculares asociados al daño) [2].

Las células del sistema inmune innato, como los monocitos/macrófagos y las células dendríticas, expresan receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que reconocen estructuras muy conservadas de los microorganismos invasores denominadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), y también reconocen y se unen a moléculas endógenas denominadas patrones moleculares asociados a daño (DAMP). Entre los PRR encontramos los receptores tipo toll (TLR), los cuales presentan una localización celular específica y reconocen determinados PAMP. La interacción entre los TLR y sus respectivos ligandos activa vías de señalización que inducen la respuesta inflamatoria. Este proceso requiere de múltiples moléculas adaptadoras intracelulares tales como TIRAP y MyD88, las cuales se asocian al dominio citoplasmático de la proteína TLR e inducen la disociación del complejo IKKalfa-beta para liberar el factor de transcripción de NF-KappaB; este factor se transloca al núcleo e induce la transcripción de los genes que codifican citocinas proinflamatorias [3].

Después de la lesión celular, proteínas celulares (DAMPs) se liberarán durante la infección bacteriana (PAMPs), las cuales son muy similares en la bacteria y en la mitocondria. En muchos casos, las PAMPs y DAMPs inducen fuerzas pro y antiinflamatorias que balancean su acción entre sí, y después de cierto lapso, su actividad regresa a niveles basales y la infección se resuelve; sin embargo en pacientes críticos este balance se rompe, y las fuerzas pro y antiinflamatorias se deterioran, generando que el daño localizado se haga sistémico. Como resultado los órganos vitales son afectados de manera impredecible; y si dos o más órganos vitales son afectados se denomina falla orgánica múltiple. La disfunción orgánica ocurre principalmente por un desequilibrio entre la entrega y el consumo de

oxígeno, resultando en una respuesta inflamatoria inespecífica; este proceso agota los recursos de la defensa contra la infección [2].

Típicamente, la respuesta inmune de pacientes con sepsis es una respuesta sistémica hiperinflamatoria y/o un estado de inmunoparálisis, caracterizado por una baja expresión de HLA-DR y disminución de producción de TNF-alfa después de estimulación con lipopolisacáridos. Características específicas de la fase hiperinflamatoria incluyen incremento de la producción de citocinas incluyendo factor alfa de necrosis tumoral (TNF-alfa), factor de inhibición migratoria de macrófagos (MIF), proteína de alta movilidad del grupo box 1 (HMGB-1); en contraste con el síndrome compensador de respuesta antiinflamatoria (CARS), el cual genera inmunoparálisis, típicamente implicando producción de IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, Factor beta transformador de crecimiento (TGF-beta), factores estimuladores de colonias de granulocitos y granulocitos /macrófagos (G-CSF/GM-CSF), antagonistas de receptores solubles de TNF-alfa y antagonistas de receptores de IL-1 [17].

Un estudio demostró el estado de inmunosupresión en pacientes críticos con sepsis, manifestado por disminución en la producción de citosinas pro- y anti-inflamatorias después de su estimulación con lipopolisacáridos, reducción de la expresión de monocitos de HLA-DR, y disminución del conteo de células inmunocompetentes [17].

Hay dos procesos que progresan con un grado significativo de sincronía aunque no necesariamente cursan en el mismo tiempo, dominando la inmunosupresión sistémica. Existen mecanismos responsables del estado de inmunosupresión en sepsis: a) incremento de apoptosis de células de la respuesta innata y adquirida del sistema inmune, b) agotamiento de las células T, c) desactivación de monocitos con disminución de la expresión de HLA-DR, d) incremento de las células T reguladoras, e) incremento de negatividad y disminución de positividad de coestimulación de moléculas, f) cambio de respuesta Th1 por Th2, y g) efecto regulador del sistema nervioso central en el sistema inmune [17].

## PROTEÍNA C REACTIVA (PCR)

Es una proteína reactante de fase aguda, considerada prototipo de las proteínas de fase aguda, que se eleva en respuesta a infección o inflamación. Descrita en 1930 por Tillet y Francis en pacientes con neumonía neumocócica, cuyo suero precipitó la fracción somática del C-polisacárido del neumococo. Es producida y liberada por el hígado después de una inflamación o daño tisular, siendo la IL-6 el principal estímulo de su producción; puede ser detectada dentro de las 4 a 6 hrs posteriores a el desafío bacteriano, con producción máxima de 24-38 (36 a 50 hrs) horas posteriores al inicio de la inflamación, respectivamente, y esto en conjunto a temperatura  $>38.2^{\circ}\text{C}$  aumenta la especificidad de 100% [4]; se agrega con daño celular, fragmentos apoptóticos, y componentes bacterianos, fúngicos y parasitarios; posteriormente es reconocida por la fracción del complemento C1q y activa la vía clásica del complemento [6]. PCR une bacterias Gram-positivas y Gram-negativas y estimula su adhesión a fagocitosis por leucocitos dependiendo del complemento. Se puede decir que la principal función de la PCR es ligar estructuras heterogéneas de origen endo y exógeno. La concentración de PCR en personas sanas es  $<5$  mg/dl, esta concentración es usada para el diagnóstico de infecciones virales o bacterianas; es necesario enfatizar que PCR no es un parámetro específico para la presencia de inflamación infecciosa, ya que esta también suele elevarse en enfermedades reumáticas, algunas enfermedades oncológicas, trauma significativo y después de una cirugía y tejido lesionado; esta puede disminuir con el uso de corticoesteroides. Sin embargo es usada frecuentemente para monitorizar la respuesta a la terapia en pacientes con condiciones inflamatorias crónicas, a pesar que has sido investigada como un biomarcador atractivo para el diagnóstico de sepsis [4, 5, 6, 8, 10,17].

PCR es un marcador pronóstico y diagnóstico. El estudio Renty demostró que los cambios identificados en la concentración de admisión y a los 4 días de estancia, fue el mejor predictor de recuperación; sin embargo en otro estudio su concentración se asoció a disfunción orgánica, larga estancia en unidad de cuidados intensivos y mortalidad [4].

Es el biomarcador probablemente más usado en pacientes críticos. Un valor de cohorte de 8.7 mg/dl, presenta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de infección de 93.4% y 86.1% PCR es un marcador del proceso de evolución de la inflamación, cuya especificidad es limitada [6].

Las mediciones seriadas de PCR confirman la respuesta a la terapia antimicrobiana, confirmando que presentan mayor utilidad que un valor aislado a la admisión, y considerando un descenso rápido durante las primeras 48 horas en caso de una terapia antimicrobiana adecuada, sin embargo es necesario esperar hasta 4 días para observar resultados según el meta análisis por Zhang y Ni [4,5].

### PROCALCITONINA (PCT)

Es una proteína de bajo peso molecular, de 116 secuencias de aminoácidos, prohormona de calcitonina, desprovista de actividad hormonal; en condiciones fisiológicas, calcitonina es secretada por células C de la glándula tiroides a partir de estímulos como gastrina y calcio, donde se forma a partir de su precursor, procalcitonina. En sepsis, los principales productores de PCT, son los macrófagos y monocitos de diferentes órganos, especialmente el hígado, aunque en modelos experimentales de infección se demostró la síntesis de PCT en otros tejidos como adipocitos, riñón, pulmón y músculo. La PCT puede ser identificada en plasma dentro de las primeras 2-3 horas, esta concentración incrementa hasta alcanzar la máxima después de 12-48 horas, sin embargo su determinación en fases muy iniciales podría dar pie a un resultado falsamente negativo; en plasma no se convierte en la forma activa y es muy estable, con vida media menor a PCR. Procalcitonina actúa como una quimiocina, modula la inducción de citocinas proinflamatorias e induce la producción de sintetasa de óxido nítrico. En infecciones virales hay una mínima elevación de la concentración de PCT, y esta es causada por la producción de interferón alfa, el cual inhibe la síntesis de TNF-alfa necesario para la producción de PCT en los tejidos. El rango normal de PCT es usualmente < 0.5 ng/ml con bajo riesgo de sepsis y choque séptico, un rango de 0.5-2.0 ng/ml sugiere riesgo intermedio de sepsis o choque séptico, sin embargo, ante una cirugía o una enfermedad autoinmune se eleva no más de 2

ng/ml, en comparación con sepsis en la que puede elevarse más; el valor predictivo negativo es de importancia, ya que en niveles  $<0.2$  ng/ml, la predicción negativa se asocia con bacteriemia en más del 90%; los niveles descienden más rápidamente al resolverse la causa. La existencia de disfunción renal no altera la vida media de la PCT y por ello la cinética de la PCT puede ser empleada tanto con finalidad diagnóstica como pronóstica [4, 5, 6, 8, 10,17].

Recientemente se ha establecido que PCT es producida en todos los tejidos en respuesta a endotoxinas o mediadores liberados en infecciones bacterianas (IL-1B, TNF, IL-6); esta respuesta se ha relacionada con la severidad de la infección, ya que en infecciones severas puede alcanzar concentraciones de 10-1000 ng/dl, niveles que decrecen rápidamente después de una terapia antibiótica adecuada. Los valores descritos con máxima sensibilidad y especificidad son  $<0.5$  ng/dl para inflamación de origen no infeccioso y  $>2$  ng/dl para sepsis bacteriana [8,10].

La PCT ha sido usada en la diferenciación entre síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) de origen no infeccioso y sepsis, para determinar la progresión del síndrome séptico, evaluar la respuesta al tratamiento y estimar pronóstico [9].

La Procalcitonina modula el metabolismo del calcio, regula la síntesis de citocinas y óxido nítrico, y probablemente regule la respuesta al dolor [6]. Los niveles de PCT incrementan en presencia de citocinas proinflamatorias, tales como IL-1, IL-6 o TNF-alfa, probablemente por la inhibición de la proteólisis de procalcitonina [6]. La ubicua expresión de gen 1 de calcitonina, codifica para calcitonina y un péptido, en respuesta a sepsis [8]. Presenta una disminución del 50% por día, correspondiente a su vida media [2].

