



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETROLEOS MEXICANOS

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA

DETERMINACION DE NIVELES PLASMATICOS DE PROCALCITONIA COMO MARCADOR DE GRAVEDAD EN PACIENTES CON INFECCION Y SEPSIS GRAVE

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:**

**ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO
EN ESTADO CRÍTICO**

P R E S E N T A

Dr. Jesús Fidel Rocha Machado.

ASESOR DE TESIS

Académico: Dr. Raúl Carrillo Esper.



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. CARLOS FERNANDO DIAZ ARANDA
Director del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de
Petróleos Mexicanos.

DRA. JUDITH LOPEZ ZEPEDA
Jefe de Enseñanza e Investigación.

DR. RAUL CARRILLO ESPER
Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Central Sur de
Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos
Asesor de Tesis.

INDICE.

Capítulos.

Introducción	4
Antecedentes	4
Justificación	18
Objetivo	19
Método	20
Resultados	21
Discusión	24
Conclusiones	24
Bibliografía	25

Introducción.

El presente trabajo se ha dedicado a la revisión de un problema de salud de actualidad, que representa un gran reto para el médico responsable de la Unidades de Terapia Intensiva. La sepsis reconocida como patología que afecta a todos los órganos y sistemas, por ello representa un factor de alta morbilidad y mortalidad hospitalaria. A través de los años la medicina crítica ha logrado importantes avances que han permitido desarrollar experiencia médica necesaria para tener un impacto positivo y benéfico en la terapia de apoyo vital ante la sepsis. En el terreno diagnóstico de la sepsis se ha implementado cultivos a todos los niveles y pruebas de escrutinio que detectan reactantes de fase aguda y respuesta inflamatoria sistémica, citocinas y demás sustancias, todas ellas con grados variables de sensibilidad y especificidad. El uso de pruebas sencillas y que pueden ser valoradas en la cabecera del paciente son mínimas, una de ellas que se ha empleado de forma reciente y con altos niveles de sensibilidad y especificidad es la detección de Procalcitonina (PCT). La PCT puede ser determinada en plasma, líquido cefalorraquídeo y secreción traqueal, con altos niveles de especificidad y sensibilidad. Consideramos que la detección oportuna de niveles elevados de PCT puede conllevar a un diagnóstico temprano orientado a la sepsis, permitiendo una terapéutica adecuada y oportuna.

Antecedentes.

La sepsis sigue siendo un problema de salud que se asocia con alta mortalidad y que impone a los médicos un gran reto desde el punto de vista preventivo, diagnóstico y terapéutico. Esta entidad era a principios del siglo pasado una verdadera excepción, sin embargo su frecuencia se ha incrementado en forma significativa y preocupante, las causas de esto han sido por un lado, el incremento en las infecciones adquiridas dentro de los hospitales así como también las poblaciones de pacientes de edad avanzada, mayormente sometidos a procedimientos quirúrgicos o invasivos, pacientes sometidos a trasplante o tratamiento con quimioterapia o radioterapia, cambios en la flora bacteriana de los hospitales en donde se emplean de forma indiscriminada antibióticos de amplio espectro, generado cepas de bacterias multiresistentes responsables de infecciones intrahospitalarias y específicamente en las unidades de cuidados intensivos (UTI) (1).

Definición.

La sepsis es definida habitualmente como una infección sistémica, cuyo diagnóstico se basa en cultivos sanguíneos positivos o en la identificación de un foco infeccioso primario, sin embargo en los últimos años se han observado pacientes con cultivos sanguíneos seriados negativos que presentan un curso clínico y parámetros similares a los pacientes observados con cultivos positivos. Se consideraron por algunos años parámetros metabólicos para su diagnóstico acuñando nombres como: síndrome séptico, septicemia, bacteriemia, etc. A partir del 1991 cuando el Colegio Americano de Enfermedades del Tórax y la Sociedad de Cuidados Críticos se reunieron en consenso con el objetivo de definir y categorizar la sepsis. Así se definió a la infección como el fenómeno causado por un microorganismo que en un momento dado invadían los tejidos que normalmente son estériles; se define bacteriemia como la presencia de bacterias específicamente en la sangre, obtenidas a través de cultivos; se denominó sepsis

a una infección manifestada por dos o más de los siguientes criterios: temperatura superior a 38° C o menor a 36° C, frecuencia cardiaca mayor de 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto o presión arterial de CO₂ menor de 32 mmHg, leucocitosis mayor de 12,000 por mm³ o menor de 4,000 mm³ ó más de 10% de formas en banda. Definiendo a estos puntos como el denominado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Actualmente el concepto se ha adecuado y se reconoce como sepsis a la presencia de datos clínicos de SIRS asociada a un foco infeccioso confirmado (por cultivo) o sospechado. Se crearon nuevos conceptos para definir situaciones clínicas específicas como sepsis grave a aquella asociada con la presencia de una o más disfunciones de órganos vitales; hipotensión asociada a sepsis cuando la presión sistólica permanecía menor de 90 mmHg o bien disminuía más de 40 mmHg de la presión basal, descartando alguna otra causa de la hipotensión (hemorragia, secuestro de líquido, etc.)(2).

Incidencia.

La incidencia real de la sepsis se desconoce, se calcula que de 300 a 500 mil casos al año ocurren en los Estados Unidos, representando la 13^a causa de mortalidad general y la más común de muerte en la UTI, con incidencia mínima de 10 casos por cada 1,000 ingresos hospitalarios. A pesar del tratamiento agresivo la mortalidad permanece entre 50 y 60% y en los mejores centros solo puede ser reducida a 40% (2).

Factores de Riesgo.

Los factores de riesgo para sepsis se han relacionado al advenimiento y empleo más extendido de antibióticos, con la selección de microorganismo de mayor resistencia a estos fármacos; otra causa ha sido el incremento de procedimientos invasivos sobre los pacientes previamente inmunosuprimidos secundarios a trasplantes, radioterapia, quimioterapia.

