



11224

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

**“PROCALCITONINA EN EL DIAGNÓSTICO  
TEMPRANO DE SEPSIS”**

**POR EL DR. GUSTAVO MORALES MUÑOZ**  
TESIS DE POSGRADO PROPUESTA PARA OBTENER EL  
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

**“MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO”**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:  
**DR. JESÚS MARTÍNEZ SÁNCHEZ**

PROFESOR ADJUNTO:  
**DR. JOSÉ JAVIER ELIZALDE GONZÁLEZ**

ASESORES DE TESIS:  
**DRA. JANET AGUIRRE SÁNCHEZ**  
**DR. JOSÉ JAVIER ELIZALDE GONZÁLEZ**



*Excellencia en Medicina*

MÉXICO D. F. FEBRERO, 2005

m348006



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



  
**DR. JESÚS MARTÍNEZ SÁNCHEZ**


Jefe del Departamento de Medicina Crítica  
Profesor titular del curso de especialización  
en Medicina del Enfermo en Estado Crítico  
Centro Médico ABC  
División de Estudios de Postgrado  
Facultad de Medicina UNAM


  
**DR. JOSÉ JAVIER ELIZALDE GONZÁLEZ**

Asesor de tesis  
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación  
Profesor adjunto del Curso de Especialización  
en Medicina del Enfermo en Estado Crítico  
Centro Médico ABC  
División de Estudios de Postgrado  
Facultad de Medicina UNAM

  
**DRA. JANET AGUIRRE SÁNCHEZ**

Asesor de Tesis  
Subjefe del Departamento de Medicina Crítica  
Centro Médico ABC

  
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.



## Í N D I C E

Índice.....	1
Agradecimientos.....	2
Justificación.....	7
Antecedentes.....	8
Planteamiento del problema...	15
Metodología.....	16
Resultados.....	21
Discusión.....	27
Conclusiones.....	34
Bibliografía.....	37

## AGRADECIMIENTOS

A las autoridades médicas y administrativas del The American British Cowdray Medical Center, por su indispensable ayuda para realizar esta investigación. Al Departamento de Medicina Crítica "**Dr. Mario Shapiro**" por la oportunidad que me brindó para mi formación como médico intensivista del más alto nivel.

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A Dios**

Por haberme dado oportunidad de tener la aptitud, gusto, para desarrollarme en mi profesión médica que tanto amo.

### **A mis padres**

A mi padre, Francisco Morales Sánchez, por la enseñanza de la mejora continua e ilimitada que siempre dio con el ejemplo diario, de tomar de las situaciones difíciles los puntos claves que asentarían las bases del verdadero progreso. De enfrentar con honestidad, responsabilidad, confianza y disciplina tareas desde que era pequeño, que son características que en la actualidad agradezco mucho.

A mi madre, Argelia Muñoz Gallegos, por su cariño y compañía. Por su ejemplo de esfuerzo diario, que podría cumplir metas consideradas inalcanzables.

**A MIS QUERIDOS HERMANOS:****Carlota Morales**

Por el liderazgo que ha heredado, la confianza que siempre nos da, porque siempre esta presente en los momento difíciles, por su apoyo desinteresado que siempre he tenido.

**Francisco**

Por el ejemplo de que si se quiere, siempre se podrá.

**Carlos Mario**

Es el ejemplo de que nunca es tarde para iniciar y de que el último puede ser el mejor.

**Pedro**

Por ser emprendedor

**Candelaria**

Que siempre ha sido independiente, decidida, tenaz y capaz.

**A mi bebe: Alam Gustavo Morales Rosas**

Por su ternura, amor, inocencia y tolerar la lejanía de su querido papito.

**Aurora Rosas Baeza**

Por inculcar el amor que tiene mi hijo hacia mi.

**A mi Cuñado: Pedro De la Cruz Méndez**

Que siempre he tenido su admiración y apoyo en los momentos difíciles en el círculo familiar y laboral.

**A mis amigos****Manuel A. Hernández**

Por el apoyo en los momentos difíciles, por su motivación, compañerismo y confianza que siempre me confirió.

**Ezequiel Hernández**

Porque nunca ha sido un amigo más, sino el aliado que todo ser humano quiere tener.

**Bernardo Martínez**

Un entrañable amigo, siempre fiel, siempre dispuesto, como un hermano.

**Eduardo Guerrero**

Por el compañerismo, las enseñanzas que confirió

**Dr. Riquel Rosado**

Por darme la confianza de que mi pasión en la medicina no sólo debería quedar en la Medicina Interna, que tenía la habilidad y capacidad para lograr ser médico del paciente en estado crítico.

**Por su valiosa ayuda en este estudio:**

Dr. Jorge Pedroza Granada.

Dr. Jesús Simón Domínguez (Jefe la División de Laboratorio, Centro Médico ABC).

Q.F.B. Rodolfo González Solís (Jefe de la División de Química Sanguínea, Centro Médico ABC).

Q.F.B. María Eugenia Suárez Botello (Centro Médico ABC).

Laboratorios Absten.



**MIS PROFESORES:****Al Dr. Jesús Martínez Sánchez**

Quien tiene el don de pocos, dar confianza.

**Al Dr. Manuel Poblano Morales**

Por la confianza que confiere, por la ayuda incondicional.

**Al Dr. Juvenal Franco Granillo**

Por el ejemplo vivo del liderazgo, confianza, lealtad, entrega de los conocimientos sin limitación.

**Al Dr. José Javier Elizalde González**

Por la confianza que da, la disciplina que emana, la constancia que contagia.

**Dra. Janet S. Aguirre Sánchez**

Por el esfuerzo que siempre ha mostrado

**A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES****José A. Villalobos**

Es ejemplo de compañerismo

**Manuel Ruiz**

Por la ayuda que siempre recibí desinteresadamente.

**A MI GENERACIÓN**

Por el trabajo en grupo, por el objetivo común, por ser los mejores.

**ENFERMERAS**

Carmen, Yolanda, Patricia, Claudia y todo el grupo, por su incansable espíritu de superación y sacrificio.

**A LOS PACIENTES**

Por que sin ellos nuestra labor carece de sentido, porque gracias a sus sentidos podemos darle el valor a cada detalle de la vida, una flor, la lluvia, el sol y las estrellas.

