



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN MÉDICA

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"**

**PROCALCITONINA Y LACTATO COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES  
CON DIAGNÓSTICO DE SEPSIS INGRESADOS AL SERVICIO DE URGENCIAS DEL  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN

**MEDICINA DE URGENCIAS**

PRESENTA:

**DRA. JULIA ELENA OCHOA MUÑOZ**

TUTOR Y ASESOR DE TESIS:

DR. JOSÉ ANTONIO MÉRIDA GARCÍA

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 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.

---

**DRA. GABRIELA ELAINE GUTIÉRREZ UVALLE**

Especialista en Cirugía General y Maestría en Ciencias de la Salud

Jefe del servicio de Urgencias Médicas

Profesor Titular del Curso de Medicina de Urgencias

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

---

**DR. JOSÉ ANTONIO MÉRIDA GARCÍA**

Especialista en Medicina de Urgencias y Subespecialidad en Medicina Crítica

Profesor Adjunto al Curso de Medicina de Urgencias

Coordinador de investigación y director de tesis

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

---

## **DEDICATORIA:**

A Dios, por haberme permitido llegar hasta este punto y alcanzar un sueño que parecía difícil de lograr, por brindarme la salud necesaria para conseguir mis objetivos.

A mi tutor Dr. José Antonio Mérida, por sus conocimientos compartidos, por el tiempo y la paciencia, por hacer más fácil mi camino.

A mis padres, que sin su ayuda nada sería posible en éste momento, gracias a sus valores hoy en día soy una persona de bien, más que nada por su amor.

A mi amado esposo Xavier, gracias a su apoyo constante, sus consejos, su compañía, sin él no hubiera alcanzado éste objetivo, porque todos los días me brinda su amor incondicional y por su paciencia.

A mis hermanas, hermano, suegros y toda mi familia, aunque están lejos de mí, siempre han sabido demostrar su apoyo y amor.

A mis maestros, enfermeras y todo el personal del servicio de Urgencias del Hospital General de México, conocí personas serias, dedicadas y que demuestran un gran amor por su trabajo.

A mis compañeros R3, nunca imagine que más que una amistad ellos serían mi familia en México.

Por ultimo a todos mis pacientes, ya que gracias a ellos cada día aprendí a ser una mejor profesional, a todos ellos que lucharon hasta el final.

## INDICE

➤ MARCO TEORICO.....	5
➤ PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
➤ JUSTIFICACION.....	12
➤ OBJETIVOS.....	13
➤ HIPÓTESIS.....	13
➤ CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.....	14
➤ MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
➤ ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	16
➤ RESULTADOS.....	16
➤ DISCUSIÓN.....	21
➤ CONCLUSIÓN.....	22
➤ BIBLIOGRAFÍA.....	23

## MARCO TEORICO

La sepsis se refiere a la presencia de una infección con respuesta inflamatoria sistémica que se relaciona con activación exagerada y descontrolada del sistema inmunológico. Las guías actuales de definición de sepsis publicadas en el 2013 eliminaron las definiciones previas de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) y sepsis grave anunciadas desde el año 1992 y posteriormente establecidas en el 2001 en la Conferencia Internacional de Definiciones de Sepsis y la Campaña de Sobreviviendo a la Sepsis; para actualmente definirla como un foco infeccioso sospechado o confirmado, asociado a variables que pueden ser hemodinámicas, sistémicas, inflamatorias y de disfunción orgánica múltiple, lo que abarca un universo grande de pacientes que pueden cumplir con ésta definición **1, 2,3**.

Para la identificación de la disfunción orgánica, el grupo de trabajo de la nueva definición de sepsis recomienda emplear una variación de 2 o más puntos de la escala SOFA (Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment), considerando una puntuación basal de 0, a menos que se conozca que el paciente tuviera una disfunción orgánica previamente a la aparición de la infección. Una puntuación de SOFA  $\geq 2$  refleja un riesgo de mortalidad global de aproximadamente 10% en la población general, **TABLA 1**. Además se desarrolla una nueva escala de sospecha de sepsis denominada qSOFA (quick SOFA) que incluye exclusivamente criterios clínicos fáciles y a pie de cama del paciente. Los criterios son:

- Alteración del nivel de conciencia, definido como una puntuación de escala de Glasgow  $\leq 13$
- Tensión arterial sistólica  $< 100$  mmHg
- Frecuencia respiratoria  $\geq 22$  rpm

Cuando al menos 2 de los 3 criterios están presentes, presenta una validez predictiva similar al SOFA para la detección de aquellos pacientes con sospecha de infección y probabilidad de presentar evolución desfavorable, lo cual nos hace sospechar en un proceso séptico en el 73% de los pacientes evaluados. El término sepsis grave quedó en el pasado, al considerar al proceso séptico por sí mismo como una entidad grave, por lo que se toman en cuenta los marcadores de falla multiorgánica.

Por último, el grupo de trabajo define shock séptico como aquella situación en el que las anormalidades de la circulación, celulares y del metabolismo, son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad. Se identifica clínicamente por la necesidad de vasopresores para mantener una presión arterial media  $\geq 65$  mmHg y por presentar un lactato sérico  $\geq 2$  mmol/L (18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia. Esta situación refleja una tasa de mortalidad superior al 40%.

Los pacientes con sepsis fallecen como resultado de falla orgánica, debido a la respuesta inmune exagerada, en el año 2009 los Centros de Control y Prevención de Enfermedades, enlistaron a la sepsis como la décimo primera causa de muerte en Estados Unidos **4**.

La incidencia de sepsis en EEUU sigue en aumento, en una revisión publicada por Greg S. Martin y colaboradores, en el periodo de 1979 al 2000 se observó un incremento anual en la incidencia ajustada de 8.7%, lo que se traduce en que hubo un incremento de 87.2 casos por 100 000 en 1979, a 240 casos por 100 000 en el año 2000, además se reportó que la sepsis es más común

entre los hombres que entre las mujeres con riesgo relativo anual de 1.28 (95% intervalo de confianza, 1.24 a 1.32) 5.