Etiología.

La etiología de la sepsis se encuentra relacionada a cualquier tipo de microorganismo que posee potencial a causar colonización, invasión e infección, los síndromes se originan más frecuentemente por bacilos gram negativos. Hasta hace algunos años predominaba *E. coli*, el grupo de *Klebsiella* sp. y *Proteus* sp; sin embargo recientemente *Pseudomona aeruginosa* es de los gérmenes más aislados, seguida de *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativos. La identificación del foco infeccioso siempre ha representado un serio problema y con mucha frecuencia éste tiene repercusión sobre la mortalidad. Waisbren hace más de 50 años demostró que el sitio de partida más importante de los gérmenes gram negativos en el 74% de los casos era la vía urinaria, seguida por la vía biliar con un 6%, otro 6% se iniciaba en el peritoneo y solo un 3% era desconocido. McCabe confirmó el foco infeccioso urinario como el principal con un 49%, seguida del sistema digestivo, sistema respiratorio y por último la piel, con porcentaje mínimo de causa no conocida. A partir del 1980 este grupo de causas no conocidas se asoció a infecciones de las líneas intravenosas comúnmente empleadas en los pacientes críticamente enfermos. A sí mismo en la década de los 90's, se asociaron más infecciones al uso de la ventilación mecánica, el aparato respiratorio se convirtió en un foco importante de infecciones y sepsis. Es importante hacer mención que cuando el foco infeccioso no puede ser identificado hay una relación muy directa con una mayor mortalidad. Un grupo de estudios recientes identifican el aparato gastrointestinal como el sitio de infección. Normalmente en sujetos sanos poseen mecanismo que mantienen la impermeabilidad de la flora bacteriana, cuando se presenta una pérdida de estos mecanismos como en pacientes con neutropenia en ayuno prolongado, desnutridos, con permanencia prolongada en áreas hospitalarias y que ha recibido antibióticos de muy amplio espectro. Estudios han demostrado que la carga intestinal de bacterias como *Pseudomona* y *Candida*, que se encuentra colonizando el intestino en número no elevado, pero cuando alteramos su microambiente con antibióticos el número y las posibilidades de migración a otros lugares se incrementa de forma exponencial y permanente (3).

Fisiopatología de la Sepsis y del Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (SDOM).

Se ha estimado que en Estado Unidos por año se presentan 500,000 casos de sepsis, 200 mil casos de choque séptico y 100 mil muertes por esta enfermedad. La sepsis y el SDOM a menudo son irreversibles con mortalidad de 60 a 80% en casos de afección de tres o más órganos. La fisiopatología exacta para el desarrollo de esta patología no ha sido completamente definida, es muy probable que se encuentre involucradas diferentes vías que finalmente dan lugar al complejo SDOM (Figura 1). El daño tisular primaria asociada a respuesta inflamatoria sistémica, da lugar al inicio del imbalance entre factores proinflamatorios y antiinflamatorios. Estas alteraciones que resultan permisivas en el desarrollo de la sepsis y del SDOM incluyen: mala distribución de la perfusión por un aporte y consumo de oxígeno disminuido; metabolismo alterado o combinación de ambos factores. Existe disminución del gasto cardiaco, presión de perfusión sistémica alterada, desvío selectivo de flujo sanguíneo hacia órganos vitales pero deterioro de las funciones de otros, con tendencia a vías metabólica anaerobias, lo cual resulta en estados de hipoperfusión o isquemia. La liberación de mediadores inflamatorios, el fenómeno de isquemia-reperfusión y la activación del sistema de la coagulación con formación de microtrombos compuesto por plaquetas, eritrocitos, polimorfonucleares y fibrina, obstruyen los capilares, disminuyendo el flujo sanguíneo y aporte de oxígeno a los tejidos. Los fenómenos de traslocación bacteriana se han relacionado a estados persistentes de respuesta inflamatoria sistémica que conlleva a SDOM aun y cuando todos los focos sépticos han sido erradicados (4).

La lesión endotelial difusa, representa un fenómeno relevante y de suma importancia en la patogénesis de la sepsis y del SDOM. Esta lesión es secundaria al efecto de mediadores inflamatorios sistémicos como: factor de necrosis tumoral, interleucinas 1 y 6, metabolitos del ácido araquidónico, factores proinflamatorios y proapoptóticos. La activación del factor nuclear κ ppa- β , es un determinante en el

inicio del proceso inflamatorio a nivel sistémico, al causar transcripción de un importante grupo de genes proinflamatorios.

Existen por lo menos dos patrones por los cuales el trauma y el choque pueden conducir al SDOM:

1. El modelo de la lesión única, en el cual el daño tisular masivo y el choque se combinan.
2. EL modelo de la lesión doble, en el cual un disparador menos intenso conduce a estados compensados de SIRS, pero se tornan vulnerables a lesión inflamatoria secundaria (hipoxia, isquemia o infección) lo cual precipita la DOM.