## JUSTIFICACIÓN

El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) está presente en muchos pacientes en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y como se sabe desde su descripción, no siempre es secundaria a infección. En algunos casos no es fácil poder identificar la presencia de infección en SIRS por lo que el pronóstico en estos casos puede ser adverso, incrementando la mortalidad.

La sepsis es un síndrome complejo que se ha clasificado según su gravedad y durante años se han buscado marcadores que puedan detectar tempranamente su inicio, para otorgar un tratamiento antibiótico oportuno, así como predecir el pronóstico del paciente.

La justificación de este estudio es identificar tempranamente a pacientes con SIRS de origen infeccioso bacterianos, a través de niveles séricos de PCT antes que éste evolucione hacia una forma más severa (sepsis grave, choque séptico, falla orgánica múltiple), ya que el retraso en el diagnóstico y tratamiento de sepsis aumenta la mortalidad e impacta los costos de atención médica.

## ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

La Procalcitonina (PCT) es una prohormona de origen proteico, conformada por una cadena de 116 aminoácidos, parecida a la calcitonina, esta última con 32 aminoácidos. (Figura 1)

En condiciones normales la calcitonina es producida y secretada por las células C en la glándula tiroideas, a través de un proceso proteolítico de la prohormona procalcitonina. Los niveles séricos normales de PCT en humanos sanos son menores a 0.1 ng/ml.<sup>1</sup>

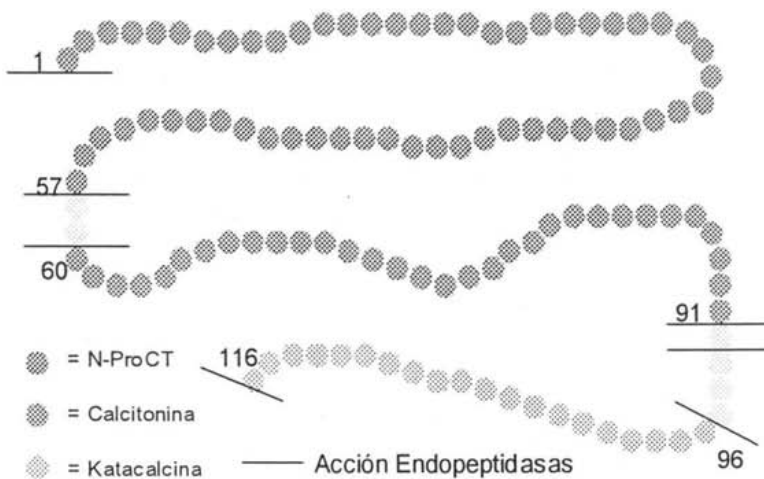


Figura 1.- Estructura molecular de la Procalcitonina.

En procesos infecciosos bacterianos es posible encontrar procalcitonina en la sangre y su producción se atribuye a un origen extratiroideo (macrófagos, monocitos, células neuroendócrinas del hígado, pulmones e intestino y otros tejidos aún no definidos del sistema neuroendócrino). Recientemente se ha considerado que el tejido parenquimatoso se vuelve una fábrica de producción de PCT al estímulo bacteriano en el organismo. (Figura 2) <sup>1,2</sup>

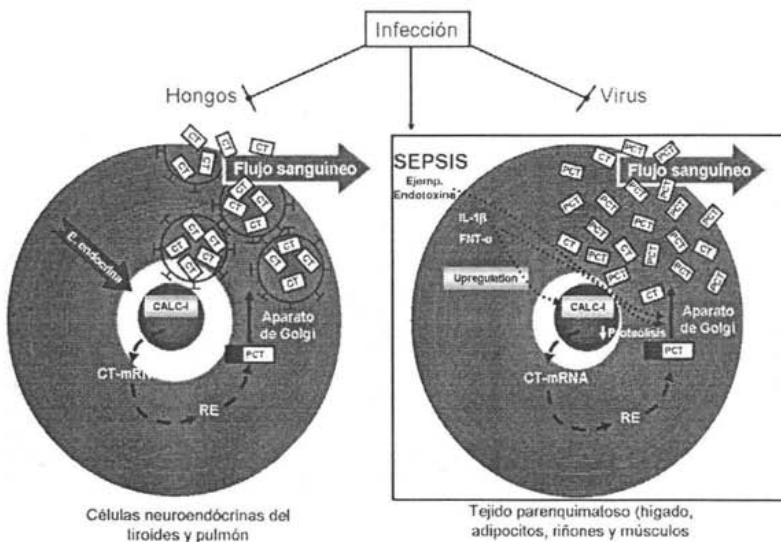


Figura 2.- El precursor de la PCT y calcitonina, surge del gen de la calcitonina I (CALC-I) que se encuentra en el cromosoma 11. La producción endocrina de la calcitonina madura (lado izquierdo) es producida en gran parte en las células C neuroendócrinas del tiroides. De forma normal la transcripción extra-tiroidea del gen CALC-I es suprimida y restringida selectivamente para su expresión en las células neuroendócrinas encontradas principalmente en el tiroides y pulmón. En estas células

neuroendócrinas, la hormona madura es procesada y almacenada en gránulos secretorios en el citoplasma a diferencia cuando su producción es estimulada en tejidos parenquimatosos (causas infecciosas) donde no son almacenadas en gránulos secretorios en el citoplasma.

En presencia de infección bacteriana se induce un incremento generalizado en el organismo de la expresión del gen CALC-I y una liberación de precursores de calcitonina en todos los tejidos parenquimatosos, es decir, éste se transforma en una glándula productora de estas prohormona-hormona.

Los procesos bacterianos o endotoxinas (y otros mecanismo no claros) provocan un "upregulation" del gen CALC-I, así como a través de IL-1 $\beta$ , FNT- $\alpha$  disminuye la proteólisis de la PCT, resultando que grandes cantidades de este se liberen a la circulación. En procesos infecciosos virales, fúngicos, parasitarios y por otras causas, su estimulación es limitada, y con ellos no ocurre un aumento en la síntesis de precursores de la procalcitonina.

RE= retículo endoplásmico, IL= Interleucina, FNT- $\alpha$ = Factor de necrosis tumoral alfa, E= estimulación.