Los niveles de PCT fueron encontrados más elevados en pacientes quirúrgicos que los pacientes graves con la misma gravedad de choque séptico. Esto indica que el grado de respuesta inflamatoria es diferente, dependiendo de la etiología [2]. Monoinducción de PCT debido a lesión quirúrgica basada en DAMP, refleja un valor elevado de PCT posterior a la cirugía, con un pico en el primer día

postoperatorio y posterior disminución. Teóricamente en los pacientes quirúrgicos con complicaciones infecciosas, los patomecanismos DAMP y PAMP tienen lugar al mismo tiempo y resultan en un efecto sinérgico sobre la respuesta inflamatoria; en contraste en pacientes con problemas únicamente médicos, existe solo activación de PAMPs, resultando en respuesta inflamatoria menor y por lo tanto niveles de PCT más bajos [2].

Los valores de PCT el día del inicio de la fiebre deben ser comparados con los valores de días previos para hacer diagnóstico de infección; esto indica que los cambios podrían ser más útiles que los valores absolutos para el diagnóstico [2]. La cinética de PCT es más útil para detener la terapia antibiótica de acuerdo a la respuesta de cada paciente, >80% del descenso en los siguientes días comparado con picos de PCT son una importante señal para retirar antibióticos [2,4]

La PCT puede elevarse en situaciones no infecciosas como trauma severo, pancreatitis, hepatopatía, nefropatía, choque circulatorio persistente y múltiples disfunciones orgánicas, sin embargo sus concentraciones son menores que en bacteriemia [8].

La monitorización de los niveles de PCT proporciona información sobre la eficacia de la terapia antimicrobiana, con respecto al inicio y detención del esquema, considerado el soporte de esquemas cortos. Su vida media biológica permite su determinación cada 24 horas como conveniente. Es un parámetro con sensibilidad de 77% y especificidad de 79% para el diagnóstico de sepsis [4]. Actualmente la procalcitonina puede diferenciar con precisión Sepsis de SRIS, al igual que diferenciar las mismas identidades con cultivos positivos y negativos. PCT puede guiar la desescalación antimicrobiana, demostrado por un metaanálisis en donde se definió la reducción del uso de antibióticos, así como el día de número de días con antimicrobiano [4]. Generalmente se busca que el valor absoluto del parámetro sea más relevante y se monitorizan los cambios dinámicos del proceso infeccioso ante la respuesta antimicrobiana [2, 4,17].

Las imitaciones de PCT pueden no ser completamente específicas o sensibles para infección, el uso de un solo valor para el diagnóstico o pronóstico de sepsis no es práctico [4].

La procalcitonina tiene valor pronóstico, de tal manera que sus niveles se relacionan con la gravedad y la mortalidad del cuadro infeccioso; sin embargo, diversos factores, entre otros el tiempo de evolución de la sepsis o la presencia de insuficiencia renal pueden provocar una pérdida de la fiabilidad cuando su determinación se realiza de manera aislada, por lo que la medición seriada podría subsanar esta limitación [5].

Según las recomendaciones de 2013 por un panel de expertos, con respecto al uso de PCT, en base al inicio, interrupción o detención de terapia antimicrobiana: 4 situaciones clínicas: a) pancreatitis aguda - datos insuficientes, b) neumonía adquirida en la comunidad en adultos – discontinuar terapia con PCT <0.25 ng/dl en pacientes con Neumonía nosocomial, c) niños con sospecha de meningitis bacteriana – discontinuar con PCT<0.5 ng/dl, y d) pacientes de unidad de cuidados intensivos con sospecha de infección adquirida en la comunidad – no hay un valor de cohorte para inicio de antibiótico; en pacientes no inmunocomprometidos tratados con antibiótico, este puede ser discontinuado si en el día 3 PCT <0.25 ng/dl o ha tenido una disminución >80-90% del valor basal, con o sin documentación del aislamiento antimicrobiano [17].

Un Meta-análisis muestran alta especificidad y sensibilidad de procalcitonina en comparación con PCR, no obstante ninguno cumple con el rol de un biomarcador ideal en el diagnóstico de sepsis; la sensibilidad no es suficiente para pacientes con abscesos, infecciones micóticas invasivas o con tuberculosis [17].

Desde el punto de vista pronóstico, el incremento de los valores de PCT se ha asociado a un mayor riesgo de muerte en pacientes con neumonía comunitaria, neumonía asociada a ventilación mecánica y en pacientes politraumatizados [5].

Procalcitonina ha sido usada en la población pediátrica para diferenciar sepsis de otras causas no específicas de fiebre/síndrome de respuesta inflamatoria



sistémica [8]; guía la terapia antibiótica en la unidad de cuidados intensivos y se considera segura, permite la disminución de la duración de antibióticos. Se ha postulado para ser un marcador seguro para identificar el pronóstico de los pacientes con sepsis severa [9,19].

El cálculo del aclaramiento de cada marcador corresponde al porcentaje de variación del valor obtenido en la última determinación con respecto a la primera en función de la siguiente fórmula:  $[(\text{valor inicial} - \text{valor final} / \text{valor inicial}) \times 100]$  [5].

## **V. DIAGNÓSTICO**

La consideración más importante en sepsis es asegurarse de un diagnóstico temprano en las primeras etapas de la respuesta inflamatoria a la infección, incluyendo la cuantificación de la severidad; es por tanto una prioridad la identificación de signos y síntomas que pueden dirigirnos a la sospecha de sepsis. Los síntomas específicos de sepsis inicialmente pueden no estar presentes, y el diagnóstico microbiológico puede tomarse días, retrasando un tratamiento adecuado, y aumentando el riesgo de falla orgánica múltiple [7].

El reconocimiento de un paciente séptico, está basado en dos pilares principalmente, el primero es la evaluación de la disfunción orgánica de manera objetiva, y la segunda en el intento de verificar la etiología de la enfermedad crítica, en otras palabras diferenciar si es debida o no a infección [2].

El objetivo del diagnóstico es encontrar el foco y dirigir la intervención quirúrgica junto a la terapia antibiótica específica [17].

Los signos correspondientes a temperatura corporal, conteo de leucocitos y datos microbiológicos, son marcadores no sensibles de infección bacteriana; fiebre y leucocitosis tienen baja sensibilidad y especificidad [2]. Sin embargo puede hacerse uso de SOFA score y APACHE II score que son puntuaciones de severidad de sepsis, para guiar el diagnóstico.

La aplicación diagnóstica de biomarcadores podría ayudar a diferenciar entre un proceso infeccioso y no infeccioso, mientras que la aplicación pronóstica puede predecir la severidad del proceso patológico o la enfermedad [7].

La microbiología es el estándar de oro para confirmar patógenos, pero los resultados pueden tardar por lo menos 24 a 48 horas después de la toma de la muestra [2]. El hemocultivo es considerado dentro de las opciones estándar, para detectar la presencia de microorganismos en la sangre; generalmente un hemocultivo positivo provee el diagnóstico definitivo de bacteriemia y facilita la administración de tratamiento específico contra el germen aislado; no obstante los hemocultivos requieren varios días para tener el aislamiento del microorganismo y personal de laboratorio capacitado, además se debe considerar los resultados falsos negativos y falso positivos un limitante ora la utilidad de esta herramienta [8].

Es recomendable tomar cultivos de todos los sitios considerados como fuentes potenciales de infección, siempre y cuando no retrasen el inicio de la terapia, incluyendo: sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), orina, heridas, secreciones respiratorias y otros fluidos corporales que pueden requerir procedimientos invasivos; sin embargo, si la exploración clínica indica un sitio anatómico específico, la toma de cultivos de otro lugar es innecesario. En pacientes con catéter intravascular (duración >48 hrs) y en quienes el sitio de infección no es clínicamente aparente o se sospecha de sitio de infección asociado al catéter, se debe tomar al menos un hemocultivo del catéter, simultáneo a la toma de hemocultivo periférico y posteriormente considerar su retiro [16].

Se recomienda como una rutina apropiada, obtener cultivos microbiológicos (por lo menos dos hemocultivos: aerobio/anaerobio) antes de iniciar la terapia antimicrobiana en pacientes con sospecha de sepsis o choque séptico, solo si hacerlo no retrasa el inicio de la terapia antimicrobiana, considerando un lapso de 45 minutos [16].

El diagnóstico anatómico de una infección requiere ser identificado o excluido tan rápido como sea posible en pacientes con sepsis o choque séptico e implementarse medidas de control necesarias [16]. Es importante la realización de tamizaje de sepsis para guiar la terapéutica e incurrir en perfeccionamiento del desempeño, con el fin de mejorar los resultados y disminuir la mortalidad [16].

Nuevas técnicas moleculares pueden detectar microbios en cortos lapsos, pero no pueden diferenciar entre colonización e infección clínicamente relevante [2].

## **VI. TRATAMIENTO**

### **1. RESUCITACIÓN INICIAL**

La resucitación inicial constituye el primer paso en el manejo del paciente con sepsis, debiendo instaurarse de manera inmediata a través de infusión de cristaloides, en dosis mínima de 30 ml/kg dentro de las primeras 3 horas y posteriormente, en caso de requerimiento de infusión adicional de líquidos, deben guiarse en base a parámetros hemodinámicos. La meta principal es una TAM de 65 mmHg en pacientes con choque séptico, y en caso necesario, considerarse el uso de vasopresores. Durante la resucitación debe considerarse la normalización del lactato, ya que se considera un marcador indirecto de hipoperfusión tisular [16].

### **2. TERAPIA ANTIMICROBIANA**

Es recomendable la administración de antimicrobianos intravenosos (y en algunos casos intramusculares) tan pronto como sea posible, después del reconocimiento de sepsis o choque séptico, y preferentemente dentro de la primera hora, ya que cada hora de retraso en la administración de un antimicrobiano apropiado se asocia con aumento de la mortalidad. La selección del antibiótico debe ser de amplio espectro, con uno o más agentes en pacientes para cubrir todos los posibles patógenos (virus, bacterias, hongos); con estrechamiento una vez que se haya identificado el patógeno y se establezca la sensibilidad y/o exista mejoría clínica notoria [16].