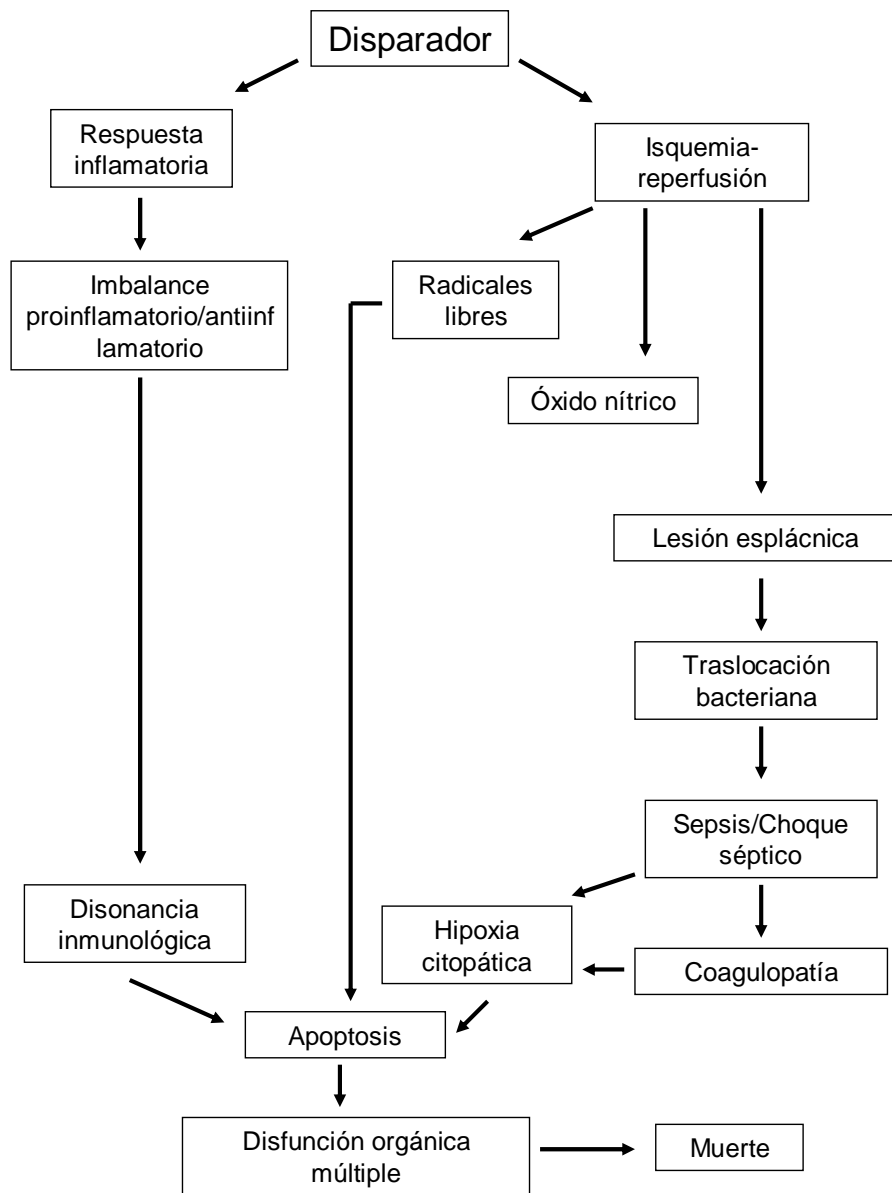


Figura 1. Diagrama de flujo de la fisiopatología de la disfunción orgánica múltiple.

Algunas otras hipótesis tratan de explicar el desarrollo de la DOM durante la sepsis: un consumo de oxígeno dependiente del flujo, fallas en la barrera intestinal, daño por isquemia-reperfusión y activación de la cascada inflamatoria por múltiples sistemas de mediadores.

La respuesta inflamatoria sistémica no controlada por el huésped, orquestada por una compleja interacción de mediadores producidos en forma endógena (citocinas, metabolismo de ácido araquidónico, óxido nítrico), elementos formes (neutrófilos, macrófagos), toxinas microbianas exógenas y el endotelio vascular (5).

Mediadores Inflamatorios en la sepsis.

Existen una serie de mediadores plasmáticos que poseen actividad pro y antiinflamatorias durante el progreso de una infección aguda y SIRS, depende de los niveles que alcancen, se determinará el grado de severidad de la misma (Tabla 1).

Las citocinas son un grupo de proteínas de bajo peso molecular (usualmente de 16 a 25 kDa) que son inducidas en la producción de numerosos tipos de células como un medio de comunicación de células a células. El número actual de citocinas se eleva cada vez más, cada una con estructura proteica distinta y rangos de actividad biológica diferente. Cada citocina posee la capacidad de actuar en diferentes células blanco a esta propiedad se le conoce *pleiotropismo*. Una vez que una citosina se produce, tiene la habilidad para producir mayor cantidad de la misma y así como de otras citocinas, resultando una amplificación y aparición de una cascada de eventos que finalmente causan sus efectos de forma positivos o negativos hacia los receptores de superficie específicos, seguidos por eventos intracelulares que culminaran en la síntesis de RNAm y proteínas en las células blanco.

Mediadores inflamatorios	Función
FNT-alfa	Proinflamatorio: activación de neutrófilos.
IL-1B	Proinflamatorio: activación de neutrófilos.
IL-6	Activación de crecimiento de leucocitos, proliferación de células progenitoras mieloides, piroxia y fase de respuesta aguda.
IL-8	Activación de neutrófilos y quimiotaxis.
FAP	Activación de plaquetas, activación de neutrófilos y quimiotaxis.
IL-10	Antiinflamatorio, inhibe la liberación de citocinas proinflamatorias.
C5a	Quimiotaxis, papel pro y antiinflamatorio.
ICAM-1	Adhesión de neutrófilos.
Sustancia P	Proinflamatorio

Tabla. 1. Mediadores inflamatorios. FNT- α : factor de necrosis tumoral α ; IL: interleucina; FAL: factor activador de plaquetas; C5a: complemento 5 activado; ICAM-1.

Las citocinas son activas en ínfimas concentraciones (fentomolar). Con muy pocas excepciones, no se producen constitutivamente, ya que las células de origen son incitadas a hacer una nueva citosina RNAm en cortos tiempo durante periodos de estrés o lesión por algunos estímulos externos. Esta producción origina una comunicación local célula a célula. Los niveles tisulares y no los niveles séricos son los responsables para la mayoría de los efectos biológicos de las citocinas.

Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT- α).