Está demostrado en estudios que hay niveles elevados de PCT en la respuesta inflamatoria sistémica de origen infeccioso, el principal estímulo de esta liberación es por endotoxinas bacterianas, principalmente lipopolisacáridos (LPS). Otras causas también pueden incrementarla, como son las enfermedades autoinmunes, virales, neoplasias, infecciones locales, situaciones en donde los niveles séricos comúnmente no sobrepasan de 1.5 ng/L.<sup>1</sup>

La vida media de la PCT es de 20 a 24 hrs. con alta estabilidad sérica, por lo que es ideal para su monitorización cada 24 hrs. en pacientes sépticos y en aquellos con riesgo de desarrollo de infección (transplantados, pancreatitis necrótica, etc.).

La indicación más importante de la medición de PCT es como marcador diagnóstico de infección bacteriana, cuando está presente un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), ya que diferencia el SIRS de origen infeccioso.<sup>3</sup>

La limitación de la PCT es su mínima elevación en caso de infección bacteriana localizada, encapsulada ó limitada a un órgano. Por otra parte se ha documentado que en los pacientes con inmunosupresión o neutropenia no se ve afectada la elevación de la PCT secundaria a procesos infecciosos bacterianos.<sup>3</sup>

La elevación de PCT no relacionada a infección se ha reportado en recién nacidos y en politraumatismo, en estos pacientes raramente el nivel sérico excede de 5 ng/ml, y el descenso a niveles normales en estos casos ocurre a las 24 - 48 hrs. si no se agrega un proceso infeccioso.<sup>3</sup>

Se ha observado que 2 a 3 hrs. posteriores a la inyección de LPS existe una rápida elevación de la PCT hasta alcanzar una meseta en 6 a 12 hrs.

Volviendo a declina a las 48 hrs. Esto sugiere que el monitoreo de los procesos infecciosos con PCT puede realizarse en la clínica cada 24 hrs.<sup>4</sup> Por lo que una vez que el proceso inflamatorio infeccioso declina, los niveles PCT tienden a caer en las siguientes 24 hrs. Esto ha permitido su uso para vigilar la repuesta posterior al drenaje quirúrgico de abscesos con respuesta inflamatoria sistémica.

La ruta de la eliminación de la PCT aún no se ha aclarado aunque probablemente se degrade por proteólisis y en donde la excreción renal tiene un papel menor.<sup>3</sup>

Por otro lado, la elevación de la PCT correlaciona bien con el curso de la sepsis, desde sepsis grave hasta disfunción orgánica múltiple.<sup>1</sup>

Son múltiples las indicaciones para el uso de la PCT, las siguientes son algunas, aplicables tanto al adulto como al niño:

- a) Diagnóstico de infección bacteriana en SIRS.
- b) Monitorización de la terapia y evolución de la infección bacteriana.
- c) Diagnóstico diferencial de enfermedades inflamatorias y fiebre de origen desconocido.
- d) Utilidad diagnóstica en el manejo de enfermedad inflamatoria de origen desconocido.

Debido a la complejidad del estudio y tratamiento de la sepsis, se ha propuesto una nueva clasificación por John Marshall, que se ha denominado: "PIRO" (P= predisposición, I= Infección, R= Respuesta y O= disfunción orgánica), para mejorar la homogeneidad de los estudios, tratamientos y pronóstico de este problema. En parte semejante a la clasificación de Tumor/Nódulo/Metástasis (TNM) del cáncer.<sup>5,6,7,8</sup> En este contexto, la PCT tendría un lugar muy importante en la respuesta a la infección (R), donde serviría como un indicador básico de la respuesta inflamatoria secundaria a una infección bacteriana, como ha sido apoyado ya en múltiples estudios reportados en el mundo.

La PCT, proteína C reactiva (PCR), Interleucina 6 (IL-6), entre otros se han propuesto como marcadores de la respuesta del organismo (R) a un proceso séptico, habiendo relacionado claramente su elevación persistente con mal pronóstico para la vida.

En las unidades de terapia intensiva donde un número importante de pacientes cursa con respuesta metabólica al trauma y de ellos cumpliendo con criterios de SIRS, es difícil diferenciar cuando un paciente cursa con un proceso infeccioso activo ó el horizonte clínico ha pasado debido a la infección ó es una manifestación (SIRS) de la respuesta metabólica al trauma. (Figura 3)



## HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

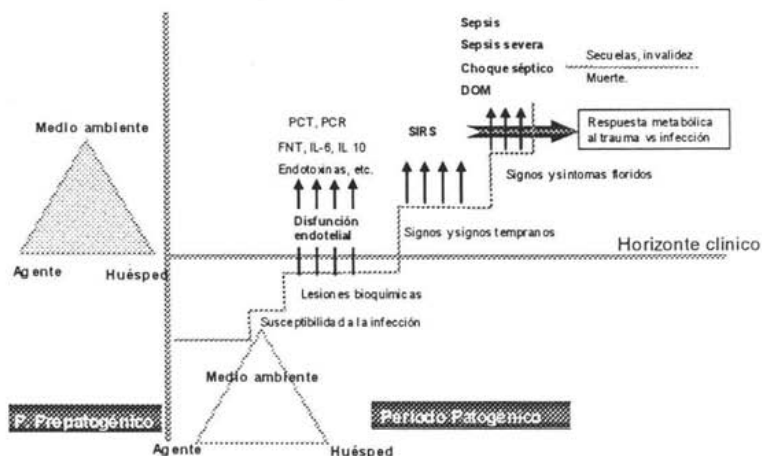


Figura. 3.- La sepsis al igual que una condición no infecciosa (dolor, respuesta metabólica al trauma, etc.) desencadena SIRS. En el contexto de un paciente en estado crítico es difícil diferenciarlas, ya que ambas, están por arriba del horizonte clínico (provocan signos y síntomas). La infección una vez que sobrepasa el horizonte clínico, es también en muchas ocasiones considerada como una respuesta metabólica al trauma en pacientes críticamente enfermos, en donde de manera oculta, podría retrasar el diagnóstico de sepsis y evolucionar a una fase más severa, como mostramos en esta gráfica (sepsis, sepsis severa, FOM ó muerte).

Por lo anterior se consideramos que es necesario e importante poder medir la repuesta inflamatoria a la infección con PCT, ya que se podría diagnosticar en forma temprana la sepsis e incluso evaluar el tratamiento de manera indirecta.<sup>3</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la Unidad de Terapia Intensiva "Dr. Mario Shapiro" del Centro Médico ABC, la sepsis sigue siendo una de las principales causas de ingreso, representando entre 30 a 40%, al igual que en muchas terapias en el mundo.<sup>9</sup>

Por lo que en busca de un diagnóstico oportuno de sepsis en SIRS y mejorar el pronóstico a través de tratamiento temprano, decidimos realizar este estudio en nuestra población, con uno de los marcadores actualmente más prometedores en el arsenal diagnóstico de sepsis, ya que el valor de la PCT en detectar la infección ha sido demostrado en innumerables estudios, desde el clásico de Marcel Assicot hace ya más de 12 años.<sup>10</sup>

Nuestro objetivo fue evaluar el papel de la procalcitonina en el diagnóstico temprano de infección en la Unidad de Terapia Intensiva. El protocolo fue autorizado por Comité de Investigación de este centro hospitalario.