La elección del tratamiento antimicrobiano empírico depende de los problemas relacionados a la historia del paciente, estado clínico y factores epidemiológicos locales. Los factores del paciente incluyen: la naturaleza del síndrome clínico/sitio de infección, enfermedades subyacentes concomitantes, fallas orgánicas crónicas, ingesta de medicamentos, presencia de dispositivos, inmunosupresión, infección reciente o colonización con un patógeno específico, antecedente de recibir antibióticos dentro de los últimos tres meses; así como factores epidemiológicos como el tiempo de inicio de la infección, prevalencia local de patógenos y susceptibilidad de los patógenos en la comunidad e intrahospitalaria [16].

Los principales patógenos que causan el choque séptico son bacterias Gram negativas, Gram positivas y microorganismos bacterianos mixtos, aunque se debe considerar candidiasis invasiva, síndrome de choque tóxico y la formación de patógenos no comunes, en situaciones específicas; debido a estas variables en la etiología, no es posible establecer un régimen antimicrobiano específico para sepsis o choque séptico [16].

La mayoría de los pacientes con sepsis severa y choque séptico tienen una o más formas de inmunocompromiso, por lo que el régimen empírico inicial debe ser lo suficientemente amplio para cubrir la mayoría de patógenos asociados a cuidados de la salud; usando frecuentemente carbapenemas de amplio espectro (meropenem, imipenem-cilastatina o doripenem) o de rango extendido a través de la combinación de una penicilina con inhibidor de betalactamasa (peperazilina/tazobactam, ticarcilina/clavulanato), y cefalosporinas de tercera o mayor generación especialmente como parte de regímenes polimicrobianos. El régimen específico puede ser modificado en base al sitio de infección y a la microbiota local [16].

Es recomendable que en la terapia antimicrobiana combinada se usen por lo menos dos antibióticos de diferente clase (usualmente un agente beta-lactámico con una fluoroquinolona, aminoglucósido o macrólido), dirigidos contra los patógenos frecuentemente asociados a sepsis o choque séptico; sin implementarse como una rutina [16].

La terapia polimicrobiana es requerida para asegurar el amplio espectro de la cobertura empírica inicial, considerando el riesgo de resistencia. Sin embargo la adición de un agente contra Gram negativos, es recomendable para los pacientes con alto riesgo de infección incluyendo multirresistentes, el empleo de vancomicina o teicoplanina en pacientes con riesgo habitual, y macrólidos o floroquinolonas en caso de *Legionella*. Se deben considerar especies de *Candida* dentro de los patógenos, para guiar la terapia. Se puede conseguir cobertura empírica superior a través de antibiogramas específicos o consultores de enfermedades infecciosas [16].

Se recomienda la desescalación cuando haya respuesta clínica adecuada y /o evidencia de resolución de la infección. Los criterios de desescalación incluyen: progresión clínica, resolución de la infección indicada por biomarcadores (especialmente procalcitonina) y duración relativamente fija de la terapia combinada. Realizando una evaluación diaria una vez instaurada esta terapia [16].

La decisión de continuar, reducir o detener la terapia antimicrobiana debe guiarse en base al juicio y la información clínicos, considerando la restricción de antimicrobianos como una importante estrategia para reducir resistencia y costos [16].

La duración del tratamiento antimicrobiano de 7 a 10 días es adecuada para la mayor parte de infecciones graves asociadas a sepsis y choque séptico. Se recomiendan esquemas largos en quienes tienen una respuesta clínica lenta, un foco infeccioso indescifrable, bacteremia por *Staphylococcus aureus*, infecciones por virus u hongos, o deficiencias inmunológicas incluyendo neutropenia; y esquemas cortos en algunos pacientes, particularmente en quienes tienen una respuesta clínica rápida corroborada por un control de sepsis urinaria o intrabdominal, pacientes con pielonefritis no complicada. El tratamiento continuo se refiere a una terapia empírica extendida hasta la negativización de los cultivos y extensión definitiva y dirigida de la terapia cuando se identifica al patógeno [16].

La medición de los niveles de procalcitonina pueden ser usados para determinar la duración de la terapia antimicrobiana en pacientes con sepsis; también pueden usarse para determinar la discontinuación del tratamiento empírico en los pacientes que se consideraban con sepsis pero posterior limitación de evidencia clínica de infección [16].

No se debe considerar la profilaxis antimicrobiana en pacientes con estados de inflamación severa no infecciosos, tales como pancreatitis severa y cirugías en quemados; sin embargo si existe una fuerte sospecha de sepsis o choque séptico simultáneos, la terapia antimicrobiana está indicada [16].

### 3. FLUIDOTERAPIA

El uso de líquidos intravenosos es la piedra angular de la terapia moderna. La técnica de administración de líquidos es dirigida para la mejoría de parámetros hemodinámicos, considerando el uso de cristaloides como la solución de elección en el inicio de la resucitación para lograr reposición del volumen intravascular. Sin embargo se puede hacer uso de albumina en adición de cristaloides en pacientes con sepsis o choque séptico, que requieren cantidades substanciales de cristaloides. Los almidones no se recomiendan para la restitución de volumen intravascular en pacientes con sepsis o choque séptico [16].

### 4. MEDICAMENTOS VASOACTIVOS

La Norepinefrina es el vasopresor de primera elección. No obstante se sugiere adición de Vasopresina o Epinefrina a Norepinefrina en el intento de aumentar la tensión arterial media a la considerada como objetivo; o adicionar Vasopresina para disminuir la dosis de Norepinefrina. Sin embargo a pesar de que los niveles de vasopresina se reportan disminuidos en estados de choque, “deficiencia de vasopresina relativa”, esta se ha asociada a isquemia cardíaca y esplácnica, por lo tanto se reserva para casos en los que las alternativas vasopresoras hayan fallado y con dosis no mayores a 0.03 U/min [16].

El uso de Dopamina como agente vasopresor alternativo a Norepinefrina, se sugiere únicamente en pacientes seleccionados, con bajo riesgo de taquiarritmias y absoluta o relativa bradicardia; no se recomiendan bajas dosis únicamente para protección renal [16].

La Dobutamina tiene uso en pacientes en quienes existe persistencia de hipoperfusión a pesar de adecuada terapia hídrica y vasopresora, es decir en pacientes con moderado o bajo gasto cardiaco y presión ventricular de llenado y tensión arterial media adecuadas. La dobutamina logra un efecto fisiológico principalmente, ya que demuestra mejoría de parámetros hemodinámicos incluyendo índices de perfusión, así como disminución de niveles de lactato y mejoría de la reserva venosa [16].

Debido a que el Levosimendan incrementa la sensibilidad del miocito cardiaco al calcio y genera apertura de canales ATP dependientes de potasio, confiriendo propiedades inotrópicas y vasodilatadoras, y en casos de sepsis existe un rol anormal de la conducción del calcio generando una depresión miocárdica, este se considera adecuado en choque séptico; sin embargo su elevado costo y limitación en su disponibilidad, reserva su uso [16].

Se sugiere, que en todos los pacientes que requieren vasopresores, se coloque un catéter arterial tan pronto como sea posible, si hay recursos disponibles; y deben ser retirados en cuanto no haya necesidad de monitorización hemodinámica, para disminuir el riesgo de complicaciones [16].

## 5. CORTICOESTEROIDES

Se recomienda el uso de Hidrocortisona intravenosa a 200 mg /día en pacientes con choque séptico, en quienes a pesar de terapia hídrica y vasopresora adecuadas, no logran restauración de estabilidad hemodinámica [16].

Los esteroides pueden ser indicados cuando existe una historia de uso de esteroides o en casos de disfunción adrenal, sin embargo a dosis bajas previenen potencialmente la incidencia de sepsis y choque séptico en pacientes críticos.

Pueden asociarse con hiponatremia e hipoglucemia, esta última puede reducirse con el uso de hidrocortisona en infusión [16].

## 6. HEMOCOMPONENTES

El uso de hemocomponentes se limita a los casos en los que existe disminución de la concentración de hemoglobina por debajo de 7.0 g/dl, en ausencia de circunstancias atenuantes, como isquemia miocárdica, hipoxemia severa o hemorragia aguda [16].

No se recomienda el uso de eritropoyetina para el tratamiento de anemia secundaria a sepsis, ya que no muestra beneficios adicionales y se asocia a eventos tromboticos en pacientes críticos [16].

El uso profiláctico de plasma fresco congelado para corregir anomalías en la coagulación, en ausencia de hemorragia o planificación de procedimiento invasivo, está contraindicado; solo se indica en casos de anomalías de factores de coagulación o en caso de sangrado activo o antes de una cirugía o procedimiento invasivo [16].

Se sugiere transfusión de plaquetas profiláctica cuando el conteo es  $<10,000/\text{mm}^3$  en ausencia de hemorragia aparente, y cuando el conteo es  $<20,000/\text{mm}^3$  si existe riesgo relativo de hemorragia; se recomienda conteo  $>50,000/\text{mm}^3$  en pacientes con sangrado activo, durante cirugía o procedimiento invasivo, en pacientes con sepsis o choque séptico [16].

## 7. INMUNOGLOBULINAS

No se sugiere el uso intravenoso de inmunoglobulinas en pacientes con sepsis o choque séptico, ya que no presenta un beneficio significativo, y se asocia a mortalidad [16].

## 8. ANTICOAGULANTES

No se recomienda el uso de antitrombina para el tratamiento de sepsis o choque séptico, ya que se asocia con mayor riesgo de sangrado, a pesar de que su



disminución en estos pacientes está asociada con coagulación intravascular diseminada. De igual forma se contraindica el uso de trombomodulina o heparina en el tratamiento de sepsis o choque séptico [16].

## 9. VENTILACIÓN MECÁNICA

Se recomienda volumen tidal de 6 L/kg de peso y presión máxima de 30 mmHg, considerar presión positiva al final de la espiración (PEEP) alto, sobre todo en pacientes con asociación de PARDS; realización de maniobras de reclutamiento pulmonar, en caso necesario, con preferencia de posicionamiento prono sobre supino [16].

No se recomienda uso de ventilación oscilatoria de alta frecuencia en PARDS inducida por sepsis, por su asociación a alta mortalidad; así como tampoco ventilación no invasiva [16].

En caso de ventilación mecánica, se sugiere el uso de bloqueadores neuromusculares por un lapso <48 horas en pacientes con sepsis y PARDS con kirby <150 mmHg; así como elevación de la cabeza de 30 a 45°, para disminuir el riesgo de aspiración y neumonía asociada al ventilador [16].