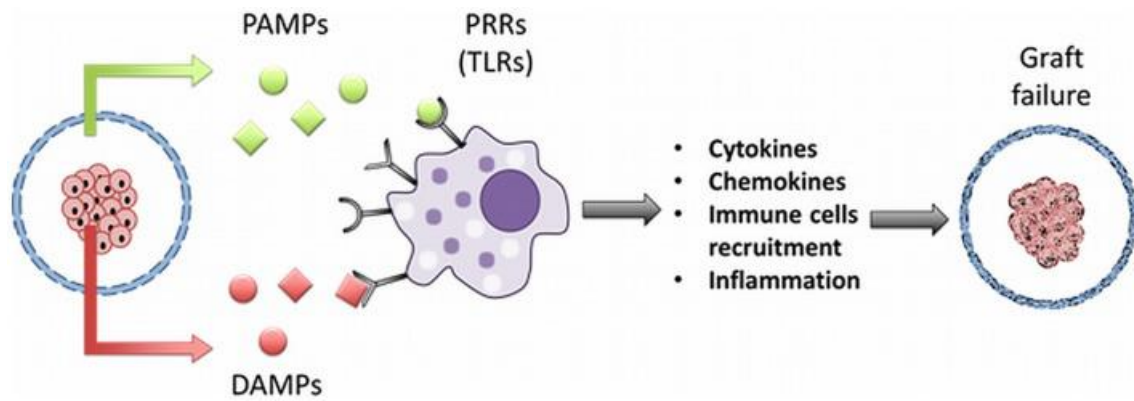
**Escala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)**

	0	1	2	3	4
<b>Respiración<sup>a</sup></b> PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (mm Hg) o SaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
<b>Coagulación</b> Plaquetas 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	<150	<100	<50	<20
<b>Hígado</b> Bilirubina (mg/dL)	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	>12,0
<b>Cardiovascular<sup>b</sup></b> Tensión arterial	PAM ≥70 mmHg	PAM <70mm Hg	Dopamina a <5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5,1-15 o Epinefrina a ≤ 0,1 o Norepinefrina a ≤ 0,1	Dopamina a dosis de >15 o Epinefrina > 0,1 o Norepinefrina a > 0,1
<b>Sistema Nervioso Central</b> Escala de Glasgow	15	13–14	10–12	6–9	<6
<b>Renal</b> Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9 <500	>5,0 <200

PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; FIO<sub>2</sub>: fracción de oxígeno inspirado; SaO<sub>2</sub>, Saturación arterial de oxígeno periférico; PAM, presión arterial media; <sup>a</sup>PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> es relación utilizada preferentemente, pero si no esta disponible usaremos la SaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>; <sup>b</sup>Medicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina como ug/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.

Es importante mencionar que los criterios de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), no se han desechado y continúan vigentes para la consideración de respuesta sistémica ante una infección. Durante ésta respuesta inflamatoria existen diversos mecanismos que ocurren durante la infección; se forma un complejo al activar los receptores tipo TOLL, los cuales regulan la respuesta inmunitaria como primera línea de defensa. Durante la señalización del sistema inmunitario y la respuesta del mismo se crea un conflicto entre la respuesta para proporcionar defensas y el daño que provoca una respuesta tan exagerada.

La señalización inmunológica inicia la activar el receptor tipo TOLL, los cuales pertenecen a una familia de receptores que identifican patrones de proteínas asociadas a patógenos, de manera similar los NOD-LRR (receptor de repetición de leucina); RIG-I (receptor inducible con ácido retinoico de tipo helicasas); todas éstas familias de receptores inician la activación celular inmunitaria. Las bacterias tanto Gram positivas como Gram negativas, y los hongos tienen moléculas que se denominan PAMPs (patrones de reconocimiento asociado a patógenos), que estimulan a las familias previamente descritas. Durante ésta activación celular se lleva a cabo la producción de moléculas secundarias a dicho proceso denominadas DAMPs (patrones moleculares asociados a daño). Ambas moléculas activan vías transmembrana, que producen como vía final citocinas, quimiocinas y factores reactantes de fase aguda.



De las primeras respuestas que realiza el huésped posterior a la activación de los receptores de la familia TOLL se encuentra la activación prematura de neutrófilos, así como la liberación precoz de citocinas proinflamatorias. La interacción de estas células inflamatorias con el endotelio es determinante para la progresión de la cadena inflamatoria, por medio de moléculas como selectinas e integrinas se lleva a cabo la diapédesis, trascendental para la respuesta inmune.

De acuerdo a la literatura mundial, la identificación precoz de un paciente séptico es fundamental para una evolución favorable, las últimas publicaciones de sepsis recomiendan la identificación rápida de éstos pacientes para brindar tratamiento oportuno, de igual manera la utilización de diversos biomarcadores se vuelve cada vez más necesario, ya que en el servicio de urgencias al ser el primer contacto con el paciente, es necesario una herramienta que nos oriente a predecir complicaciones hemodinámicas como estado de choque, del paciente ya identificado con sepsis.

Desde el advenimiento de la medicina basada en la evidencia se ha buscado de manera iterativa el uso de biomarcadores pronósticos y de mortalidad en todo tipo de enfermedades, y por supuesto que en sepsis se han realizado investigaciones de gran importancia para dicho objetivo, sin embargo, no se ha logrado hasta la fecha demostrar una relación directa en la medición de este parámetro. Múltiples han sido los ensayos clínicos, aunque aún estamos lejos de lograrlo.

Los institutos nacionales de salud definen a un biomarcador como un indicador que debería medir y evaluar un proceso biológico normal o la respuesta farmacológica a una intervención terapéutica. Además se pueden utilizar como una herramienta diagnóstica de una enfermedad o una condición anormal, así como para la estratificación y pronóstico de una enfermedad.