El FNT-alfa es una citocina de 17 kDa multifuncional implicado en la respuesta de fase aguda en trauma, infección bacteriana, inflamación, etc. Es derivado de los macrófagos activados y actúa en los receptores de membrana. Posee múltiples actividades biológicas y efectos deletéreos en la función de varios órganos y sistemas. Es potente inductor de IL-6 en leucocitos en fase temprana. Induce activación de fosfolipasa A₂, liberación de metabolitos tóxicos derivados del oxígeno y finalmente resulta en necrosis de los tejidos. En altas concentraciones el FNT-alfa produce trombosis intravascular y necrosis de los tejidos hemorrágicos. El efecto citotóxico es mediado por la fosfolipasa activada, metabolitos del ácido araquidónico, enzimas proteolíticas y radicales libres de oxígeno. Ayuda a mediar las respuestas sistémicas sépticas como fiebre, hipotensión, choque, liberación de hormonas catabólicas y lesiones orgánicas múltiples. Los niveles se encuentran elevados en órganos dístales a el sitio de lesión. En estudios experimentales en animales la inyección de FNT- α causa estado de choque a dosis dependiente con niveles plasmáticos detectables una hora después de la agresión y se incrementan de forma exponencial hasta las 6 horas siguientes. Los macrófagos infiltrados a los tejidos muestran reactivación con anticuerpos anti-FNT- α . El incremento de los niveles tisulares y séricos se correlaciona directamente con la severidad del daño e inflamación.

Interleucina 1 β (IL-1 β).

La IL-1 β es una citocina con propiedades proinflamatoria potentes derivado de los macrófagos, activa a los neutrófilos e induce regulación de adhesión molecular de

leucocitos y endotelio. La activación de IL-1 β se acompaña de producción de receptores que condicionan la producción de enzimas convertidora de interleucina-1. Al incrementarse los niveles séricos de IL-1 se presenta fiebre, hipotensión, coagulopatías por consumo, estado de choque profuso e incluso muerte súbita. En el caso específico de pancreatitis aguda causa destrucción localizada y necrosis con hemorragias severas, aunado a apoptosis de las células acinares.

Interleucina 6 (IL-6).

La IL-6 se produce por un gran número de células incluyendo, monocitos, macrófagos, células endoteliales, fibroblastos y células musculares lisas, en respuesta a estímulos por endotoxinas. La elevación de niveles de IL-6 se ha identificado en condiciones agudas como quemaduras, cirugía mayor, sepsis y pancreatitis. La respuesta de fase aguda se presenta a las 24 o 48 horas, que en caso de sepsis sugiere una evolución fatal. La pancreatitis severa presenta altos niveles séricos durante las dos primeras horas, que de continuar incrementando son fatales. Se considera a esta citocina como inductor primario de la respuesta proteica de fase aguda durante todo tipo lesión en directa correlación de la severidad.

Interleucina 8 (IL-8).

La IL-8 es una potente citocina con propiedades quimiotácticas a neutrófilos. Es secretada por monocitos, macrófagos, células endoteliales, células T, células NK, queratinocitos y condrocitos. La IL-8 es mediadora de enfermedades inflamatorias y es un indicador temprano de gravedad. El estímulo necesario para la producción de IL-8 es principalmente por lipopolisacáridos bacterianos, IL-1 y FNT- α .

Factor Activador de Plaquetas (FAP).

La FAP es un fosfolípido de bajo peso molecular que actúa vía específica en los receptores de la superficie celular que han sido identificados como las plaquetas, leucocitos y células endoteliales. Los niveles tisulares, pulmonares, sanguíneos se elevan indicando que la FAP es un mediador de respuesta inflamatoria sistémica.

Posee un potente efecto vasodilatador y activador de leucocitos implicados en el desarrollo de SIRS. La producción de FAP está estrechamente relacionada a IL-1 y FNT- α .

Interleucina 10 (IL-10).

La IL-10 es una citocina antiinflamatoria, en modelos experimentales, inhibe la liberación de IL-1, IL-6, FNT- α , representa un papel protector ante el SIRS. En sujetos sanos la IL-10 no es detectable en suero, pero en procesos inflamatorios severos como la pancreatitis aguda los niveles se incrementan de forma exponencial en las primeras 24 horas. La administración de IL-10 en modelos animales de sepsis tiene un efecto protector, con disminución de la severidad de la enfermedad.

Complemento C5 activado (C5a).

El C5a es una potente anafilatoxina y quimiotáctico que se genera en forma de C5 como parte de la vía clásica y alterna de la activación del complemento. Cuenta con efecto mixto: proinflamatorio y antiinflamatorio. Su actividad proinflamatoria se basa en la actividad de C5a actúa vía receptor C5 de la membrana en las células blanco y su efecto antiinflamatorio se observa ante la deficiencia de C5a de forma experimental.

Moléculas de adhesión intercelular – 1 (ICAM-1).

Las ICAM-1 son proteínas inducibles expresadas en la superficie de las células endoteliales. En condiciones fisiológicas no se expresan constitutivamente o en niveles muy bajos en la mayoría de los tejidos. Durante los eventos inflamatorios como la pancreatitis, lesión pulmonar, daño multiorgánico los niveles se incrementan de forma exponencial. Los ICAM-1 son contrarreceptores para antígenos asociados a función de los linfocitos CD11 y CD18. La expresión de ICAM-1 en las células endoteliales durante la pancreatitis contribuye a la evolución de la lesión pulmonar, al promover secuestro de neutrófilos.

Substancia P.

La Substancia P es un neuropéptido aminoácido que se libera del extremo de los nervios en los tejidos. Actúa vía receptores de membrana NK-1 y es un mediador de dolor, con papel importante en estados inflamatorios como el asma, lesión pulmonar por complejos inmunes, enfermedad inflamatoria pélvica, etc.

Procalcitonina (PCT).