El uso de agonistas Beta 2 en el tratamiento de PARDS asociado a sepsis se indica únicamente en caso de broncoespasmo e hiperkalemia [16].

Se prefiere el uso de dispositivos que permitan respiración espontánea en pacientes que fueron sometidos a ventilación mecánica, y que están listos para el destete de oxígeno, tales como presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) o Pieza en T; y en el caso de que no tolerancia, pueden ser parte de protocolo de destete [16].

## 10. SEDACIÓN Y ANALGESIA

Se recomienda sedación, continua o intermitente, minimizada en pacientes sometidos a ventilación mecánica con sepsis, para reducir el tiempo de la

ventilación; pudiéndose utilizar benzodiazepinas, opioides, propofol o dexmedetomidina [16].

## 11. CONTROL DE GLUCOSA

Es recomendable mantener un enfoque protocolizado del manejo de la glucemia en pacientes con sepsis en la unidad de cuidados intensivos, considerando inicio de infusión de insulina posterior a dos mediciones de glucemia  $>180$  mg/dl, y mantener como objetivo un límite superior  $<180$  mg/dl y límite inferior  $\leq 110$  mg/dl. Una vez iniciada la infusión de insulina, se debe mantener monitorización estrecha, con medición cada 1 a 2 horas hasta que los valores de glucemia y la velocidad de la infusión de insulina sean estables, posteriormente la medición debe ser cada 4 horas [16].

Se debe tener precaución en la interpretación de los resultados de glucemia capilar, porque las mediciones pueden no ser una estimación de los niveles séricos de glucemia, por lo tanto son recomendables determinaciones de sangre extraída de catéteres arteriales [16].

## 12. TERAPIA DE REMPLAZO RENAL

La terapia de remplazo renal, continua o intermitente, debe ser usada en pacientes con sepsis e insuficiencia renal aguda; en caso de ser continua, podrá facilitar el manejo de los balances hídricos en pacientes sépticos inestables; y la terapia intermitente está indicada en pacientes con sepsis e insuficiencia renal aguda que cursa con aumento de creatinina u oliguria, y ninguna otra indicación de diálisis definitiva [16].

## 13. TERAPIA CON BICARBONATO

No se recomienda el uso de bicarbonato de sodio para mejorar condiciones hemodinámicas o reducir requerimientos de vasopresores en pacientes con hipoperfusión y acidemia láctica con  $\text{pH} \geq 7.15$ , ya que ha sido asociada con sobrecarga hídrica y de sodio, incremento del lactato y  $\text{PaCO}_2$  y disminuyendo el calcio ionizado [16].

#### 14. PROFILAXIS DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Debido a que los pacientes con estancia en unidad de cuidados intensivos, tienen riesgo de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar, el cual aumenta en pacientes con sepsis y choque séptico, es recomendable el uso de profilaxis farmacológica, ya sea a través de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular, en pacientes que no presenten contraindicación, ya que muestran disminución significativa en la incidencia de eventos trombóticos [16].

La heparina de bajo peso molecular es preferible como profilaxis para tromboembolismo venoso, en caso de no haber contraindicaciones. Sin embargo es preferible la combinación farmacológica con profilaxis mecánica; y dentro de las modalidades mecánicas se consideran: la compresión neumática intermitente y medias de compresión graduada [16].

#### 15. PROFILAXIS DE ÚLCERAS POR ESTRÉS

La profilaxis de úlceras por estrés se recomienda en pacientes con sepsis o choque séptico y factores de riesgo de sangrado gastrointestinal, como ventilación mecánica por más de 48 horas y coagulopatía; dentro de las opciones terapéuticas se encuentran inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de receptores 2 de histamina. Se debe tener en cuenta que esto aumenta el riesgo de complicaciones infecciosas [16].

#### 16. NUTRICIÓN

No se recomienda la administración de nutrición parenteral temprana o nutrición parenteral + alimentación enteral en pacientes críticos con sepsis o choque séptico, quienes pueden alimentarse enteralmente, ya que a pesar de que puede proporcionar mayor aporte calórico, suele asociarse a complicaciones [16].

No se recomienda el inicio de nutrición parenteral en los primeros 7 días de cuidados del paciente con sepsis o choque séptico, en quienes existe contraindicación o intolerancia a la vía oral, debido al riesgo incrementado de

infecciones y alto costo, sin embargo en los desnutridos puede considerarse el inicio temprano de la nutrición parenteral cuando no es factible la vía enteral [16].

Se sugiere el inicio temprano de la alimentación enteral o únicamente glucosa intravenosa en pacientes críticos con sepsis o choque séptico con capacidad de alimentación enteral, teniendo como ventajas el mantenimiento de la integridad intestinal, prevención de la permeabilidad intestinal, amortiguamiento de la respuesta inflamatoria y modulación de la respuesta metabólica [16].

La alimentación enteral temprana trófica/hipocalórica o completa es recomendable en pacientes críticos con sepsis o choque séptico, y en caso de iniciarse, debe progresarse conforme a la tolerancia del paciente [16].

La monitorización rutinaria de volúmenes residuales gástricos en pacientes críticos no se recomienda de rutina, únicamente en pacientes con intolerancia a la vía enteral o en quienes se considera alto riesgo de aspiración [16].

Los pacientes con sepsis o choque séptico pueden presentar intolerancia a la alimentación, principalmente asociada a gastroparesia preexistente, diabetes o quienes requieren sedación o terapia vasopresora, por lo que es recomendable el uso de agentes procinéticos; dentro de las opciones terapéuticas se encuentran metoclopramida, domperidona y eritromicina [16].

Se sugiere colocación de sonda de alimentación post-pilórica en pacientes críticos con intolerancia a la alimentación o con alto riesgo de aspiración [16].

En cuestión de nutrición, en pacientes con sepsis y choque séptico, no es recomendable el uso de omega-3, selenio, arginina y glutamina, ya que a pesar de encontrarse en niveles bajos, no se ha demostrado su beneficio, y en algunas ocasiones pueden agravar las condiciones fisiopatológicas [16].

## 17. TRATAMIENTO ACTUAL

La rápida estabilización de funciones vitales, a través del tratamiento de soporte y antibiótico, ha generado una mejoría de los resultados; sin embargo hay pacientes

que necesitan ayuda extra, y la modulación del sistema inmune y la respuesta del huésped podrían ser un enfoque terapéutico importante. Las terapias antiinflamatorias, como anticitocinas, antioxidantes, etc., han sido aprobadas pero los resultados aún son decepcionantes. Algunas intervenciones adyuvantes están dirigidas a atenuar las fuerzas proinflamatorias opresoras, basadas en DAMP [2].

Hay dos alternativas de tratamiento: IgM-enriquecida de inmunoglobulina (Pentaglobin, Biotest Pharma GmbH, Dreieich, Germany), y una nueva posibilidad de adsorción de citocinas (CystoSorb, CytoSrbents Europe GmbH, Berlin, Germany) [2].

IgM-enriquecida de inmunoglobulina es accesible como tratamiento inmunomodulador de los pacientes con sepsis, permite la remoción de células apoptóticas y protege de las endotoxinas secretadas en la lesión tisular, paralelo al tratamiento antibiótico [2].

CystoSorb puede adsorber citocinas de amplio espectro, de 10 a 70 kDa, incluyendo citocinas pro y antiinflamatorias [2].

Las indicaciones de estas opciones terapéuticas incluyen: choque séptico profundo con requerimiento de tratamiento vasopresor y con falla orgánica múltiple, pacientes que no presentan mejoría dentro de las primeras horas después de haber iniciado la terapia de resucitación y el esquema antibiótico, y cuando los valores de PCT permanecen sin cambios o incrementan en adición a condición clínica que no mejora [2].

## **VII. FACTORES PRONÓSTICOS**

Los biomarcadores, además de tener utilidad en el diagnóstico de sepsis y choque séptico, se consideran con potencial para predecir mortalidad; si bien un valor basal no permite diferenciar entre sobrevivientes y no sobrevivientes, la monitorización de sus cambios es importante [6].

La Procalcitonina puede ser usada para predecir tempranamente a los pacientes con riesgo de muerte, permitiendo optimizar su tratamiento [6,2], sin embargo la

determinación seriada de sus valores, predice mejor que la determinación única del pronóstico de los pacientes con choque séptico, y su fiabilidad es superior a la PCR y los leucocitos [5,6]. El descenso de los valores de PCT en las primeras 48 horas tras el ingreso en UCI, se asocia al doble de probabilidades de supervivencia [5], con una reducción >50% del nivel basal a los 5 días [6].

El aclaramiento del 70% en los valores de PCT permite discriminar la supervivencia hospitalaria con una sensibilidad del 94.7% y una especificidad del 53% [5], relacionándose con un pronóstico favorable [10].

Sin embargo, también se han relacionado otros marcadores para determinar la mortalidad, tal como la elevada puntuación de APACHE II y SOFA scores, la presencia de bacteriemia o inadecuada terapia antimicrobiana y determinación de niveles de IL-6 y lactato [6].

Una efectiva estratificación de la sepsis a través de un biomarcador puede identificar a los pacientes que son propensos a tener buenos resultados con las terapias estándar, objetivamente se puede excluir a los pacientes de ser expuestos a terapias innecesarias [10].

## **VIII. COMPLICACIONES**

Prácticamente todos los órganos del cuerpo pueden ser lesionados en la respuesta séptica, y una de principales complicaciones de Sepsis es el síndrome de falla orgánica múltiple [18].

### **RIÑÓN**

La Insuficiencia renal aguda (IRA) se define como un incremento absoluto de la creatinina sérica= 1.5 o el doble de creatinina basal o gasto urinario  $\leq 0.5$  ml.kg.hr; fisiopatológicamente ocurre una lesión tubular aguda, caracterizada por muerte de células tubulares renales a lo largo de las nefronas. En sepsis el riñón es sometido a isquemia, en donde citocinas inflamatorias y patrones moleculares asociados al daño (DAMPs), amplían la apoptosis de las células tubulares; encontrándose

como principales mediadores de IRA, la señalización de TNF alfa y activación de GSK3-beta y TLR4 [18].