Uno de los ensayos más utilizados en el diagnóstico de sepsis es contar con hemocultivo positivo, sin embargo esta herramienta de diagnóstico tiene sus limitaciones debido a la demora para los resultados, además de que no todos los hemocultivos resultan positivos en la mayoría de los casos. Adicionalmente al conteo de glóbulos blancos y hemocultivos, la determinación de lactato se utiliza cada día más, en todos los pacientes con sospecha de sepsis, y se recurre a éste, para tratamiento temprano agresivo, así como para supervisar el impacto a la terapia, de hecho su uso ha incrementado dramáticamente desde 2003 6.

## LACTATO

Compuesto químico que desempeña importantes roles en varios procesos bioquímicos, como la fermentación láctica, conocido también como marcador centinela de hipoperfusión tisular; es producido en la mayoría de tejidos del cuerpo, pero primordialmente en el músculo esquelético,



cerebro, intestino y glóbulos rojos. Durante estrés, el lactato además es producido por los pulmones, células blancas y órganos espláncnicos **7**. Los niveles de lactato en el plasma y su tendencia a lo largo del tiempo son indicadores fiables de gravedad de la enfermedad y mortalidad siendo incluido en los resultados de un modelo de riesgo para pacientes adultos con choque séptico **8**. Shapiro y colaboradores mostró que un incremento en los niveles de lactato, están asociados con incremento proporcional en la tasa de mortalidad **9**.

Se ha estimado que la producción diaria de lactato en un humano en reposo es de aproximadamente 2.0 mmol/kg/día (1500 mmol/día), siendo su nivel normal <2mmol/L, intermedio de 2-4 mmol/L y altos >4 mmol/L. El lactato puede ser liberado en el torrente sanguíneo por muchas células, pero el balance exacto (producción menos la utilización) es desconocido. Los niveles elevados de lactato pueden ser resultado de incremento en la producción, disminución del aclaramiento, o ambos.

El lactato se forma a partir del piruvato en el citosol, como parte de la glicólisis. Su concentración esta en equilibrio con el piruvato y es mantenido por la lactato deshidrogenasa (LDH), enzima que favorece la producción de lactato y normalmente mantiene una relación constante de lactato a piruvato del 10:1. Así cualquier condición que incremente la generación de piruvato, va a incrementar la de lactato. Es metabolizado por el hígado y el riñón ya sea por oxidación directa o como fuente de glucosa. El lactato es cuantitativamente el precursor gluconeogénico más importante en humanos y por lo tanto una fuente clave de glucosa mediante la vía del ciclo de Cori **10**.

El síndrome clínico de acidosis láctica se popularizó por Huckabee y Weil hace más de cinco décadas **11**. Estos autores propusieron que los niveles elevados de lactato sanguíneo durante estudios clínicos y experimentales de shock, sirvieron como medida del grado de déficit de oxígeno y de gravedad de la lesión. Se observó ampliamente que en los enfermos críticos cuando el suministro de oxígeno falló en alcanzar las demandas, se produjo hipoxia tisular global y acidosis láctica. Además se describió a la acidosis láctica tipo A, que ocurre debido a una inadecuada entrega de oxígeno con la presencia de glucólisis anaeróbica, y la acidosis láctica tipo B, que se produce en ausencia de glucólisis anaeróbica y es secundaria a una depuración alterada, malignidad o drogas (Tabla 2) **12**. Las guías de la Campaña de Sobreviviendo a la Sepsis, enfatizan el uso de los niveles de lactato para diagnosticar a los pacientes con hipoperfusión inducida por sepsis.

**Tabla 2. CAUSAS DE ACIDOSIS LACTICA**

<b>ACIDOSIS LACTICA TIPO A (debido a hipoxia tisular e hipoperfusión)</b>	<b>ACIDOSIS LACTICA TIPO B (no debido a hipoxia tisular e hipoperfusión)</b>
Shock séptico	Enfermedad hepática
Shock cardiogénico	Malignidad
Shock hipovolémico	Medicamentos (metformina, epinefrina)
Shock obstructivo	Nutrición parenteral total
Isquemia regional (mesentérica)	Deficiencia de tiamina
Convulsiones	Trauma, ejercicio exhaustivo
	Cetoacidosis diabética

La concentración de lactato en sangre incrementa cuando la tasa de producción de lactato excede la tasa de utilización. La fuente fisiológica de la generación de lactato durante la sepsis es actualmente un asunto de debate e investigación. Datos recientes sugieren que otras potenciales causas no hipóxicas podrían contribuir a la hiperlactatemia asociada a sepsis. Los estudios en humanos a menudo han fallado en demostrar una relación entre hiperlactatemia y cualquier indicador de hipoxia tisular u otros índices de oxigenación celular deteriorada. Entonces, ¿de dónde proviene el lactato en la sepsis?, sólo existe información limitada sobre su fuente, esto se debe a que la obtención de dicha información requeriría de la canulación invasiva de venas principales (renal, hepática, portal, femoral, yugular, pulmonar) para medir los flujos de lactato a través de los órganos vitales y determinar si un órgano en particular agrega o elimina el lactato durante la sepsis. Sin embargo, investigadores utilizando modelos experimentales, encontraron que el pulmón es la principal fuente de lactato. También informaron que el lactato es absorbido tanto por el intestino como el riñón durante la sepsis, hasta un grado que está estrechamente relacionado con el VO<sub>2</sub> orgánico, un hallazgo consistente con la teoría metabólica de que el lactato es un sustrato de oxidación obligatorio durante el estrés **9**. Además, el incremento de lactato en la sepsis está ligado a la glicólisis celular en presencia de oxidación mitocondrial baja, la respuesta adrenérgica al estrés, la inflamación y el tejido lesionado, son los principales activadores de la glicólisis.