La PCT es un péptido de 116 aminoácidos con peso molecular de 13 kDa, sintetizado como pro hormona de Calcitonina en las células C de la glándula Tiroides, a partir del gen CALC-I situado en el cromosoma 11 (Figura 2). En condiciones normales se sintetiza en pequeñas cantidades en la glándula tiroides y en células neuroendocrinas del pulmón (Figura 3). Sin embargo, en situaciones de sepsis se sintetiza en tejidos y órganos tan dispares como el bazo, hígado, testículos, grasa o cerebro, por lo que sus niveles en sangre se disparan. Algunos de los efectos durante la inflamación se han estudiado invitro y solamente se ha asociado a un moderado efecto quimiotáctico para monocitos (11,12).

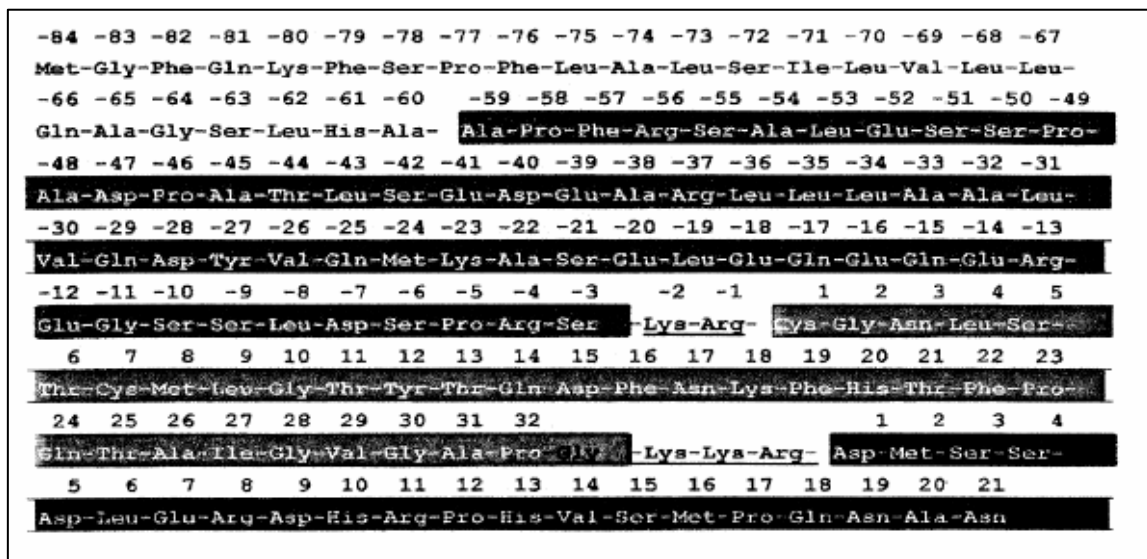


Figura 2. Estructura química de la Procalcitonina (PCT).

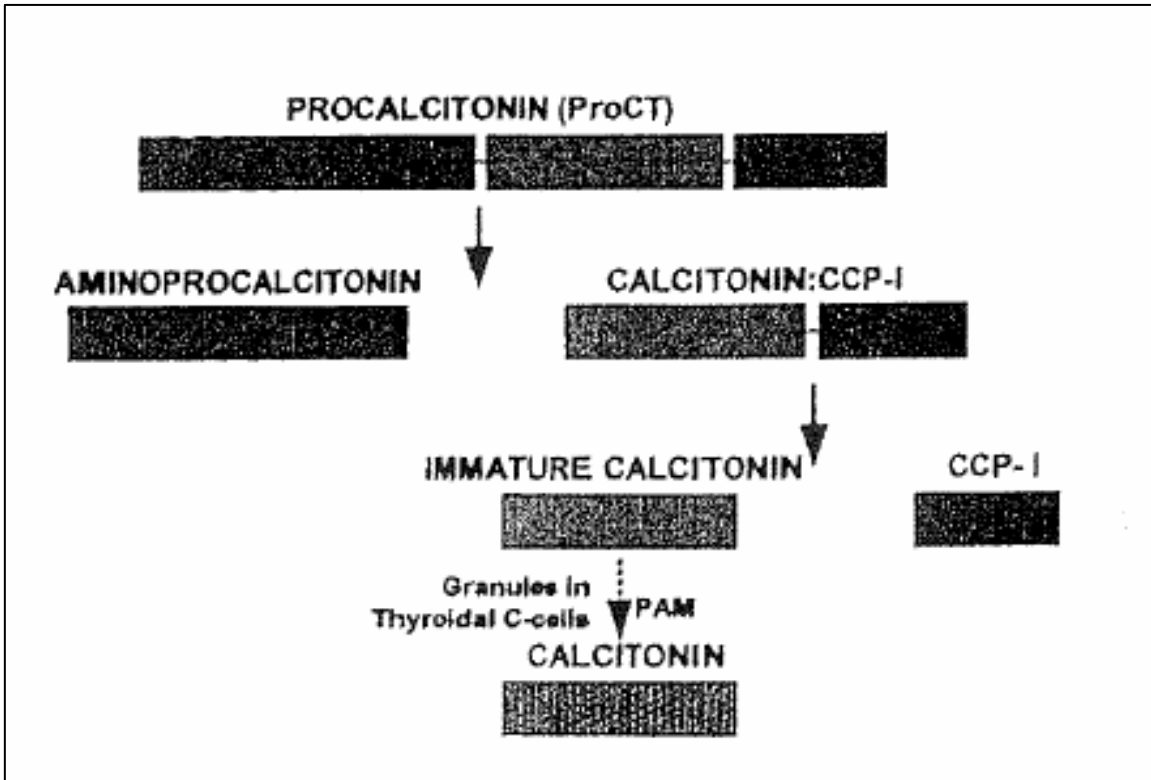


Figura 3. Síntesis de Calcitonina y Procalcitonina (PCT).

Escalas pronósticas en sepsis.