## CARDIOVASCULAR

Los cambios cardiovasculares que comúnmente se observan en sepsis son taquicardia, hipotensión y disminución de la fracción de eyección cardiaca. Patológicamente el miocardio muestra apoptosis de miocitos y células mononucleares en el intersticio, cambios que habitualmente son reversibles; se ha propuesto la presencia de hibernación como un mecanismo para limitar el daño por sepsis [18].

## PULMONAR

Sepsis es la segunda causa de insuficiencia respiratoria aguda (ALI) y síndrome de distress respiratorio (PARDS). Insuficiencia respiratoria aguda es definida como la presencia de infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax, e hipoxemia ( $PaO_2/FiO_2 = 300$ ). Si la  $PaO_2/FiO_2$  disminuye por debajo de 200, esta condición es clasificada como Síndrome de distress respiratorio. El proceso patológico subyacente de esta secuencia es el daño alveolar difuso. el daño alveolar difuso comienza con incremento de la permeabilidad vascular, debido a acumulación de neutrófilos y su degranulación en los capilares pulmonares; esto permite que haya edema rico en fibrina, el cual en conjunto a eritrocitos y neutrófilos ingresen al alveolo. Mediadores inflamatorios y proteasas intervienen en el daño del epitelio alveolar y denudan la membrana basal alveolar. La muerte celular genera exposición de colágeno, el cual resulta en depósitos de fibrina, los cuales forman membranas hialinas dentro de los alvéolos, que impiden aún más el intercambio gaseoso y estimulan la activación de macrófagos alveolares productores de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, tales como IL-1, IL-6, TNF-alfa e IL-8. Acoplado con la inactivación del surfactante, estas alteraciones colapsan el alvéolo y por lo tanto comprometen la función pulmonar. Estos cambios pueden resolverse a través de la regeneración de las células epiteliales alveolares tipo II o mediante remodelación de fibrosis intersticial [18].

## HÍGADO

En sepsis, la falla hepática es el resultado de factores extrahepáticos (disfunción primaria) e intrahepáticos (disfunción secundaria). La disfunción primaria resulta de disminución del flujo arterial hepático por choque séptico, denominado primario por ser el primer evento que ocurre. La microcirculación hepática puede inducir lesión celular y mitocondrial con asociación a disminución de la función enzimática y de la síntesis de proteínas. Esto se refleja en el incremento agudo de transaminasas, hipoglucemia severa y disminución de la producción de factores de la coagulación; cuando la perfusión se restaura existe mejoría. La disfunción secundaria ocurre a nivel celular hepático. Las células de Kupffer, responsables de la remoción de productos bacterianos y citocinas inflamatorias, son dañadas durante la disfunción primaria, y por lo tanto incapaces de desintoxicar lo suficiente las moléculas inflamatorias. Esto resulta en un excedente de productos bacterianos y citocinas dentro del parénquima hepático, con potencial daño a los hepatocitos y al epitelio sinusoidal. El incremento de la de infiltración de neutrófilos dentro de la lesión endotelial, amplía la necrosis centroacinar. Estos cambios reducen el transporte hepatobiliar, resultando en colestasis. Algunos productos bacterianos pueden generar disminución del consumo lipídico de la circulación, manifestado por hiperlipidemia y hepatoesteatosis [18].

## ADRENAL

Septicemia induce la liberación de Hormona liberadora de corticotropina (CRH), y subsecuentemente de Hormona adrenocorticotrópica (ACTH), resultando en niveles elevados de producción y liberación de cortisol de la corteza adrenal. En algunos casos, los niveles elevados de ACTH producen incremento del flujo adrenal, simultáneo a niveles elevados de catecolaminas, que producen constricción venosa. Este desequilibrio en el suministro y consumo, puede resultar en una hemorragia adrenal bilateral asociada a insuficiencia adrenal severa conocida como Síndrome de Waterhouse Friderichsen. El daño de la función adrenal en sepsis, se manifiesta a través de la disminución y producción de cortisol, y este último, en conjunto a catecolaminas, median la resistencia vascular



sistémica; y la deficiencia de cortisol puede perpetuar la hipotensión y el choque séptico [18].

## NEUROLÓGICO

La encefalopatía asociada a sepsis ocurre en 87% de los pacientes séptico; esta consiste en una alteración del estado mental oscilando en ligera confusión, delirio y coma, rigidez motora, polineuropatía con déficit cognitivo que pueden evolucionar por años. La reducción del flujo sanguíneo cerebral, el cruce de citocinas a través de la barrera hematoencefálica y citotoxicidad por glutamato, contribuyen a las manifestaciones. Las alteraciones en el electroencefalograma se relacionan directamente con mortalidad [18].

## COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

Coagulación intravascular diseminada (CID) es un predictor independiente de mortalidad en pacientes con sepsis. CID no es una enfermedad específica, sin embargo subyace en enfermedades graves como sepsis, trastornos de malignidad, desordenes autoinmunes y enfermedades hepáticas. CID en sepsis es caracterizada por activación sistémica de mecanismos procoagulantes, pérdida de capacidad anticoagulante y fibrinólisis lesionada. Condiciones que producen daño endotelial, activación de plaquetas y monocitos y compromiso de fibrinólisis, resultan en la formación de un microtrombo dentro de la microvasculatura, contribuyendo a daño isquémico y desarrollo de falla orgánica múltiple. Este es un proceso dinámico con consumo de plaquetas y factores de la coagulación, que paradójicamente, pueden resultar en alto riesgo de sangrado [18].

## SÍNDROME DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA MÚLTIPLE

Se define al Síndrome de disfunción orgánica múltiple como la falla de dos o más sistemas orgánicos, que no pueden mantener en forma espontánea su actividad. Muchos factores, incluyendo hipotensión, alteraciones de los eritrocitos y trombosis microvascular, contribuyen a estas alteraciones. La inflamación puede causar disfunción del endotelio vascular, acompañado de muerte celular y pérdida

de la integridad de las barreras, dando lugar a edema; que adicionado con el daño mitocondrial por estrés oxidativo, y otros mecanismos perjudican el uso de oxígeno celular. Además posterior a la lesión mitocondrial, se liberan sustancias, como DNA y péptidos, los cuales pueden activar a los neutrófilos y causar daño tisular [1].

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

**¿COMPARACIÓN ENTRE LOS VALORES DE PROCALCITONINA Y PROTEÍNA  
C REACTIVA EN PACIENTES CON SEPSIS COMO VALOR PREDICTIVO DE  
MORTALIDAD EN LAS UNIDADES DE URGENCIAS Y CUIDADOS  
INTENSIVOS DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE  
MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Sepsis ha sido y continua siendo la principal causa de muerte en los servicios de cuidados intensivos pediátricos, y a pesar de eso, en conjunto a su compleja fisiopatología y su manifestación inespecífica, no existe un parámetro que nos permita determinar el diagnóstico, así como tampoco conocer el pronóstico de ese tipo de pacientes. A pesar de que se han estudiado sustancias en el papel de biomarcadores, no existe alguno que pueda establecerse como ideal, por lo que es importante plantear nuevas alternativas para estudiar las propiedades y el uso de cada uno de ellos, que permitan generar una intervención rápida que favorezca la evolución de cada paciente.

## **JUSTIFICACIÓN**

Sepsis y Choque séptico representan las principales causas de muerte en las unidades de cuidados intensivos y urgencias pediátricas en el Hospital general de México “Dr. Eduardo Liceaga”. El desarrollo de reactantes de fase aguda, que permiten el diagnóstico y direccionamiento de la terapéutica, constituyen una herramienta útil para la temprana intervención y mejorar el pronóstico de los pacientes pediátricos.

La demostración de un reactante de fase aguda prototipo en los casos de sepsis, genera un impacto en la sobrevivencia y en el cumplimiento de metas en el manejo de los pacientes; y a pesar de existir varias sustancias que funcionan como biomarcadores, en este caso se pretende enfrentar procalcitonina y proteína c reactiva para determinar su fiabilidad y en base a su sensibilidad y especificidad, reconocer a alguna como reactante de fase aguda ideal.

## **HIPÓTESIS**

Ante la comparación de Procalcitonina y Proteína C Reactiva en pacientes pediátricos con diagnóstico de sepsis en el Hospital General de México, prevalecería Procalcitonina como el biomarcador ideal para monitorización de sepsis, para determinar valor predictivo de mortalidad.

## **OBJETIVOS**

### **I. GENERALES**

- COMPARAR LOS VALORES DE LOS REACTANTES DE FASE AGUDA, PROCALCITONINA Y PROTEÍNA C REACTIVA, COMO VALOR PREDICTIVO DE MORTALIDAD.

### **II. PARTICULARES**

- DETERMINAR LOS NIVELES DE PROCALCITONINA Y PROTEÍNA C REACTIVA.
- DETERMINAR EL VALOR PREDICTIVO DE MORTALIDAD DE PACIENTES EN SEPSIS.
- DETERMINAR LOS PATÓGENOS AISLADOS EN SEPSIS.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA**

Se capturaron 119 pacientes de 0 meses hasta 17 años y 11 meses de edad, correspondientes a 58 mujeres y 61 hombres con diagnóstico de sepsis, con estancia en las unidades de urgencias y cuidados intensivos del servicio de Pediatría del Hospital General de México del 1 de enero de 2016 al 30 de junio de 2017.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se incluyeron todos los pacientes que tuvieron estancia en las unidades de urgencias y cuidados intensivos del servicio de Pediatría del Hospital General de México, con diagnóstico de sepsis y/o choque séptico, con documentación de toma de reactantes de fase aguda, en el periodo comprendido del 1 de enero de 2016 al 30 de junio de 2017.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Se excluyeron los pacientes mayores de 18 años, pacientes que no correspondían al servicio de Pediatría, y pacientes sin diagnóstico de Sepsis o Choque séptico.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

Se eliminaron los pacientes que no contaban con toma de reactantes de fase aguda, y pacientes cuyos expedientes se notificaron extraviados.

### **DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES**

**Variable independiente:** valores de Procalcitonina, valores de Proteína C reactiva, Resultado de cultivos.

**Variable dependiente:** diagnóstico de Sepsis y Choque séptico.

### **TIPO DE ESTUDIO**

ESTUDIO OBSERVACIONAL, DESCRIPTIVO, TRANSVERSAL, RETROSPECTIVO.