## **METODOLOGIA**

### **PROPÓSITO DEL ESTUDIO**

Identificar los niveles séricos de PCT para detectar tempranamente a pacientes con SIRS de origen infeccioso bacterianos.

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

Identificar infección tempranamente en pacientes con SIRS (bacteriano) a través de niveles séricos de PCT.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

A) Identificar la curva de comportamiento de PCT en pacientes con SRIS por sepsis.

B) Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la PCT en el diagnóstico temprano de la sepsis de origen bacteriano.

## HIPOTESIS

**Nula:** La PCT no puede diferenciar en forma temprana el origen infeccioso del SIRS (bacteriano).

**Alternativa:** La PCT puede diferenciar en forma temprana el origen infeccioso del SIRS (bacteriano).

## Diseño

Estudio ciego, prospectivo, longitudinal.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### DE INCLUSIÓN

- a) Adultos > 18 años, que ingresaron a Unidad de Cuidados Intensivos (UTI) o Unidad de Cuidados Intermedios (UCI).
- b) Pacientes que cumplieron por lo menos 2 criterios de SIRS de causa no evidente.
- c) Autorización de médicos tratantes y/o paciente para ingresar al estudio.

### DE EXCLUSIÓN

- a) Pacientes con SIRS de etiología evidente (infecciosa o no infecciosa)
- b) Pacientes con insuficiencia renal aguda ó crónica en hemodiálisis.
- c) Pacientes con cualquier tipo de neoplasias.

### DE ELIMINACIÓN

Imposibilidad para dar seguimiento y aclarar si tenían infección o no.

## METODOLOGÍA

Se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión y se realizó de la siguiente forma:

- a) Autorización de ingresar al estudio.
- b) Se tomaron datos demográficos: edad, sexo, tiempo de estancia en la UTI ó Unidad de Cuidados Intermedios, uso de antibióticos en las primeras 24 hrs después de ingresar al estudio, mortalidad hospitalaria.
- c) Se midió la escala de APACHE II, medición de leucocitos.
- d) Se usó muestra de sangre por catéter o vena periférica en cantidad de 2 ml, transportándose al medio ambiente en forma inmediata al laboratorio central.
- e) La medición de procalcitonina se realizó mediante la prueba inmunoluminométrica PCT LIA (marca Brahms, Berlín, Alemania) y el equipo de luminómetro marca Berthold, modelo Lumat LB 9507. Teniendo un límite de detección de 0.01 ng/ml y en caso de que los valores elevados, se hace una dilución automatizada después de pocos minutos.
- f) La medición de PCT y los leucocitos se realizó al ingreso a la unidad, a las 24, 48 y 72 hrs., posteriormente cada 48 hrs., hasta completar 6 muestras, si la estancia del paciente lo permitió.
- g) Todos los pacientes fueron examinados intencionadamente en busca de signos y síntomas de infección a su ingreso y posteriormente diariamente por dos médicos intensivistas independientes. Dependiendo

de los hallazgos clínicos, fueron colectadas muestras para cultivos (sangre y fluidos corporales), así como estudios de gabinete considerados necesarios para el diagnóstico de SIRS/sepsis (radiografías, USG, etc.), y finalmente;

- h) El estándar diagnósticos actual: proporcionado por dos médicos que de manera independiente, con apoyo bibliográfico, clínicos, laboratorios y gabinetes, determinaron el diagnóstico de SIRS / sepsis sin el conocimientos de niveles de PCT <sup>11,12,13</sup> quedando divididos de la siguiente manera; (Tabla 1)

**Grupo A**= Pacientes finalmente diagnosticados como SIRS.

**Grupo B** = Pacientes que con base a los diferentes criterios clínicos, gabinetes y laboratorios descritos para las diferentes entidades infecciosas fueron clasificados como portadores de sepsis.

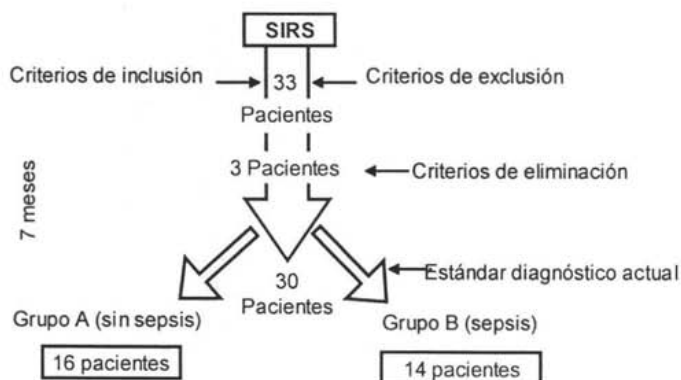


Tabla 1.- Diagrama que muestra la distribución de los pacientes una vez que cumplían con los criterios de ingreso al estudio y su distribución final, según el estándar diagnóstico actual, dados por 2 médicos independientes según

los diferentes criterios diagnósticos basados en las diferentes guías diagnósticas para cada proceso infeccioso.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se analizaron medidas de tendencia central como media, mediana y medidas de dispersión, desviación estándar y rango.

En los grupos A y B se analizaron y compararon las diferencias de la procalcitonina mediante la prueba de t de Student. Las variables nominales se evaluaron mediante Chi cuadrada. Se tomó como intervalo de confianza (IC) el 95%.

Se analizó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) en el diagnóstico temprano de infección y se comparó con otros parámetros diagnósticos como: clínica, radiografía y de laboratorio como: leucocitosis, cultivos (hemocultivos, urocultivo, etc.).

## RESULTADOS

Se evaluaron 30 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, eliminándose 3 pacientes, por no completar los criterios de busca de procesos infecciosos, por alta voluntaria (1) y traslado a otro hospital (2).