### **PROCALCITONINA**

Es una prohormona peptídica de la calcitonina que en condiciones normales es secretada por las células C de la glándula tiroides en respuesta a la hipercalcemia o como resultado del carcinoma medular de tiroides. La procalcitonina es parte del complejo de respuesta inflamatoria sistémica del sistema inmune innato **13**. Se describió por primera vez para el diagnóstico de sepsis en 1993, desde entonces se ha investigado ampliamente como potencial biomarcador para tratamiento de infección por sepsis. En condiciones inflamatorias sistémicas, y en particular en infecciones bacterianas, la secreción de procalcitonina es estimulada por varias citoquinas como IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa. En infecciones virales la producción es menor, probablemente por la producción de interferón gamma. Los niveles de procalcitonina sérica son detectados en plasma tan pronto como 3-4 horas después de la invasión con un pico a las 6-24 horas, mucho más temprano que el aumento de los valores de proteína C reactiva o velocidad de sedimentación globular **14**. En individuos sanos la concentración sérica de procalcitonina es menor a 0.1 ng/mL. En respuesta a una infección bacteriana, los (DAMPs) y las células que estimulan los (PAMPs), resultan en un incremento significativo en la concentración sérica.

Además se presentan diferentes situaciones en las cuales la procalcitonina se induce, sin evidencia de infección bacteriana. Esto puede ocurrir por ejemplo en los primeros días tras un trauma grave (trauma por accidente, cirugía, quemaduras), durante shock circulatorio persistente, en disfunción orgánica múltiple, pancreatitis grave, enfermedad renal o hepática grave, en recién nacidos se puede detectar niveles elevados en los primeros días después del nacimiento. Muchos factores pueden ser las razones posibles para la inducción no bacteriana de incremento de procalcitonina; algunas de las causas posibles son el daño tisular, concentraciones altas de citocinas proinflamatorias en el plasma o endotoxemia como consecuencia de hipoperfusión intestinal o translocación bacteriana en el curso de trastornos de la función de la barrera del intestino, además en raros casos se presenta por formación paraneoplásica. La causa de los niveles elevados de procalcitonina en la disfunción multiorgánica no está clara, al igual que en el shock cardiogénico. Se puede asumir que una translocación

bacteriana y alteraciones de la barrera intestinal, con endotoxemia ulterior y una respuesta inflamatoria sistémica, juegan un papel importante.

Si los niveles altos de procalcitonina ocurren sin una causa bacteriana, por lo general, el problema consiste en una alteración grave de la homeostasis del organismo o trauma grave, el riesgo de que el sistema inmune esté afectado y exista un riesgo elevado de infección normalmente es alto.

El aclaramiento de la procalcitonina ha sido estudiado como potencial biomarcador pronóstico en pacientes con sepsis. En éste sentido, estudios han reportado una mejoría significativa en el aclaramiento de procalcitonina en los sobrevivientes comparado con los no sobrevivientes en sepsis y shock séptico **15**.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis es una de las principales causas de muerte en las unidades de atención de medicina del enfermo crítico, siendo así muy frecuente en las salas de urgencias.

A pesar de los avances en la comprensión de la fisiopatología y el tratamiento de la sepsis, el choque séptico sigue siendo un problema masivo de salud a nivel mundial y su mortalidad comprende entre 25-50% entre los pacientes gravemente enfermos **16**. Esta mortalidad se ha visto directamente afectada por el tiempo de acción para emprender las medidas terapéuticas; Ante ello, actualmente en la literatura se hace énfasis en el inicio temprano del tratamiento y en el reconocimiento aún más temprano de las complicaciones **17**. Por lo anterior, vemos la necesidad de contar con marcadores de predicción de complicaciones hemodinámicas en el área de urgencias, para poder valorar de manera más precoz y eficaz a un paciente séptico y consecuentemente brindar e iniciar tratamiento temprano, para poder incidir en la disminución de la mortalidad.

Estudiaremos los biomarcadores que tenemos disponibles en nuestro medio en el servicio de urgencias, para determinar su utilidad en el manejo de pacientes críticamente enfermos por sepsis. La determinación de lactato y procalcitonina séricos, forma parte de un grupo amplio de biomarcadores en pacientes sépticos, los cuales tienen la ventaja de ser baratos, de fácil y rápido acceso en la mayoría de los niveles de atención médica, por lo que será utilizado en éste estudio, para determinar su utilidad como predictores de complicación en pacientes con sepsis.

## JUSTIFICACIÓN

Se estima que en el mundo, alrededor de 20 a 30 millones de pacientes son afectados cada año por sepsis, y se dice que por cada hora que pasa mueren 50 pacientes alrededor del mundo. En los países desarrollados aumentó la tasa anual de sepsis de 8% a 13%, en relación a la década pasada, generando más muertes que las causadas por cáncer de mama e intestino. Existen diversas causas para éste incremento, como el envejecimiento de la población, la realización de intervenciones de alto riesgo en todos los grupos etáreos, la resistencia a antibióticos de amplio espectro e infecciones más agresivas, entre otros. En los países subdesarrollados se suma además la pobreza, la falta de acceso a vacunas y atención médica oportuna, así como los tiempos de tratamiento, todo ello contribuyente a mayor mortalidad. Ya se ha demostrado que los pacientes que ingresan a los hospitales por sepsis tienen estancias prolongadas en los servicios de urgencias y de terapia intensiva y mayor mortalidad, que los que ingresan por otros motivos.

Gran parte de los casos de mortalidad por sepsis se deben a diagnóstico tardío; ya sea por falta de reconocimiento del área médica o por falta de recursos, y por tratamiento no oportuno. Los cuadros sépticos y sus complicaciones, conllevan consecuencias graves tanto para el paciente como para la institución misma al aumentar los costos intrahospitalarios totales, es por eso que encontrar una estrategia de abordaje en los pacientes sépticos, la cual se realice desde la llegada al servicio de urgencias toma vital importancia.

El presente estudio propone la toma de biomarcadores, los cuales serán de ayuda para identificar a pacientes con alto riesgo de dicho diagnóstico y de complicaciones; dichos biomarcadores no pondrán en riesgo al paciente, son de fácil realización además que los pacientes inicialmente serán tratados de la misma manera sin ocupar más recursos que generen mayor costo hospitalario. Con esto se intentará disminuir la mortalidad que causa la sepsis si no se llegara a diagnóstico temprano y posterior tratamiento.