## RESULTADOS

### DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

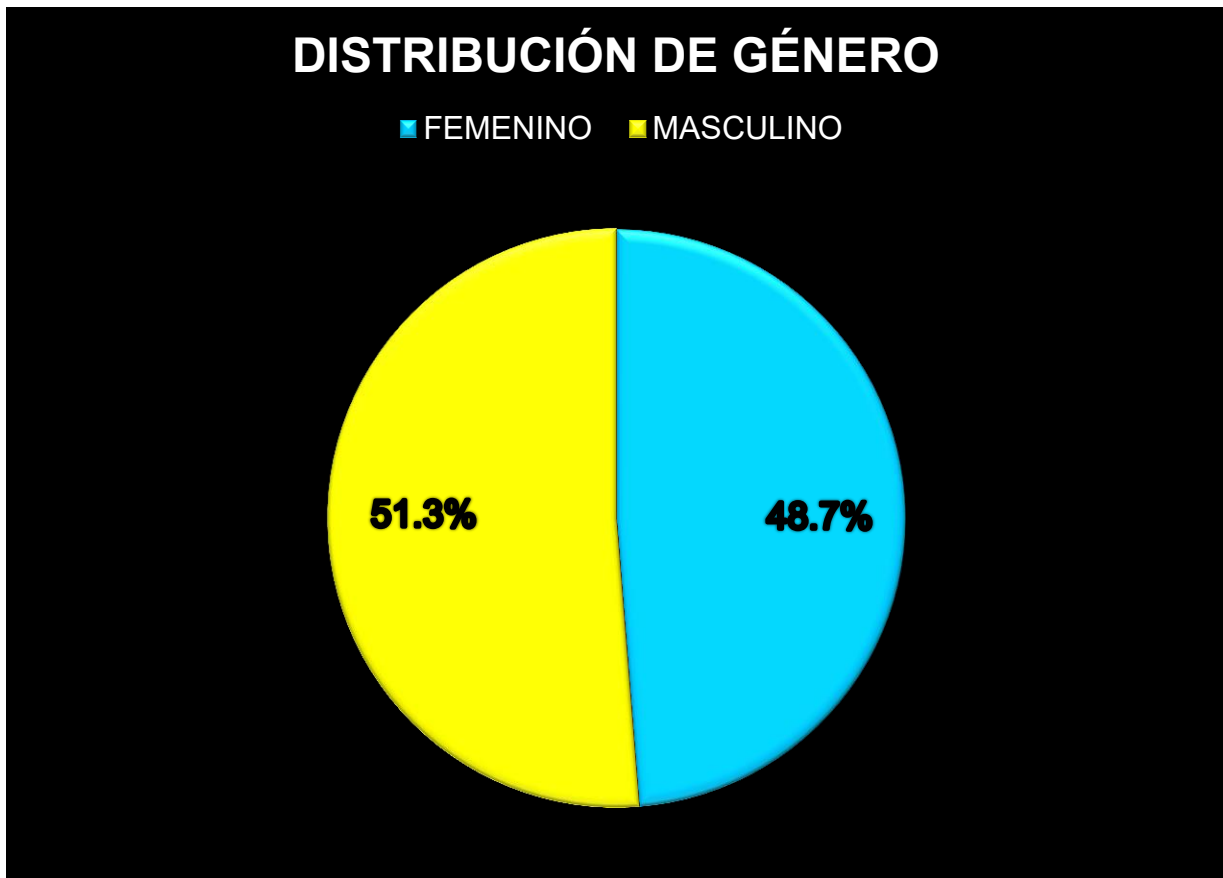
Se incluyeron 119 pacientes de 0 meses hasta 17 años y 11 meses de edad, correspondientes a 58 mujeres (48.7%) y 61 hombres (51.3%) con diagnóstico de sepsis y/o choque séptico, de los cuales 97 pacientes (81.5%) se encuentran vivos y 22 pacientes (18.5%) fallecieron secundario a la patología, con estancia en las unidades de urgencias y cuidados intensivos del servicio de Pediatría del Hospital General de México, del 1 de enero de 2016 al 30 de junio de 2017; a los cuales se les realizó determinación de Procalcitonina y Proteína C Reactiva, al ingreso y en diferentes tiempos de evolución, sin embargo se consideró la primera determinación para realizar la comparación entre ambos reactantes, afines al estudio.

Dentro del estudio, se determinó una tercera variable, que fue el aislamiento en cultivos, cuyo sitio de toma correspondió al sitio anatómico considerado como foco desencadenante de sepsis, en algunos casos se realizó en varias ocasiones y en diferentes sitios; se cuantificaron 254 cultivos, de los cuales la mayoría fueron hemocultivos.

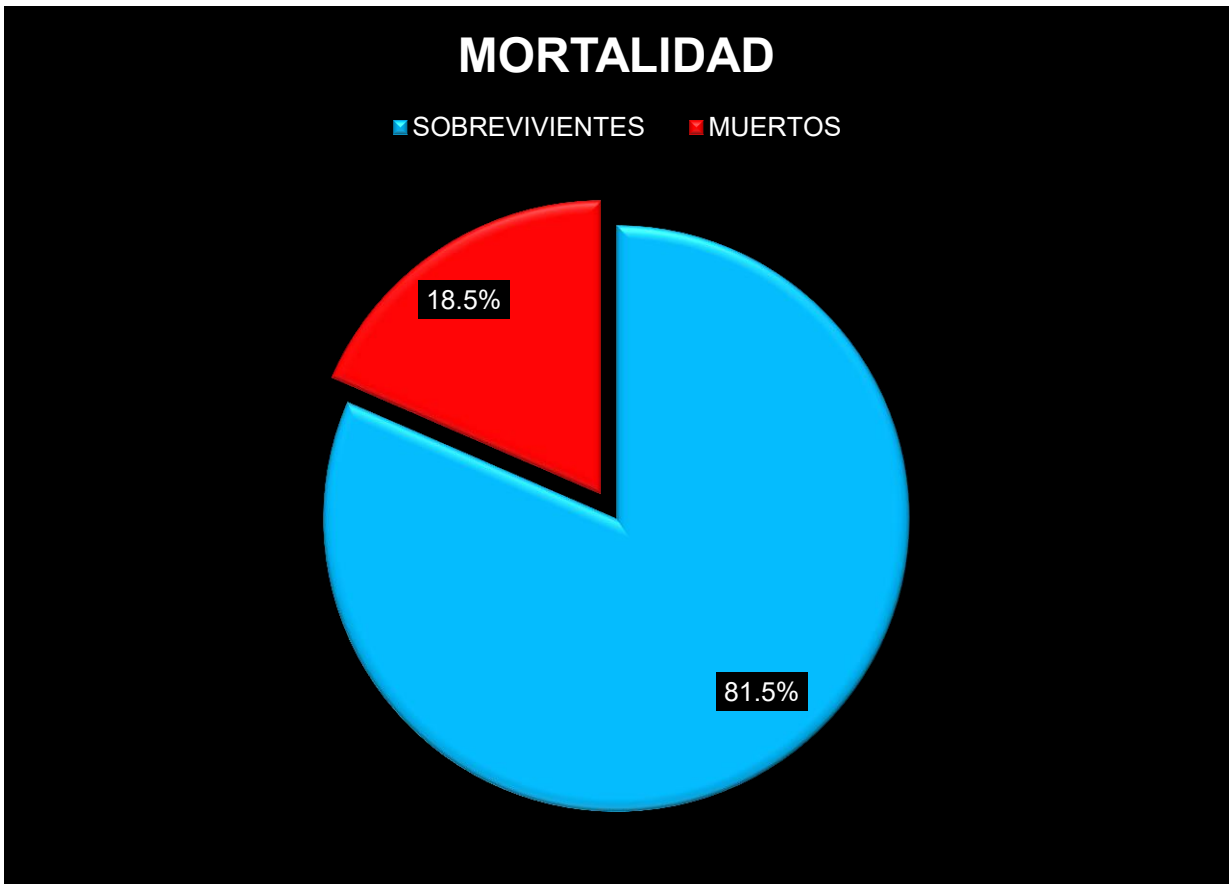
Se consideraron como puntos de corte para positividad de los reactantes de fase agua,  $\geq 0.5$  ng/dl para Procalcitonina y  $>10$  mg/dl para Proteína C reactiva; obteniéndose como nivel mínimo de PCT  $<0.05$  y máximo  $>200$ , y de Proteína C Reactiva mínimo de 1.74 y máximo de 414. La media de Procalcitonina en los pacientes que sobrevivieron a Sepsis fue de 13.23 y en el caso de los fallecidos fue de 35.28; en comparación a Proteína C Reactiva, cuya media en los sobrevivientes fue de 116.99, y en los fallecidos de 187.11.