El grupo A con SIRS  $n=16$  y grupo B con sepsis  $n=14$ , edad (años)  $60.4 \pm 21.2$  vs  $68.6 \pm 14.8$  ( $p=NS$ ), APACHE II (puntos)  $10.6 \pm 6.3$  vs  $14.1 \pm 7.0$  ( $p=NS$ ), tiempo de estancia en la UCI/UTI (días)  $14.5 \pm 15$  vs  $10.3 \pm 5.8$  ( $p=NS$ ), media y desviación estándar respectivamente. La mortalidad 6.3% vs 21.4% con  $p=NS$ , prescripción de antibióticos 15 vs 14 pacientes ( $p=NS$ ). (Tabla 2)

Leucocitos basal ( $\text{mm}^3$ )  $11,393 \pm 3,428$  vs  $11,735 \pm 7,241$  media y desviación estándar con  $p=NS$ , las mediciones a las 24, 48, 72 y al día 7 no presentaron significancia estadística entre ambos grupos. (Gráfica I)

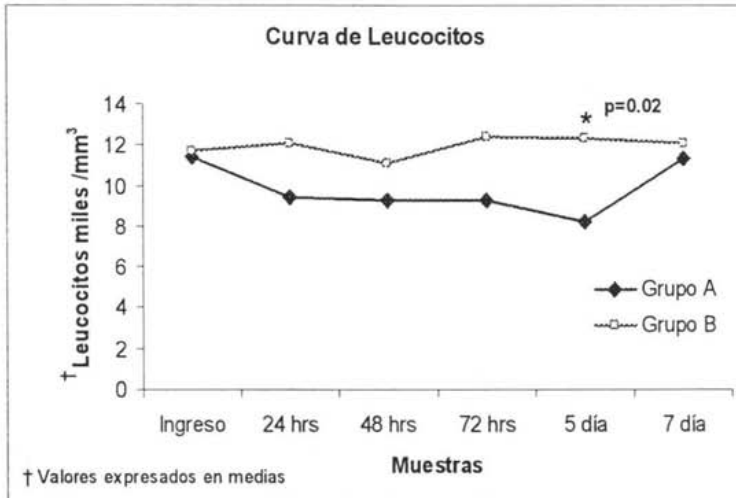
Datos demográficos

	Grupo A*	Grupo B *	Valor de p=
Pacientes (n=)	16	14	
Edad (años)	$60.4 \pm 21.2$	$68.6 \pm 14.8$	NS
Sexo (F/M)	7/9	7/7	
APACHE II (puntos)	$10.6 \pm 6.3$	$14.1 \pm 7.0$	NS
T. estancia (días)	$14.5 \pm 15$	$10.3 \pm 5.8$	NS
Mortalidad (n=)	6.3% (1)	21.4% (3)	NS
Antibióticos (Pac.)	15	14	
Leucocitos ( $\text{mm}^3$ )	$11,393 \pm 3,428$	$11,735 \pm 7,241$	NS

\* Expresado en media y desviación estándar, Pac= Pacientes, T= Tiempo

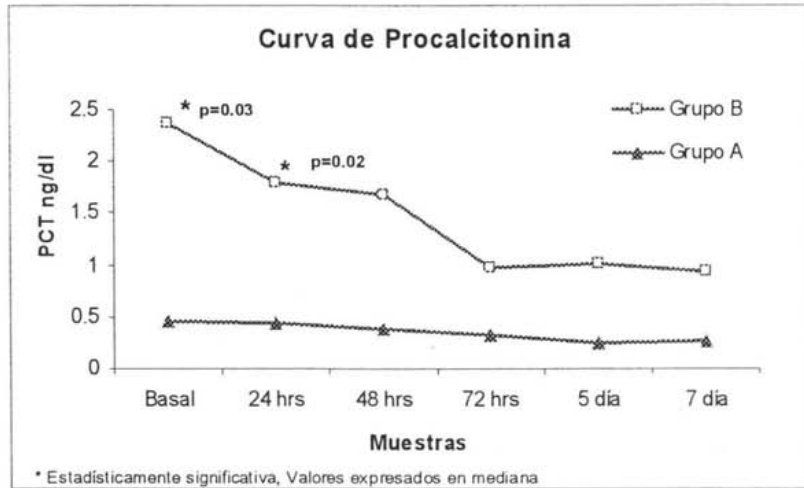


Tabla 2.- Datos demográficos, tiempo de estancia, mortalidad, uso de antibióticos, leucocitos de ingreso en ambos grupos.



Gráfica I.- Muestra el comportamiento de los leucocitos en el grupo A (SIRS) y Grupo B (sepsis).

Comportamiento de la PCT en el grupo A y B: PCT basal 0.46 (0.17-2.02) vs 1.90 (0.19-21.40) ng/ml  $p=0.03$ ; PCT a las 24 hrs. 0.44 (0.23-3.50) vs 1.36 (0.21-6.27) ng/ml  $p=0.018$ ; PCT a 48 hrs. 0.38 (0.10-0.67) vs 1.29 (0.42-18.86) ng/ml; PCT de 72 hrs. 0.32 (0.08-1.02) vs 0.66 (0.31-58.85) ng/ml; PCT al 5 día 0.25 (0.18-1.04) vs 0.76 (0.43-39.82) ng/ml; PCT al 7mo día 0.27 (0.15-0.53) vs 0.67 (0.23-22.78) ng/ml, estas últimas con  $p=NS$ . (Gráfica II), (Tabla 3)



Gráfica II.- Se muestra la curva de la PCT de los grupos A y B en la que se observa diferencia estadísticamente significativa en las primeras dos muestras de PCT.

Comportamiento de PCT en pacientes con SIRS y Sepsis			
Variables (ng/dl)	Grupo A *	Grupo B *	p = <sup>a</sup>
PCT 0 hrs	0.46(0.17-2.02)	1.90(0.19-21.40)	0.03†
PCT 24 hrs	0.44(0.23-3.50)	1.36(0.21-6.27)	0.02†
PCT 48 hrs	0.38(0.10-0.67)	1.29(0.42-18.86)	NS
PCT 72 hrs	0.32(0.08-1.02)	0.66(0.31-58.85)	NS
PCT 5 día	0.25(0.18-1.04)	0.76(0.43-39.83)	NS
PCT 7 día	0.27(0.15-0.53)	0.67(0.23-22.78)	NS

\* Mediana (mínimo y máximo), \* T student para muestras independientes, † Estadísticamente significativa

Tabla 3. Niveles de PCT, al ingreso, 24, 48, 72 hrs, día 5 y 7.