## **OBJETIVO GENERAL**

- ❖ Establecer la relación de mortalidad y el aumento de los biomarcadores lactato y procalcitonina en los pacientes sépticos ingresados al área de urgencias del Hospital General de México.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- ❖ Determinar el punto de corte en el cual el Lactato y la Procalcitonina predicen mayor mortalidad en los pacientes con diagnóstico de sepsis.
- ❖ Consignar la frecuencia de los procesos infecciosos más comunes en nuestro universo de estudio.

## **HIPÓTESIS**

- H1. El lactato  $>2$  mmol/L y la procalcitonina  $>0.1$  ng/mL son predictores directos de mortalidad en pacientes sépticos.
- H2. Niveles más elevados de dichos biomarcadores predecirán mayor mortalidad.
- H0. El lactato  $>2$  mmol y la procalcitonina  $>0.1$  ng/mL no son predictores directos de mortalidad en pacientes sépticos.

## **CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO**

Estudio realizado en el servicio de Urgencias del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", en el período de Diciembre de 2016 a Marzo de 2017, de tipo observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

## **REALIZACIÓN DEL ESTUDIO**

1. Se ingresaron pacientes al área de urgencias con diagnóstico de sepsis de cualquier etiología, definida como aquellos pacientes que tuvieron un quick sofa > 2pts, y se corroboró dicho diagnóstico de acuerdo a lo establecido por guías internacionales y con apoyo de estudios de laboratorio y gabinete.
2. Se realizó consentimiento informado para la aceptación al ingreso al servicio de urgencias.
3. Se realizó la toma de laboratorios pertinentes (procalcitonina y lactato) de acuerdo al criterio del clínico.
4. La reanimación y la atención de los pacientes no se vio influenciada en ningún momento y se basó de acuerdo a las guías internacionales y a juicio del clínico responsable del paciente.
5. Se indagaron los diagnósticos de los pacientes ingresados al servicio de urgencias en el periodo de diciembre de 2016 a marzo de 2017, con los filtros de "choque séptico", "sepsis", "infección".
6. Se realizó la base de datos en tabla de Excel para la interpretación y medición de los mismos, siempre salvaguardando la confidencialidad de los datos.

## **POBLACIÓN ESTUDIADA**

### **Criterios de inclusión:**

Mayores de 18 años que ingresaron al servicio de urgencias del Hospital General de México.

Pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico de cualquier etiología.

### **Criterios de exclusión:**

Pacientes que ingresaron al área de urgencias con cualquier diagnóstico diferente a los medidos.

Menores de 18 años quienes por alguna razón ingresaron al servicio de urgencias.

**Criterios de eliminación:**

Pacientes quienes a la revisión del expediente no cumplieron con la definición operacional de sepsis y choque séptico.

**TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Todos los pacientes con diagnóstico de sepsis (N=48), hospitalizados en el período establecido en el servicio de Urgencias del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

**MATERIAL Y MÉTODOS:**

**Recursos materiales:**

Se utilizaron mediciones de laboratorio los cuales son procedimiento rutinario en el ingreso del paciente séptico y con los cuales el hospital cuenta (Procalcitonina y lactato).

Se realizaron mediciones de laboratorio (de acuerdo al criterio del clínico a cargo) y los cuales son procedimientos rutinarios en el abordaje del paciente séptico.

**Recursos humanos:**

Médicos residentes y adscritos al servicio de urgencias del Hospital General de México.

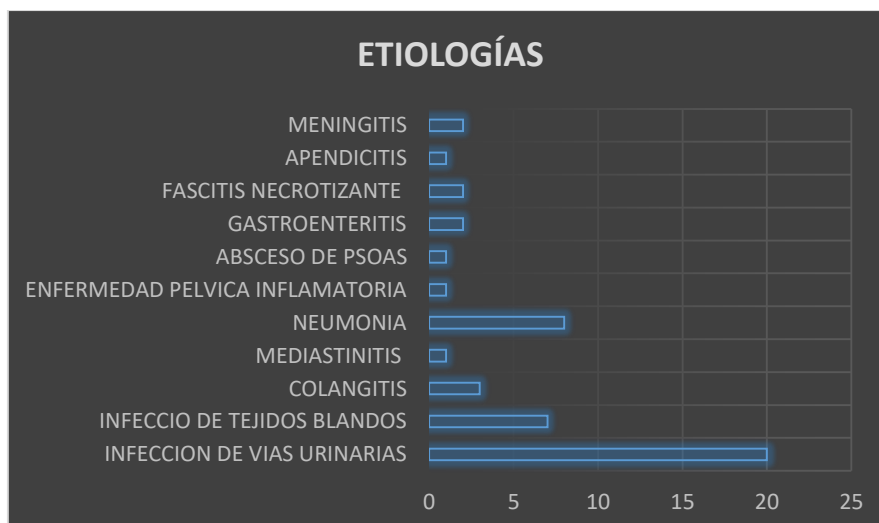
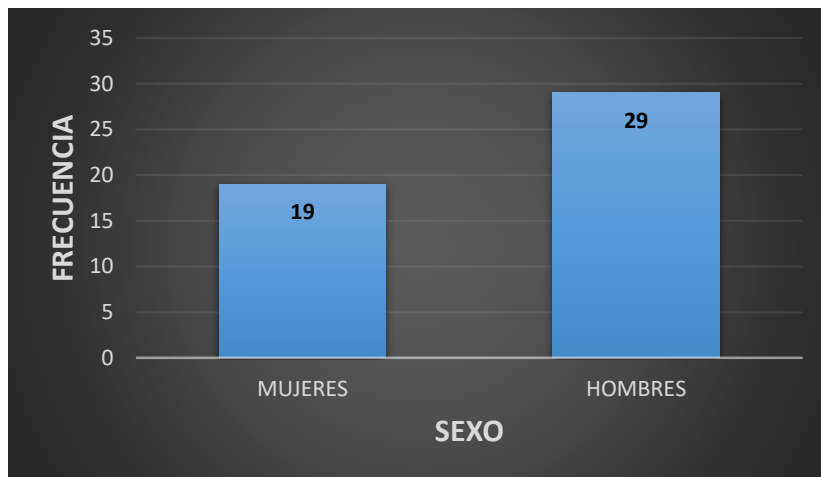


## ANÁLISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO

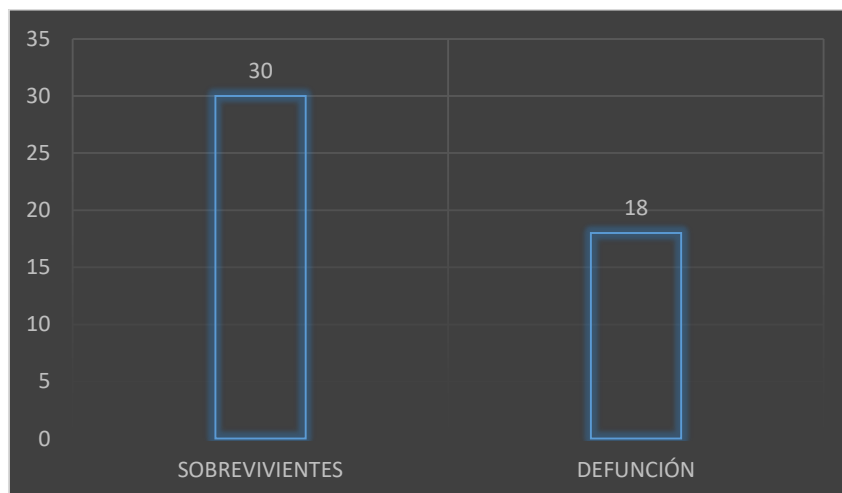
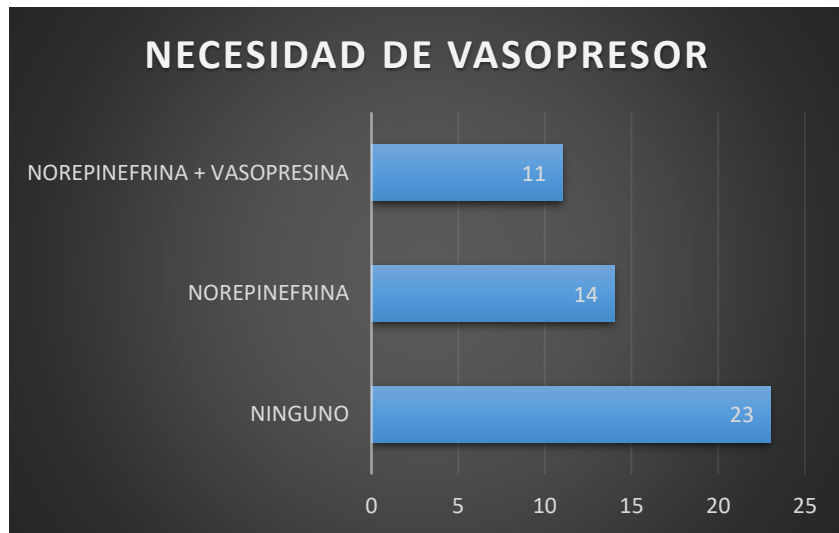
Para la descripción de nuestras variables medidas se utilizaron gráficos en barras horizontales y verticales, las cuales se describen a continuación.

## RESULTADOS

Se analizaron 48 pacientes con indicación de ingreso al área de Urgencias durante el período de diciembre de 2016 a Marzo de 2017, con promedio de edad de 55 años, predominando el género masculino (60%), con diagnóstico presuntivo de sepsis de diversas etiologías; siendo la más frecuente la infección de vías urinarias con un porcentaje de 41.6%, seguida por neumonía adquirida en la comunidad con un porcentaje de 16.6% y en tercer lugar infección de tejidos blandos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con un porcentaje de 14.5%, como se observa en las siguientes gráficas.



A todos los pacientes se estableció a su ingreso signos vitales, determinando quienes se encontraban en estado de choque, posteriormente se observó quienes necesitaron tratamiento vasopresor por persistir en estado de choque sin responder a tratamiento inicial con soluciones cristaloides, de los cuales el 47,9% no ameritó vasopresor, el 29,1% necesitó al menos de un vasopresor y el 22,9% dos tipos de vasopresor respectivamente. Además de los 48 pacientes el 37.5% falleció y el 62.5% egresó a su domicilio representados como sobrevivientes, así lo demuestran las gráficas a continuación.



## ANÁLISIS ESTADÍSTICO INFERENCIAL

Se realizó el análisis con estadística descriptiva, utilizando el programa SPSS Windows 2015, para realización de tabla de contingencia 2x2 para el establecimiento de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, así como también para la obtención de la relación entre la sensibilidad y especificidad a través de una curva ROC, y así poder establecer la utilidad de nuestros marcadores. Las cuales se describen a continuación.

	Enfermo	Sano	$S = VP / (VP + FN)$ $E = VN / (VN + FP)$ $VPP = VP / (VP + FP)$ $VPN = VN / (VN + FN)$ $CPP = S / (1 - E)$ $CPN = (1 - S) / E$ $IE = (VP + VN) / (VP + VN + FP + FN)$ $IY = S + E - 1$
Positivo	VP	FP	
Negativo	FN	VN	

S = sensibilidad; E = especificidad; VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo; CPP = cociente de probabilidad positivo; CPN = cociente de probabilidad negativo; IE = índice de exactitud; IY = índice de Youden.