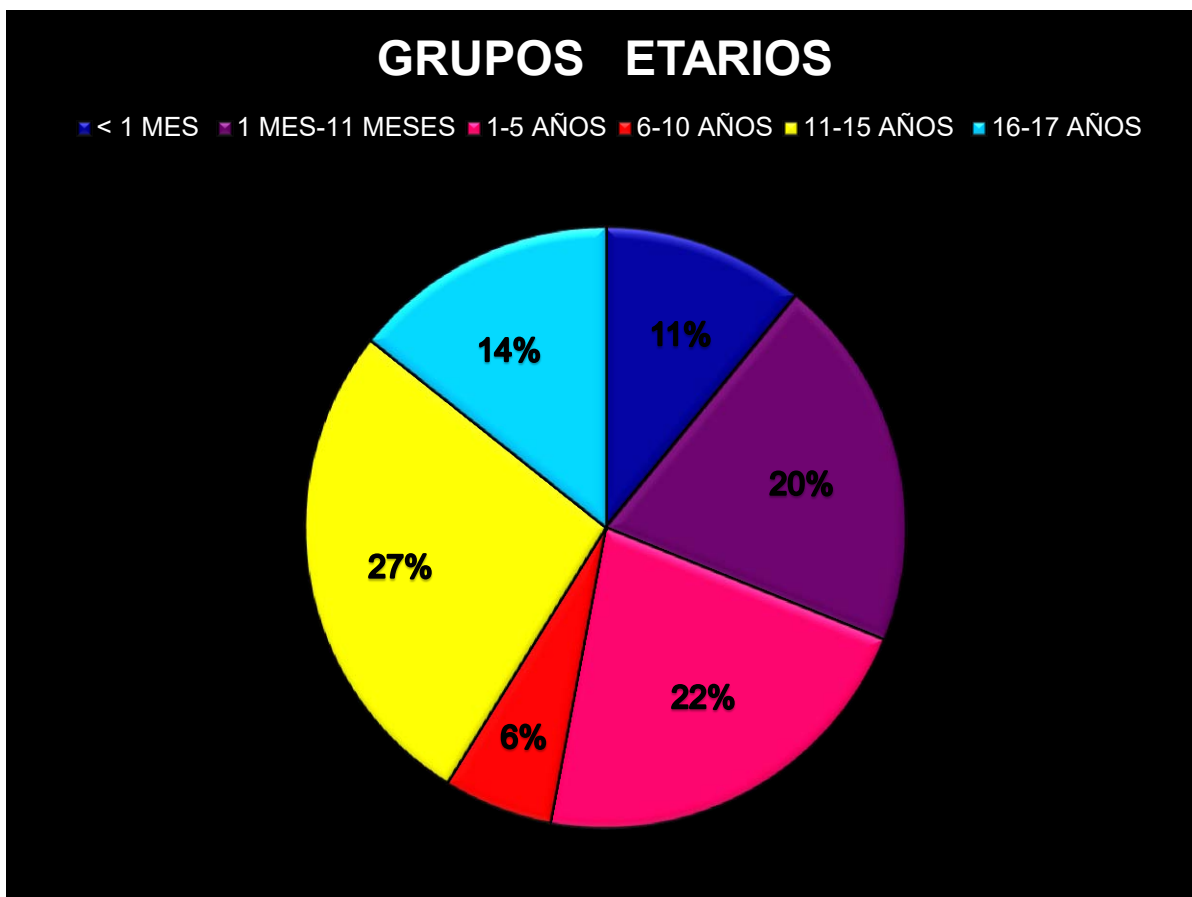
## GRÁFICAS



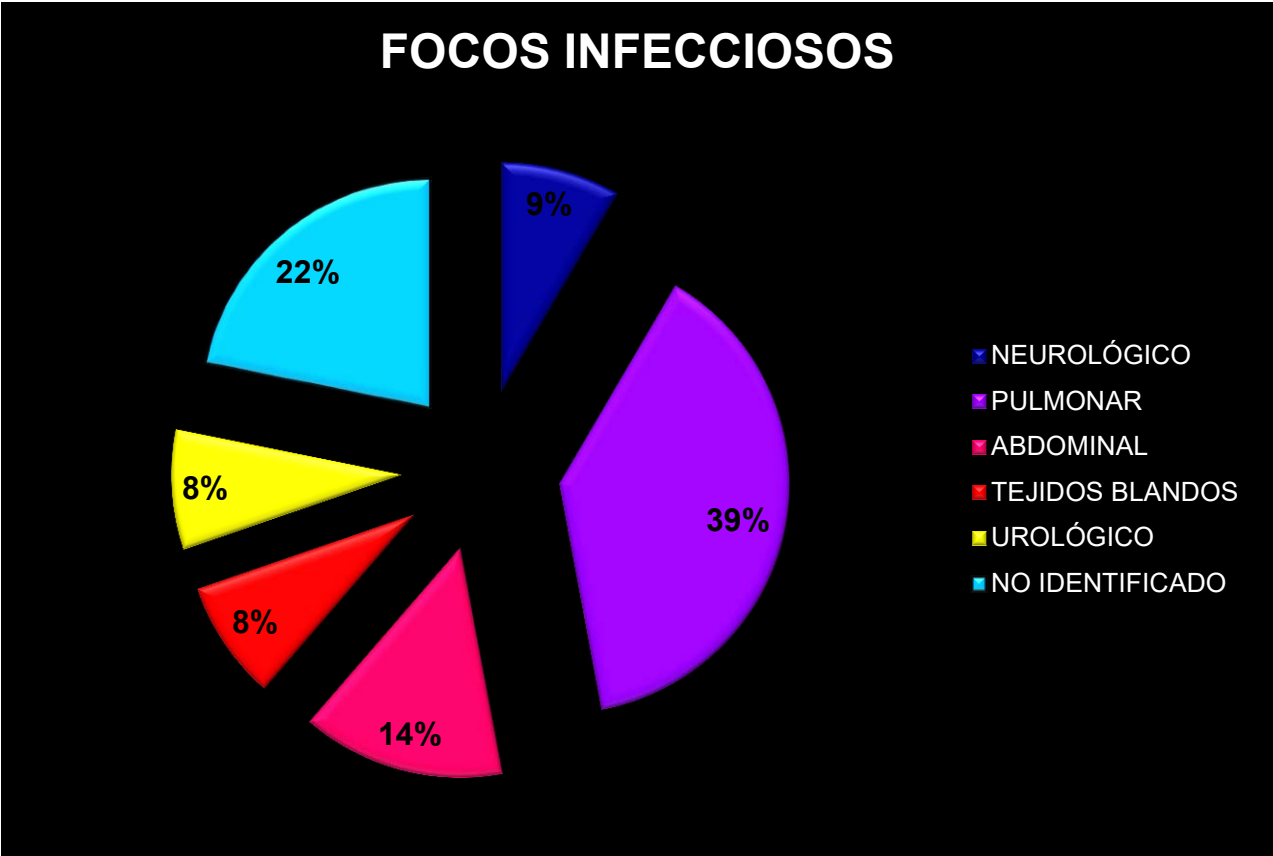
GRÁFICA 1. DISTRIBUCIÓN DE GÉNERO. En la siguiente gráfica se muestra la distribución por género, la cual se cuantificó en 119 pacientes, de los cuales 58 pacientes correspondieron al género femenino que atribuye el 48.7%, y 61 pacientes correspondieron al género masculino que atribuye el 51.3%.



GRÁFICA 2. MORTALIDAD. En esta gráfica se muestra la distribución de los pacientes con diagnóstico de sepsis, y de los cuales 97 correspondientes a 81.5% sobrevivieron y 22 correspondientes a 18.5% fallecieron secundario al proceso séptico.



GRÁFICA 3. GRUPOS ETARIOS. En esta gráfica se puede apreciar la distribución etaria de los 119 pacientes incluidos en el estudio, sobresaliendo el grupo de edad de entre 11 a 15 años correspondiente al 27% de la muestra, seguido de los pacientes con edad de 1 a 5 años con el 22%, que podrían corresponder a las edades más susceptibles de padecer sepsis; en tercer y cuarto lugar se sitúan los grupos de 1 mes a 11 meses y de 16 a 17 años con el 20% y 14% respectivamente; y finalmente, los grupos menos afectados correspondieron a los menores de 1 mes con el 11% y el de 6 a 10 años con el 6%.



GRÁFICA 4. FOCOS INFECCIOSOS. En esta gráfica se plasman los principales sitios anatómicos considerados como focos infecciosos, perfilándose como el principal foco infeccioso el pulmonar correspondiente al 39% de la muestra, sin embargo en el 22% no se logró identificar algún sitio desencadenante de sepsis. El segundo más frecuente fue a nivel abdominal con el 14%, y en tercer lugar el neurológico con el 9%; el 8% correspondió al foco urológico y de tejidos blandos.



GRÁFICA 5. PATÓGENOS AISLADOS. En la siguiente gráfica se demuestran los principales patógenos aislados en los pacientes incluidos en el estudio, considerando que se tomaron cultivos en más de un sitio por paciente, y en algunos casos, se realizó más de una determinación. El principal germen aislado fue *Escherichia coli* en 20 muestras, en segundo lugar *Acinetobacter baumannii complex* en 17 cultivos, y casi con la misma frecuencia, *Pseudomonas aeruginosa* en 16 muestras, en cuarto lugar *Enterococcus* en 11 muestras; posteriormente se sitúan gérmenes menos frecuentes y con aislamiento en menos de 10 muestras respectivamente, y de los cuales destacan *Staphylococcus aureus* en 9, *Klebsiella pneumoniae* en 7, y especies de *Candida* y *Streptococcus viridians* en 6 cultivos; el resto de gérmenes, correspondieron a *Stenotrophomonas maltophilia*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter juni* y *Proteus mirabilis*, que solo se obtuvieron en 2 o 3 cultivos independientes. Sin embargo es importante considerar que en la mayoría, correspondiente a 153 de las muestras no se reportó desarrollo de algún microorganismo.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### Prueba de muestras independientes (t student)

	Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias		
	F	Sig.	t	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
				Inferior	Superior
Procalcitonina	19.446	.000	-2.452	-39.85924	-4.23694
PCR	1.556	.216	-1.568	-159.17605	18.94023

Se realizó la prueba t de student para comparación de muestras independientes (Procalcitonina contra Proteína C reactiva) en los pacientes que fallecieron, por medio del programa SPSS versión 21, en la cual encontramos diferencia estadísticamente significativa con una p de .000 para los valores de procalcitonina, con un intervalo de confianza de -39.85 a -4.23. TABLA 1.

Esto nos indica que los valores elevados de procalcitonina se relacionan con mayor mortalidad, sin embargo por el tamaño de la muestra de los pacientes que fallecieron no se pudo determinar un punto de corte para establecer el valor predictivo positivo para la mortalidad en nuestro estudio. Sin embargo es importante resaltar que todos los pacientes con valores de Procalcitonina mayores a 200 la mortalidad fue del 100% en 24 hrs.

## DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

La Procalcitonina y la Proteína C Reactiva, son los reactantes de fase aguda que actualmente se utilizan con mayor frecuencia para determinar el diagnóstico de Sepsis.