En los últimos años los médicos de la medicina crítica se ha dedicado al diagnóstico y tratamiento de los pacientes potencialmente recuperables o bien sin la patología de fondo es severa y avanzada por lo menos brindar una muerte digna, sin embargo la necesidad de estimar el pronóstico de los pacientes es tan antigua como la misma medicina. En los años 60 ya se hacía mención a la falla orgánica múltiple pero fue hasta 1970 cuando el Dr. Tilney sus colaboradores describen el síndrome clínico y la secuencia de pasos que se producían posterior a cirugía de aneurisma abdominal roto; iniciaba con falla circulatoria, seguida de falla respiratoria y renal, posteriormente digestiva (hepática y gastrointestinal), finalmente falla metabólica. Los órganos considerados como participantes y la cronología de los eventos para definir el síndrome variaban de uno u otro autor,

los criterios para definir la falla del órgano o sistema también variaban y se realizaban a sus propios criterios.

La primer escala pronostica desarrollada fue publicada por el Dr. William Knaus con sus propios criterios para falla orgánica múltiple (APACHE) y en conjunto con el Dr. Le Gall aclararon los determinados puntos epidemiológicos. Actualmente es de mayor utilidad clínica determinar y entender la DOM, como el desarrollo progresivo de una disfunción de dos o más sistemas u órganos que resultan como consecuencia de lesión aguda a la homeostasis sistémica. Esto permite un diagnóstico clínico precoz, dando oportunidad de intervenir de forma activa y rápida para tratar de revertir el proceso que originó el daño. La magnitud de las disfunciones encontradas y el número de órganos en disfunción nos da un indicio de la gravedad del proceso subyacente.

La escalas de valoración pronostica de mayor empleo actual en las Unidades de Terapia Intensiva son los siguientes: el Sistema Simplificado Fisiológico Agudo (SAPS), las tres formas del Sistema de Evaluación Fisiológica (APACHE I, II y III) y el Índice de disfunción Orgánica Secuencial (SOFA) (11.12). Ningunos de estos sistemas de clasificación son aceptados universalmente, es por ello que actualmente continúan en procesos de revisión y modificación.

APACHE II.

Esta escala de sistemas pronósticos (SP), correlaciona el estado fisiológico del paciente así como las reservas orgánicas subyacentes. El sistema inicialmente consistió en evaluar 34 variantes clínicas y una evaluación del estado físico del paciente previo a su ingreso a la UTI, fue modificado en varias ocasiones, siendo la versión APACHE II la usada para este estudio, ya que simplifica las variables clínicas a solo 12 y edad del paciente, es hasta el momento la versión más empleada en nuestra unidad. Estos puntos son: temperatura, presión arterial media, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial de oxígeno en gasometría arterial (PaO₂), pH arterial, sodio sérico, potasio sérico, creatinina

sérica, hematocrito, leucocitos, escala de Glasgow y la edad del paciente. La sensibilidad de esta escala es de 84% con una especificidad de 46 %.

SOFA:

Escala diseñada por el Grupo de Estudio Europeo de la Sepsis y sus Problemas Relacionados. Consiste en un sistema para describir las funciones y fallas orgánicas en pacientes en estado crítico, muchos de ellos sépticos. Se analizan parámetros que en algún momento pueden estar relacionados con la disfunción orgánica. Los sistemas evaluados son: el respiratorio a través de la relación PaO_2/FiO_2 , la coagulación mediante la cuenta plaquetaria, la falla hepática con la cuantificación de las bilirrubinas séricas, el problema cardiovascular por la presencia de hipotensión arterial y manejo o no de aminos, los niveles de creatinina séricos en el caso del sistema renal. El sistema SOFA busca evaluar factores de riesgo de morbilidad diferentes a los de la mortalidad y relacionarlos con la severidad de la disfunción orgánica. La sensibilidad de esta escala es de 60% con una especificidad del 92%.

JUSTIFICACION.

La Procalcitonina (PCT) es la prohormona de la calcitonina que fue descrita como nuevo e innovador parámetro de infección en 1993. En individuos sanos los valores séricos son muy bajos de <0.5 ng/ml y en infecciones graves asciende hasta 1.000 ng/ml, sin alteraciones en las concentraciones plasmáticas de calcitonina (7,8,9). Petijean y Assicot han investigado su biosíntesis, estructura molecular y secuencia de aminoácidos, los estudios de Becker y Meisner la han relacionado con una mas de las citocinas proinflamatorias. Se ha demostrado un incremento rápido a partir de las tres horas de la inyección intravenosa de endotoxinas en cerdos sanos, con un pico máximo a las 6 horas, con vida media de 25 a 30 horas. Se ha relacionado concentraciones altas de PCT (1.000 ng/ml) con quimiotaxis invitro de neutrófilos y polimorfonucleares. Los niveles séricos de PCT pueden medirse de forma semicuantitativa o cuantitativamente mediante un ensayo bioquímico, la medición semicuantitativa, se basa en inmunocromatografía de un paso con un marcador inmunológico (10,11,12). La medición cuantitativa manual utiliza la inmunoluminiscencia de un paso con dos anticuerpos monoclonales frente a la PCT (13,14,15,16,17).

La determinación de Procalcitonina se realizara en nuestra unidad mediante la prueba semicuantitativa (B.R.A.H.M.S. PCT-Q®), no implica ningún riesgo para el paciente, la muestra es tomada como parte rutinaria de los exámenes de ingreso. Con éste protocolo se pretende realizar de forma oportuna el diagnóstico de infección y sepsis grave e iniciar el manejo necesario, correlacionándolo posteriormente con las escalas de gravedad (SOFA y APACHE II). El resultado del presente estudio nos permitirá evaluar de forma temprana a los pacientes e impactar de forma directa en su terapéutica y en la morbilidad. Los resultados obtenidos por la prueba semicuantitativa alcanzan un 90–92% de la sensibilidad y un 92–98% de la especificidad diagnósticas que fueron determinadas con el LUMItest® PCT en estudios clínicos. La evaluación de las concentraciones de PTC ha sido elaborada a base de lo datos disponibles en la literatura medica mundial (Tabla 2).