<b>PROCALCITONINA</b>	VP	FP
	<b>18</b>	<b>21</b>
	FN	VN
	<b>1</b>	<b>8</b>

**Sensibilidad = 0,94**

**Especificidad = 0,10**

**Valor Predictivo Positivo = 0,40**

**Valor Predictivo Negativo = 0,75**

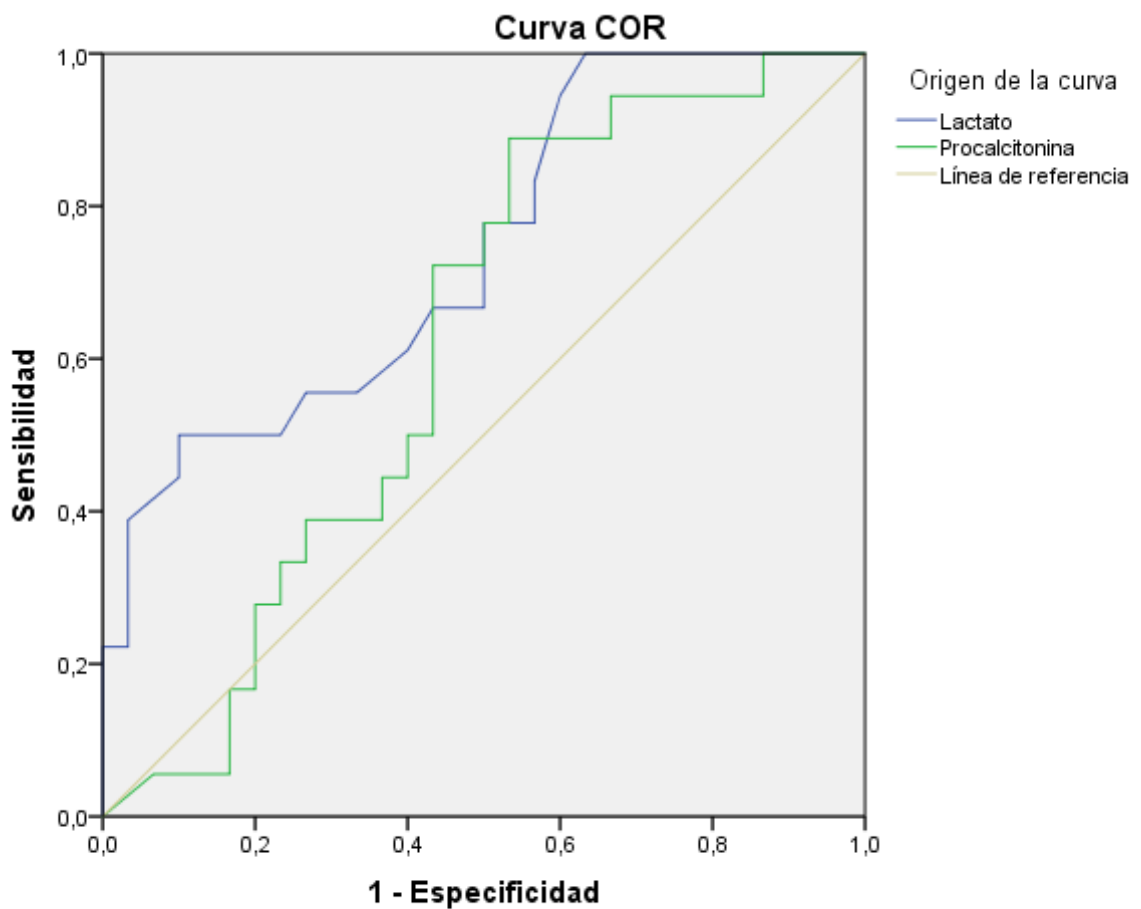
<b>LACTATO</b>	VP <b>18</b>	FP <b>26</b>
	FN <b>1</b>	VN <b>3</b>

**Sensibilidad = 0,94**

**Especificidad = 0,27**

**Valor Predictivo Positivo = 0,46**

**Valor Predictivo Negativo = 0,88**



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

**Área bajo la curva**

Variables de resultado de prueba	Área	Error estándar <sup>a</sup>	Significación asintótica <sup>b</sup>	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
				Lactato	,742
Procalcitonina	,619	,081	,173	,460	,777

Las variables de resultado de prueba: Lactato, Procalcitonina tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

El análisis de la relación entre la sensibilidad y la especificidad (curva ROC) se establece como un test regular para la identificación de mortalidad en los dos marcadores, estableciéndose un valor de 0.742 para el lactato y de 0,619 para la procalcitonina respectivamente.

## DISCUSIÓN

La procalcitonina y lactato se han investigado ampliamente para diagnóstico de enfermedades infecciosas, encontrando en varias publicaciones su alto valor para reflejar la gravedad de las infecciones causadas por sepsis. Concentraciones elevadas de procalcitonina están fuertemente asociadas con todas las causas de mortalidad en pacientes sépticos. En un estudio de Garnacho-Montero y colaboradores se determinó además de procalcitonina, proteína C reactiva (PCR), eosinopenia y ADN libre circulante en pacientes críticamente enfermos admitidos con sospecha de sepsis, encontrado que los niveles de PCR y procalcitonina estaban significativamente elevados en pacientes con sepsis en comparación con los pacientes que presentaban datos de SIRS de causa no séptica en los días 1 y 2 de estancia hospitalaria; los niveles de procalcitonina disminuyeron del primer al segundo día en los sobrevivientes con sepsis, sin cambios significativos en los otros biomarcadores; concluyendo que la procalcitonina es el mejor biomarcador especialmente para identificación de infección en pacientes con SIRS al ingreso a terapia crítica **18**.

En una revisión sistemática que comparó la procalcitonina con proteína C reactiva como marcadores de infección bacteriana, los autores reportaron que los niveles de procalcitonina fueron más sensibles, 0.88 (95% intervalo de confianza [CI], 0.80-0.93) vs 0.75 (95% CI, 0.62-0.84), y más específicos, 0.81 (95% CI, 0.67-0.90) vs 0.67 (95% CI, 0.56-0.77), que los de PCR para la diferenciación de una infección bacteriana de una causa no infecciosa o inflamación **19**. Adicionalmente pacientes con alto riesgo de defunción presentaron niveles persistentemente elevados de procalcitonina como muestra el estudio de Ulla, Pizzolato y colaboradores en el cual se evaluó los niveles de sCD14 o presepsina, que es el fragmento libre de una glicoproteína expresada en monocitos y macrófagos además de niveles de procalcitonina. La precisión diagnóstica para procalcitonina fue elevada, los valores de área bajo de curva fueron 0.875 para procalcitonina y 0.701 para presepsina **20**.