Existen diversos estudios que han tratado de establecer el porcentaje de sensibilidad y especificidad de los reactantes, sin embargo existen diversos puntos de corte, se considera por arriba de 0.5 ng/dl en PCT y mayor a 5 a 10 mg/dl en PCR; la mayoría apoya a la Procalcitonina como el biomarcador más sensible y específico, como es el caso en nuestro estudio, en el cual se obtuvo una media de 13.23 en sobrevivientes vs 35.28 en fallecidos, en comparación con Proteína C Reactiva en la cual se determinó media de 116.99 en sobrevivientes vs 187.11 en fallecidos, indicando que además de ser más sensible, la Procalcitonina es más específica en la predicción de mortalidad. Dentro del estudio, se estableció además, que un valor de Procalcitonina >200 ng/dl en pacientes a su ingreso, fue determinante para predecir mortalidad, ya que todos los pacientes que presentaron esta cifra se reportó su defunción en menos de 24 horas.

Se hizo un enfoque en los reportes de aislamientos de esta muestra de estudio, en la que se determinó como principal microorganismo *Escherichia coli*, sin embargo es importante hacer hincapié que en base al orden de frecuencia prosiguieron agentes nosocomiales como *Acinetobacter baumannii* complex y *Pseudomonas aeruginosa*, que tal vez pueden no considerarse dentro de la primer línea antimicrobiana de manejo, pese a eso, como en lo relatado en otras fuentes, en la mayoría no se identificó un microorganismo.

Debemos reconocer la limitante en la determinación de Proteína C Reactiva, ya que en la institución donde se realizó el estudio, no se cuenta con la disponibilidad de determinación de este reactante las 24 hrs del día.

En conclusión podemos establecer a Procalcitonina como el mejor reactante de fase aguda, en comparación con Proteína C reactiva, que corresponde con lo establecido en la literatura, así como en la fisiopatología de ambos biomarcadores;

además tiene la propiedad de predecir la mortalidad de los pacientes con sepsis a su ingreso.



## CONCLUSIÓN

En la última década la sepsis y el choque séptico han sido objeto de intenso estudio, y la multiplicación de la evidencia científica nos ha permitido mejorar y profundizar en el conocimiento de esta patología, sin embargo aún existe limitación en su identificación, evolución e impacto en el pronóstico. El uso de biomarcadores ha facilitado y redirigido su enfoque, de tal manera que su monitorización permite establecer con claridad el espectro de la enfermedad y la pauta en la terapéutica.

A pesar de que se han estudiado diversas sustancias biológicas para demostrar su actividad como biomarcadores de sepsis, actualmente se ha propuesto a Procalcitonina y Proteína C reactiva como principales reactantes de fase aguda, que en un principio solo se consideraron diagnósticos, sin embargo se ha planteado su enfoque pronóstico; el principal atributo del éxito de los biomarcadores podría ser su alta sensibilidad, especificidad y principalmente la monitorización al pie de la cama, así como su accesibilidad financiera

En el presente trabajo, se realizó una comparación de los niveles de ambos reactantes, en pacientes con diagnóstico de sepsis con estancia en unidades críticas, y considerando su estado de gravedad, los lapsos en la toma de los niveles de los biomarcadores y el resultado de cultivos, se propuso a la Procalcitonina como mejor biomarcador que Proteína C Reactiva y otros marcadores tradicionales, en el diagnóstico y en la predicción de mortalidad, sin embargo carece de la precisión necesaria para ser utilizada sin juicio clínico, el cual debe conservar un papel fundamental en la toma de decisiones. Procalcitonina podría ser mejor empleada para descartar más que para decidir en el tema de sepsis, particularmente si se consideran mediciones repetidas, pero hay pruebas más sólidas de su uso como herramienta para mediar el curso de los antibióticos.

No existe un biomarcador que tenga 100% de sensibilidad y especificidad, sin embargo el uso de un biomarcador capaz de estratificar objetivamente a pacientes de mayor gravedad permitiría elegir a aquellos pacientes para terapias más agresivas o de mayor riesgo, excluyendo así a aquellos menos graves de ser expuestos a terapias innecesarias.

Al no disponer de un marcador pronóstico único, es importante disponer de herramientas clínicas para estimar la probabilidad de muerte intrahospitalaria en pacientes sépticos y así identificar los pacientes de alto riesgo y mejorar el uso apropiado de las intervenciones.

En cuanto al análisis estadístico, es importante resaltar que a pesar de ser una muestra pequeña la de los pacientes fallecidos, se encontró una p de .000 para los valores de procalcitonina, la cual es estadísticamente significativa como predictor de muerte, con adecuados intervalos de confianza, sin embargo es necesario continuar con nuestro estudio para tratar de determinar un valor de corte como predictor de mortalidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. FINFER SR, VINCENT JL. SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK. THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 369;9 (2013): 840:851.
2. BECZE Z, MOLNÁR Z, FAZAKAS J. CAN PROCALCITONIN LEVELS INDICATE THE NEED FOR ADJUNCTIVE THERAPIES IN SEPSIS? INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS 46 (2015): S13-S18.
3. GÓMEZ HG, RUGELES MT, JAIMES FA. CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS CLAVE EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS. INFECTIO (2015); 19 (1): 40-46.
4. SHU-LING F, MILLER NS, LEE J, REMICK DG. DIAGNOSIS SEPSIS – THE ROLE OF LABORATORY MEDICINE. CLÍNICA CHIMICA ACTA (2016): 203-210.
5. SUBERVIOLA B, CASTELLANOS A, GONZÁLEZ A, GARCÍA LA, FERNÁNDEZ B. VALOR PRONÓSTICO DEL ACLARAMIENTO DE PROCALCITONINA, PCR Y LEUCOCITOS EN EL SHOCK SÉPTICO. MED INTENSIVA (2012) 36(3): 177-184.
6. RÍOS JJ, MÁRQUEZ M, GARCÍA JM, ASPAS AM, RIVERA R, SÁEZ DE BENITO A, GIRÓN JA. SOLUBLE MEMBRANE RECEPTORS, INTERLEUKIN 6, PROCALCITONIN AND C REACTIVE PROTEIN AS PROGNOSTIC MARKERS IN PATIENTS WITH SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK. PLOS ONE (2017): 1-18.
7. MIGUEL V, CASANOVES EB, PALLÁS L, SANCHO S, MARTÍN LF, TORMO C, BAUTISTA D. PROGNOSTIC VALUE OF THE BIOMARKERS PROCALCITONIN, INTERLEUKIN-6 AND C-REACTIVE PROTEIN IN SEVERE SEPSIS. MED INTENSIVA (2012) 36 (8): 556-562.
8. JEONG S, PARK Y, CHO Y, SUK KIM H. DIAGNOSTIC UTILITIES OF PROCALCITONIN AND C-REACTIVE PROTEIN FOR THE PREDICTION OF BACTEREMIA DETERMINED BY BLOOD CULTURE. CLINICA CHIMICA ACTA 413 (2012): 1731 -1736.

9. PODDAR B, GURJAR M, SINGH S, AGGARWAL A, BARONIA A. REDUCTION IN PROCALCITONIN LEVEL AND OUTCOME IN CRITICALLY ILL CHILDREN WITH SEVERE SEPSIS/SEPTIC SHOCK – A PILOT STUDY. JOURNAL OF CRITICAL CARE 36 (2016): 230-233.
10. BUSTOS R, PADILLA O. VALOR PREDICTIVO DE LA PROCALCITONINA EN NIÑOS CON SOSPECHA DE SEPSIS. REV CHIL PEDIATR (2015); 86 (5): 331-336.
11. GIAMARELLOS-BOURBOULIS EJ, TSANGARIS I, MOUKTAROUDI M, PANTELIDOU I, ADAMIS G, ATMATZIDIS S, CHRISOFOU M, EVANGELOPOULOU V, FRANTZESKAKI F. PROCALCITONIN AS AN EARLY INDICATOR OF OUTCOME IN SEPSIS: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY. JOURNAL OF HOSPITAL INFECTION 77 (2011): 58-63.
12. LAUTZ AJ, DZIorny AC, DENSON AR, O'CONNOR KA, CHILUTTI MR, ROSS RK, GERBER JS, WEISS SL. VALUE OF PROCALCITONIN MEASUREMENT FOR EARLY EVIDENCE OF SEVERE BACTERIAL INFECTIONS IN THE PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT. THE JOURNAL OF PEDIATRICS (2016): 74-81.
13. REN H, LI Y, HAN C, HU H. SERUM PROCALCITONIN AS A DIAGNOSTIC BIOMARKER FOR SEPSIS IN BURNED PATIENTS: A META-ANALYSIS. BURNS 41 (2015): 502-509.
14. KUMAR K, AWASTHI S, TAKIA L, AGARWAL J, AGARWAL GG. PROCALCITONIN AND C-REACTIVE PROTEIN IN WHO DEFINED SEVERE AND VERY SEVERE COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA: A HOSPITAL BASED CROSS-SECTIONAL STUDY. CLINICAL EPIDEMIOLOGY AND GLOBAL HEALTH 3 (2015): S3-S9.
15. TIAN G, PAN S, MA G, LIAO W, QUAN-GUAN S, GU BC, QIN K. SERUM LEVELS OF PROCALCITONIN AS A BIOMARKER FOR DIFFERENTIATING BETWEEN SEPSIS AND SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME IN THE NEUROLOGICAL

- INTENSIVE CARE UNIT. JOURNAL OF CLINICAL NEUROSCIENCE 21 (2014): 1153-1158.
16. RHODES A, EVANS LE, ALHAZZANI W, LEVY MM, ANTONELLI M, FERRER R. SURVIVING SEPSIS CAMPAING: INTERNATIONAL GUIDELINES FON MANAGEMENT O SEPSIS AN SEPTIC SHOCK: 2016. INTENSIVE CARE MED (2017) 43: 304-377.
17. PRUCHA M, BELLINGAN GEOFF, ZAZULA R. SEPSIS BIOMARKERS. CLÍNICA CHIMICA ACTA 440 (2015): 97-103.
18. ISKANDER KN, OSUCHOWSKI MF, STEARNS-KUROSAWA DJ, KUROSAWA S, STEPIEN D, VALENTINE C, REMICK DG. SEPSIS: MULTIPLE ABNORMALITIES, HETEROGENEOUS RESPONSES, AND EVOLVING UNDERSTANDING. PHYSIOL REV 93 (2013): 1247-1288.