La sensibilidad encontrada fue: 93 % (IC 95% 0.69-0.99), especificidad 63 % (IC 95% 0.38- 0.81) de ingreso, VPP 68 % (IC 95% 0.46-0.84), VPN 91 % (IC 95% 0.62-0.99), razón de probabilidad + (LR +) 2.5 (IC 95% 1.29-4.73), prevalencia 46.6%. (Tabla 4, Figura 4).

Valor de corte de la PCT $\geq$ 0.5 ng/ml		
	Estimación	IC (95%)
Sensibilidad	93 %	0.69-0.99
Especificidad	63 %	0.38-0.81
VPP	68 %	0.46-0.84
VPN	91 %	0.62-0.99
LR +	2.5	1.29-4.73
LR -	0.11	0.01-0.78
Prevalencia	46.6%	
Pre-test-odds	0.87	
Post-test-odds	2.2	
Probabilidad post-test	68.4 %	

Tabla 4.- Diferentes variables operativas de PCT con corte de la PCT de  $\geq$  0.5 ng/ml para considerar sepsis. VPP= valor predictivo positivo, VPN= valor predictivo negativo, LR + = razón de probabilidad positivo, LR - = razón de probabilidad negativo

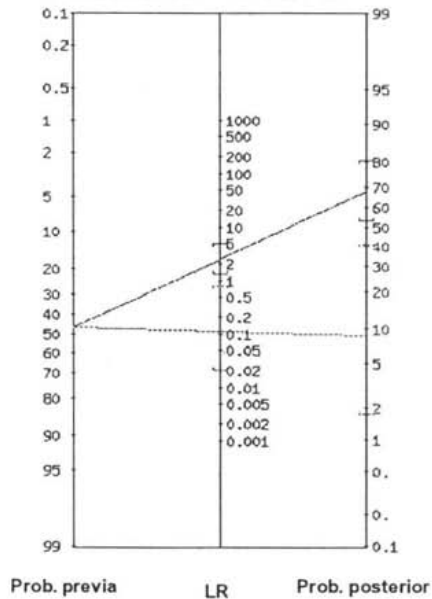


Figura 4. Se muestra la razón de probabilidad de la PCT

Localización de infección bacteriana: En el grupo B (SIRS de origen infeccioso); respiratorio 57% (n= 8), vías urinarias 7% (n=1), tejidos blandos 7%(n=1), tubo digestivo 14.5% (n=2), bacteremia 14.5% (n=2). (Tabla 6), (Tabla 7)

Localización de la infección (Grupo B)		
	n=	%
Respiratorio	8	57
Vías urinarias	1	7.1
Tejidos blandos	1	7.1
Tubo digestivo	2	14.3
No localizado	2	14.3
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>100</b>

Tabla 6.- Muestra la localización de infección bacteriana en el grupo B (Sepsis).

Reportes de Cultivos				
			n=	%
<b>Grupo A (SIRS)</b>	Cultivos hongos		3	19%
	+ bacteria		---	---
		S/desarrollo	13	81%
	<b>Total</b>		<b>16</b>	<b>100%</b>
<b>Grupo B (Sepsis)</b>	Cultivos hongos		2	14%
	+ bacteria		6	43%
		S/desarrollo	6	43%
	<b>Total</b>		<b>14</b>	<b>100%</b>
<b>Total</b>	Cultivos hongos		5	17%
	+ bacteria		6	20%
		S/desarrollo	19	63%
	<b>Total</b>		<b>30</b>	<b>100%</b>

Tabla 7.- Se muestran los cultivos de los múltiples enviados a los pacientes según los criterios diagnósticos requeridos para apoyar un proceso séptico (bacteriano), donde en el grupo A, se reportaron cultivos positivos a hongos en el 19% (n=3) de los casos, sin desarrollo en el 81% (n=13) restante. En el grupo B, se reportaron cultivos positivos a hongos en el 14% (n=2), así como el 43% (n=6) a bacterias y 43% (n=6) de los cultivos se reportaron sin desarrollo alguno. El global de los cultivos reportó 17%, 20% y 63% positivo hacia hongos, bacterias y sin desarrollo respectivamente.

## DISCUSION

Consideramos para nuestro estudio a los pacientes mayores de 18 años, ya que es conocido ampliamente el valor que tiene la PCT en el diagnóstico de sepsis en pacientes pediátricos.

El estándar diagnóstico actual de la sepsis tiene sus limitaciones y criterios más específicos no existen, a pesar de la búsqueda por los investigadores del tema.

Ante la duda de la presencia de sepsis en el paciente críticamente enfermo, decidimos incluir aquellos con SIRS de etiología desconocida, donde los criterios diagnósticos (clínicos, de laboratorios y gabinete) al ingreso del estudio no eran suficientes para diferenciar claramente SIRS de origen infeccioso.

El SIRS se consideró presente cuando los pacientes tenían dos o más de los siguientes hallazgos clínicos: temperatura corporal  $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$  o  $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$ , frecuencia cardiaca  $>90$  por minuto, hiperventilación evidenciado a través de una frecuencia respiratoria  $>20$  respiraciones por minuto o  $\text{PaCO}_2 <32$  mmHg, y cuenta de leucocitos  $>12,000$  células/mm<sup>3</sup> o  $<4,000$  células/mm<sup>3</sup>.<sup>11</sup>

El diagnóstico de sepsis fue realizado por la presencia de SIRS más un foco de infección documentado a través de la clínica, gabinete ó por cultivos; por consiguiente, la sepsis pudo ser sólo fuertemente sospechada sin ser confirmada microbiológicamente. Esta decisión fue tomada por los médicos independientes que concluyeron el diagnóstico de sepsis y finalmente se dividió en dos grupos: A (SIRS) y B (sepsis).