Nguyen y colaboradores reportaron que el aclaramiento del lactato, definido como el porcentaje de disminución del lactato desde su presentación en el departamento de emergencia hasta 6 horas más tarde, fue un predictor independiente de mortalidad. Ellos concluyeron que el aclaramiento del lactato en la estancia temprana en el hospital, podría indicar una resolución de la hipoxia tisular global y esto está relacionado con disminución de las tasas de mortalidad **21**. Las guías de la campaña de sobrevivir a la sepsis recomiendan normalizar el lactato en pacientes con niveles elevados del mismo, como marcador de hipoperfusión tisular con grado de recomendación 2C.

En nuestro estudio se pretendió demostrar la importancia de realizar la toma de biomarcadores lactato y procalcitonina a todo paciente que ingrese al servicio de urgencias con diagnóstico de sepsis, para así correlacionar los mismos con mortalidad, sin embargo al ser una muestra pequeña de pacientes, el análisis de predicción de mortalidad se vio limitado.

## CONCLUSIÓN

Una evaluación precisa de los pacientes en riesgo de sepsis es desafiante para los clínicos que se enfrentan día a día en los servicios médicos críticos como lo es el área de urgencias y terapia intensiva.

El objetivo principal del presente estudio fue tratar de establecer la relación de mortalidad y aumento de los biomarcadores lactato y procalcitonina en los pacientes sépticos ingresados al área de urgencias del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, el mismo que muestra un análisis de una población previamente diagnosticada con sepsis de diversas fuentes.

Éstos marcadores han sido ampliamente estudiados por separado, en diversas entidades que presentan datos de respuesta inflamatoria sistémica, pero muy pocos estudios validan los dos marcadores en conjunto como predictores de sepsis.

De acuerdo a la evidencia se considera a la procalcitonina como el mejor marcador de sospecha de infección como causa de sepsis, además de predictor de peores resultados en pacientes con dicho diagnóstico y que se encuentran hospitalizados en los servicios críticos ya mencionados. En el presente estudio al tener una muestra pequeña, podría estar limitado el análisis de predicción de mortalidad de dichos marcadores, sin embargo existe una tendencia de que la procalcitonina y lactato son primordiales para el abordaje del paciente con sepsis.

Son necesarios más estudios que incluyan poblaciones mayores y de vigilancia estricta durante las primeras horas de la determinación de biomarcadores posterior a la reanimación inicial, con el fin de demostrar su validación no sólo al ingreso del paciente, si no también a largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. R. Phillip Dellinger, MD.; Mitchell M. Levy, MD. February 2013. Volume 41. Number 2
2. Levy M, Fink M, Marshall J, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2011 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003;29:530-8
3. Bone R, Balk R, Cerra F, Dellinger P, Fein A, Knaus W, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 2012;20:864-74
4. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking. The incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med*. 2013;41(5): 1167-74
5. Greg S. Martin, David M. Mannino, Stephanie Eaton, Marc Moss. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-54
6. Bethany M. Biron, Alfred Ayala, Joane L. Lomas-Neira. Biomarkers for sepsis: what is and what might be?. *Libertas Academica, Freedom To Research*. July, 2015.
7. Anita J. Reddy, Simon W. Lam, Seth R. Bauer. Lactic acidosis: Clinical implications and management strategies. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. Volume 82, Number 9, September 2015
8. Wong HR, Lindsell CJ, Pettilä V, Meyer NJ, Thair SA, Karlsson S, Russell JA, Fjell CD, Boyd JH, Ruokonen E, Shashaty MG, Christie JD, Hart KW, Lahni P, Walley KR: A multibiomarker-based outcome risk stratification model for adult septic shock. *Crit Care Med* 2014, 42:781-789
9. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 2005; 45:524-528
10. Mercedes Garcia-Alvarez, Paul Marik, Rinaldo Bellomo. Sepsis associated hyperlactatemia. *Critical Care* 2014, 18:503
11. Weil MH, Afifi AA: Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation* 1970, 41:989-1001
12. Fuller BM, Dellinger RP: Lactate as a hemodynamic marker in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2012, 18:267-272
13. Anurag Markanday. Acute Phase Reactants in Infections: EvidenceBased Review and a Guide for Clinicians. Review Article, June 2015
14. Gilbert D. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52(Suppl 4):S346-50
15. De Azevedo JR, Torres OJ, Beraldi RA, Ribas CA, Malafaia O. Prognostic evaluation of severe sepsis and septic shock: procalcitonin clearance vs  $\Delta$  Sequential Organ Failure Assessment. *J Crit Care*. 2015;30(1):219.e9-12
16. Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study. Vance Beck<sup>1</sup>, Dan Chateau<sup>2</sup>, Gregory L Bryson<sup>1</sup>, Amarnath Pisipati<sup>3</sup>, Sergio Zanotti<sup>4</sup>, Joseph E Parrillo<sup>5</sup>, Anand Kumar and The Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group



17. Kumar A, Roberts D, Wood K, Light B, Parrillo J, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96
18. Garnacho-Montero J, Huici-Moreno MJ, Gutiérrez-Pizarraya A, López I, Márquez-Vácaro JA, Macher H, et al. Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and Procalcitonin and Sepsis and Meta-Analysis PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0129450 June 15, 2015 12 / 15 circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis. *Crit Care*. 2014
19. Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:206–17
20. Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M, Loiacono M, Soardo F, Forno D, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study. *Crit Care*. 2013; 17: R168.
21. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, Tomlanovich MC: Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004, 32:1637–1642