OBJETIVO GENERAL.

Determinar la correlación de los niveles séricos de PCT con el grado de gravedad de pacientes sépticos ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva.

OBJETIVOS PARTICULARES.

- Medir los niveles séricos de Procalcitonina en pacientes sépticos que ingresan a la Unidad de Terapia Intensiva.
- Valorar la gravedad en base al APACHE II y las disfunciones orgánicas con la escala de SOFA.

Pacientes	PCT [ng/ml]
Personas normales	< 0,5
Procesos inflamatorios crónicos.	< 0,5
Infecciones virales y por hongos	< 0,5
Infecciones bacterianas locales leves hasta medianas.	< 0,5
SIRS, politrauma, quemaduras	0,5 – 2
Infecciones bacterianas graves, fiebre séptica, insuficiencia multiorgánica.	2 - 10

Tabla 2. Niveles de Procalcitonina están validados en estudios.

MÉTODO.

Estudio prospectivo, longitudinal, descriptivo en pacientes ingresados a la unidad de terapia intensiva con diagnóstico de sepsis durante 3 meses.

Se estadificaron disfunciones orgánicas por medio de Índice de disfunción orgánica secuencial (SOFA) y riesgo estimado de mortalidad por sistema de evaluación fisiológica (APACHE II). Se hemocultivaron y determinaron los niveles en sangre (plasma) de PCT al ingreso y a las 24 horas por método semicuantitativo de ensayo bioquímico (B.R.A.H.M.S. PCT-Q®) (Figura 4). Método estadístico: SPSS v12.0.



Figura 4. Prueba semicuantitativa para la detección de PCT. Resultado positivo.

RESULTADOS.

Se evaluaron 29 pacientes (Tabla 3), 10 mujeres (34%) y 19 hombres (66%) con sepsis (Tabla 4) a los que se confirmó foco infeccioso positivo en sangre a las 48 horas de diferente etiología bacteriana (*Staphylococcus epidermidis* 48.3%). (Tabla 5).

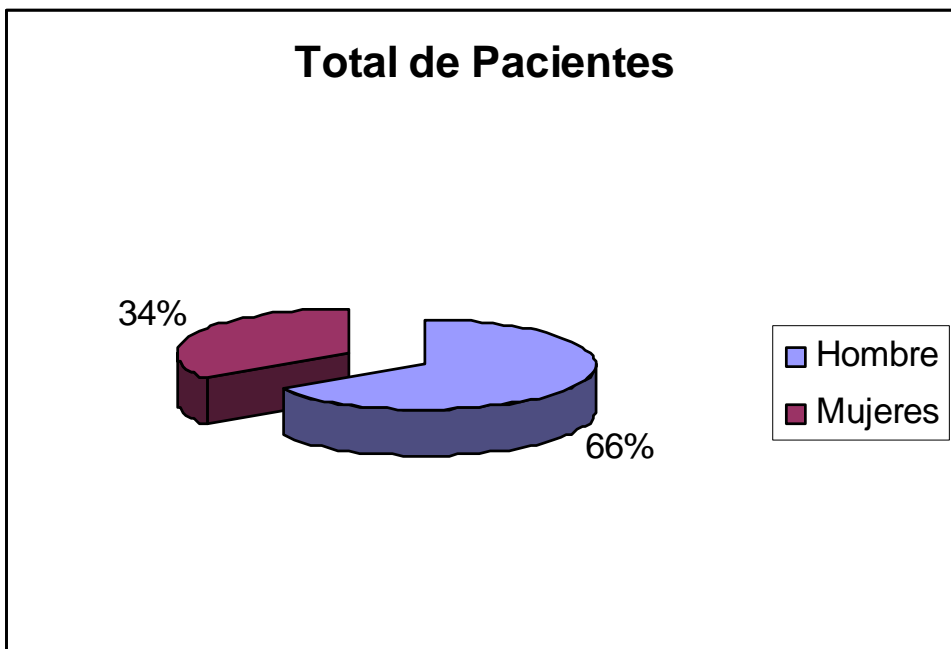


Tabla 4. Total de pacientes ingresado a estudio.

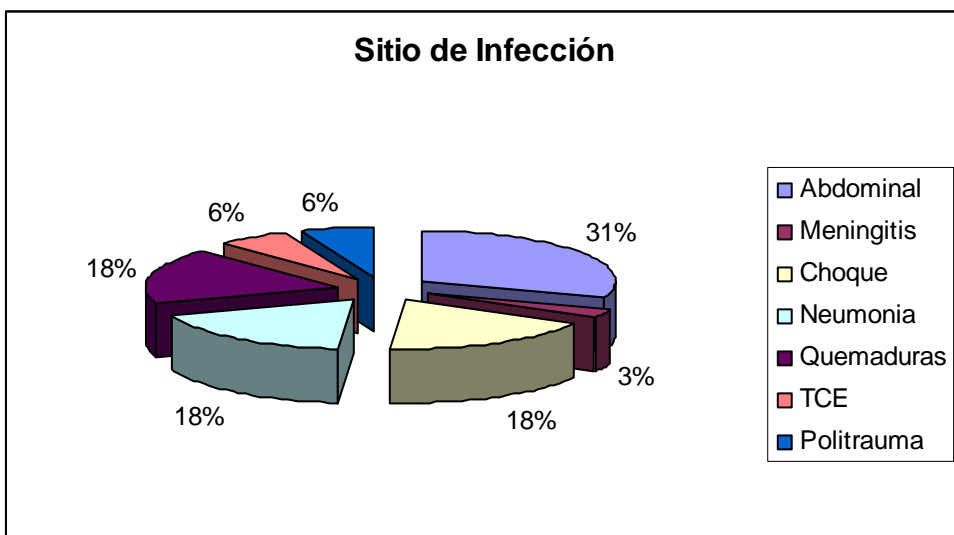


Tabla 5. Sitio de Infección.