La infección fue definida como un proceso patológico causado por la invasión de microorganismos patógenos o potencialmente patógenos que pudieron ser ó no aislados a través de los estudios microbiológicos en un tejido, en un líquido ó en una cavidad corporal normalmente estéril.<sup>11</sup>

Como notamos, los criterios actuales sobre el diagnóstico de sepsis realmente no son específicos, tanto los clínicos como los microbiológicos, ya que incluso, el desarrollo de un agente infeccioso en un tejido, cavidad o líquido corporal, no necesariamente es patológico, por lo que hemos decidido usar el término de "estándar diagnóstico actual", que en este estudio fue proporcionado por la colaboración de 2 médicos, quienes basaron sus diagnóstico de SIRS ó sepsis según la Conferencia de definición de Sepsis Internacional del 2001, ya comentada con anterioridad.<sup>11</sup>

En la literatura mundial actualmente se han incluido nuevos criterios para el diagnóstico de sepsis; muchos de ellos signos y síntomas con la finalidad de detectar de manera temprana el SIRS de origen infeccioso; sin embargo, la gran mayoría son inespecíficos.<sup>11</sup>

En los criterios de exclusión, no consideramos a los pacientes con SIRS de etiología evidente ya sea secundaria a infección confirmada o a una condición no infecciosa (dolor, ansiedad, etc.), ni a los pacientes con insuficiencia renal aguda ó crónica en tratamiento con hemodiálisis, ya que la PCT se elimina por esta vía, ni a los pacientes con neoplasia, ya que en algunas puede existir elevación de la PCT relacionado a un proceso oncológico, como en los de tumores tiroideos y pulmonares.

El criterio de eliminación fue la incapacidad de dar seguimiento clínico e investigar a través de los estudios pertinentes la presencia de sepsis.

La PCT es un marcador de infección de origen bacteriano que ha sido estudiado desde la pasada década en innumerables estudios. Inició su estudio en sepsis en niños y progresivamente ha sido utilizada en adultos.

En la actualidad ha desencadenado controversia como marcador único del diagnóstico de sepsis de origen bacteriano. En la tabla 8 mostramos la sensibilidad y especificidad de la PCT realizadas en múltiples estudios.



## Descripción de estudios individuales

Estudios	Año / N° de pacientes	Lugar	Momento de inclusión	Nivel PCT ng/ml *	Mejor corte de PCT	Sensibilidad	Especificidad
Selberg O, et al	2000 / 33	UTI-A	Al ingreso a UTI	3(0.7-29)	-----	86	54
Ugarte H, et al	1999 / 186	UTI-A	Al ingreso a UTI	0.5	0.6 ng/ml	67	61
Harbarth S, et al	2001 / 78	UTI-A	Al ingresar a UTI ó sospecha de sepsis	0.6(0.5.3)	1.1 ng/ml	97	78
Tugrul S, et al	2001 / 85	UTI-A	Al ingreso	0.73±1.37†	1.3 ng/ml	73	83
Ruokonen E, et al	2002 / 208	UTI-A	Al sospechar infección durante su estancia	1.1(0.4-3.6)	0.8 ng/ml	68	49
Balci C, et al	2003 / 33	UTI-A	Durante la estancia	-----	2.4 ng/ml	84	91

\* Corte de PCT para considerar no sepsis, expresados en mediana y rango, UTI-A Unidad de terapia intensiva adultos, † Media y desviación estándar

Tabla 8.- Algunos estudios realizados en las Unidades de Terapia Intensiva de adultos con diferentes tipos de reactivos de PCT, distintos momentos de las tomas de las muestras, diferentes medias para SIRS, donde se muestran los diferentes cortes de PCT, así como su sensibilidad y especificidad.

En nuestra serie mostramos que ambos grupos fueron similares en edad, APACHE II, tiempo de estancia, mortalidad y tratamiento con antibiótico; la cuantificación de leucocitos no fue estadísticamente significativamente para detectar diferencia entre ambos grupos, siendo sólo la muestra del día 5to significativa; sin embargo, el comportamiento de la curva de PCT pudo diferenciar tempranamente (al ingreso y a las 24 hrs.) a ambos grupos en las primeras 2 muestras (grupo A vs grupo B; PCT basal 0.46 (0.17-2.02) vs 1.90 (0.19-21.40) ng/ml,  $p= 0.03$ ; PCT a las 24 hrs. 0.44 (0.23-3.50) vs 1.36 (0.21-6.27) ng/ml,  $p= 0.018$ ), por lo que podemos concluir que son suficientes 2 muestras de PCT con diferencia de 24 hrs. para apoyar con mayor certeza la existencia de un proceso infeccioso en aquellos pacientes con SIRS de etiología dudosa.

La PCT ha desencadenado controversia por su utilidad en el diagnóstico de sepsis en la Unidad de Terapia Intensiva.

Ugarte y cols<sup>14</sup> estudiaron un grupo de 186 pacientes en una unidad de terapia intensiva médica-quirúrgica, comparando la utilidad de la PCT y de la proteína C reactiva (PCR) encontrando su mejor punto de corte para PCT a los 0.6 ng/ml. Los niveles de PCT mostraron menor sensibilidad y especificidad que los valores de PCR (sensibilidad 67% vs 71.8% y especificidad de 61% vs 66.6% para PCT y PCR respectivamente). La combinación de ambos resultados mostraron mejor discriminación de infección (especificidad 82.2%), concluyendo que la PCT no es un mejor marcador de infección que la PCR.

Ruokonen et al<sup>15</sup> valoró a Neopterin y PCT, con el mejor corte de la PCT a un nivel de 0.8 ng/ml, con sensibilidad de 68% y especificidad 48% para la PCT y el Neopterin con un corte de 18 pg/L, con sensibilidad de 63% y especificidad de 78%, concluyendo que ambas fueron efectivas, pero no muy exactas para diferenciar entre infección y SIRS en el paciente crítico. Otros estudios como el de Selberg<sup>16</sup>, Harbarth<sup>17</sup>, Tugrul<sup>18</sup> y Balci<sup>19</sup> muestran una mejor sensibilidad y especificidad de la PCT para el diagnóstico de sepsis en la UTI. (Tabla 8)

En nuestro estudio se encontró una sensibilidad del 93% y una especificidad del 63 %, con un valor predictivo negativo de 91%. La razón de probabilidad positiva (LH +) fue de 2.5 (CI 95%, 1.3-4.7) y la prevalencia de sepsis del 47%.

Nuestros resultados en la sensibilidad y especificidad varían en la interpretación estadística presentados en los estudios mundiales (tabla 8), esta se debe muy probablemente al tipo de población, al nivel de corte de la PCT usados, y al tipo de reactivo.

La sepsis de origen respiratorio representó el 57% (n=8), la del tubo digestivo el 14% (n=2), los tejidos blandos y las vías urinaria el 14% (n=2), mientras que la no localizada se reportó en el 14% (n=2), siendo el sistema respiratorio el primer lugar del origen de la sepsis como lo marca la literatura.<sup>20</sup>

En el grupo A, los cultivos positivos a hongos se reportaron en un 19% (n=3), considerando a estos pacientes como colonización en el 12.5% (n=2), 6% (n=1) como sepsis fúngica y cultivos sin desarrollo en el 81% (n=13) restante; recibiendo antibiótico el 94% (n=15) de nuestra población en las primeras 24 hrs. de ingreso al estudio. Solamente un 43% (n=6) de los pacientes del grupo B fueron diagnosticados de tener un proceso de origen bacteriano, hay que considerar que en este grupo el 100% de los pacientes

recibieron antibióticos, aunque en el 43 % (n=6) no se reportó desarrollo en los cultivos. Finalmente un 14% (n=2) de los cultivos en este grupo fue positivos para hongos.

## CONCLUSIONES

En nuestro estudio, se valoró a pacientes críticamente enfermos en diferentes fases de condición no infecciosa (SRIS) e infecciosa. Ambos grupos presentaban sospecha de sepsis; la edad, APACHE II, el tiempo de estancia y la mortalidad, fueron similares en ambos grupos ( $p= NS$ ); los leucocitos tampoco ayudaron a diferenciar al SIRS relacionado con sepsis a su ingreso, como tampoco contribuyó para ello la curva realizada en los días siguientes, como mostramos en la tabla 2 y gráfica I.

Para un corte de PCT  $\geq 0.5$  ng/ml, encontramos una sensibilidad del 93%, con valor predictivo negativo del 91%, por lo que una prueba negativa descarta sepsis; la especificidad del 63% y valor predictivo negativo del 68%.

El comportamiento de la curva de PCT en el grupo A (SIRS), permaneció por debajo del nivel de corte 0.5 ng/dl, en el grupo B (sepsis) permaneció arriba de éste, encontrando significancia estadística en la PCT basal y de las 24 hrs., por lo que podemos mencionar que son suficientes 2 determinaciones de PCT en la UTI para apoyar con mejor certeza el diagnóstico de sepsis en caso de SIRS de origen desconocido.

La sepsis es una enfermedad compleja, mal definida, por lo que se han propuesto nuevos conceptos para definirla y clasificarla. El SIRS más un

foco infeccioso continúa siendo considerada como sepsis, sin embargo, en reportes reciente se ha aceptado que la sospecha de un agente infeccioso también se podrá considerar según el contexto del paciente como sepsis. El PIRO, ha sido una propuesta como una clasificación compleja de sepsis, sin embargo, no ha sido aceptada para su uso en el lenguaje médico.

Diferentes pruebas han sido evaluadas como marcador en sepsis (FNT- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, Neopterin, etc.); sin embargo, no ha existido aceptación plena por diferentes causas como: ser caras, difíciles en realizar y consumir mayor tiempo en procesarse a diferencia de la PCT.

La PCT es un marcador que requiere una muestra pequeña de sangre, aproximadamente 20 minutos son suficientes para procesarla, siendo además una prueba barata. Por su sensibilidad es un marcador que puede ser usado dentro del arsenal diagnóstico médico de sepsis, aunque tampoco deberá dejarse exclusivamente este criterio para diferenciar SIRS de sepsis. Es necesario por lo tanto, contar con la participación de la clínica y los criterios universales para el diagnóstico definitivo de la sepsis.

El uso de la medición de la PCT como herramienta diagnóstica de sepsis ha sido confirmado en este estudio cuando se realiza al ingreso ó durante su estancia en la UTI, al igual que en los estudios ya revisados en la literatura.

La limitación de este estudio es el número pequeño de pacientes analizados, con criterios de inclusión y exclusión muy específicos, pero creemos que represente nuestra realidad, pudiendo probablemente generalizarse a la población mexicana.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Christ-Crains M, Müller B: Procalcitonin on the dusty way to the holy grail: A progress report. In Yearbook of intensive care and emergency medicine. Edited by Vicent JL. Berlin: Springer-Verlag; 2005: 461-76.
2. Becker KL, O'Neill WL, Snider R, Nysten E, Moore CF, Jeng J et al. Hyperprocalcitoninemia in inhalation burn injury: a response of the pulmonary neuroendocrine cell?. *Anat Rec* 1993;236:136-38.
3. Meisner M. (2000) Procalcitonin (PCT). A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. Thieme, Stuttgart.
4. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Assicot M. et al. Procalcitonin increase alter endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.*1994;79:1605-8.
5. Angus D, Burgner D, Wunderink R, Mira JP, Gerlach H, Wiedermann CJ and Vincent JL. Meeting Report. The PIRO Concept: P is for predisposition. *Critical Care Forum* 2003;7:248-51.
6. Vincent JL, Opal S, Torres A, Boten M, Cohen J, Wunderink R. Meeting Report. The PIRO concept: I is for infection. *Critical Care Forum* 2003;7(3):252-55.
7. Gerlach H, Dhainaul JF, Harbarth S, Reinhart K, Marshall JC and Levy M. Meeting Report. The PIRO concept: R is for response. *Critical Care Forum* 2003;7(3):256-59.



8. Vicent JL, Wendon J, Groeneveld J, Marshall JC, Streat S and Carlet J. Meeting Report. The PIRO concept: O is for organ dysfunction. *Critical care Forum* 2003;7(3):260-264.
9. Martin. GS, Mannito DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546-1554.
10. Assicot M, Gendrel D. et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-18.
11. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31:1250-56.
12. Cohen J, Brun-Buisson C, Torres A, Jorgensen J. Diagnosis of infection in sepsis: An evidence- based review. *Crit Care Med.* 2004;32:S466-S494.
13. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* 1992;101:1481-83.
14. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendoza A, Vicent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 1999;27:498-504.
15. Ruokonen E, Ilkka L, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:398-404.
16. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Köhl J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by

determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med* 2000;28:2793-98.

17. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet Didie, Ricou B, et al. Diagnostic value of procalcitonin, Interleukin-6, and Interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:396-402.

18. Tugrul S, Esen F, Celebi S, Ozcan PE, Akinci O, Cakar N, et al. Reliability of Procalcitonin as a severity marker in critically ill patients with inflammatory response. *Anaesth Intensive Care* 2002;30:747-54.

19. Balci C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U, Kaptanoglu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Critical care* 2003;7:85-90.

20. Bochud PY, Boten M, Marchetti O, Calandra T. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S495-S512.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**