Los niveles plasmáticos de PCT por técnica semicuantitativa (Figura 4) fueron significativamente elevados (niveles mayores de > 2ng/ml) al ingreso (Tabla 6) con puntajes altos de SOFA (>6 puntos) y APACHE II (>10 puntos). Los niveles plasmáticos de PCT disminuyeron a las 24 horas (niveles menores de > 2ng/ml) (Tabla 7) en correlación directa con disminución de puntajes de SOFA y APACHE II (Tabla 8).

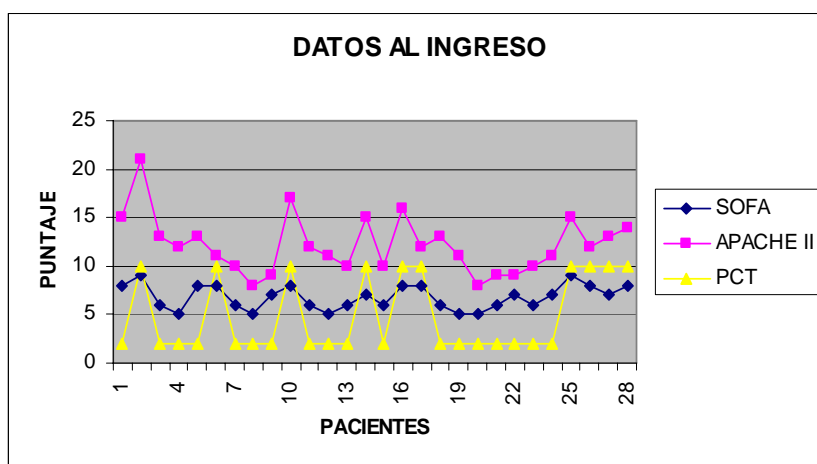


Tabla 6. Datos de ingreso.

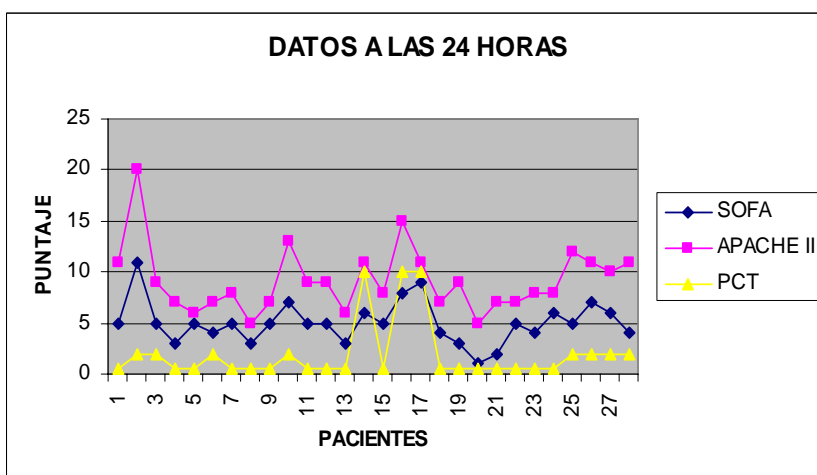


Tabla 7. Datos a las 24 horas.

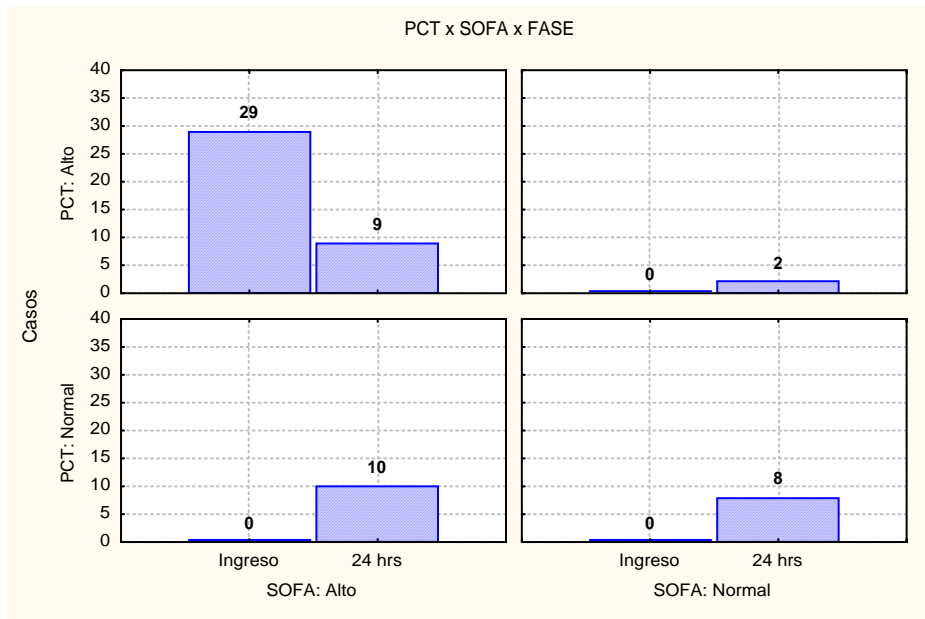


Tabla 8. Correlación de niveles de PCT al ingreso y a las 24 horas con escala SOFA.

DISCUSION.

A partir de las primeras publicaciones en 1993, los valores elevados de PCT en adultos con sepsis e infección han sido ampliamente estudiados y publicados en la literatura mundial. Los trabajos engloban estados de sepsis, choque séptico, choque cardiogénico, trauma múltiple, estados postoperatorios, trasplante de órganos y cirugía cardiaca, sin embargo su correlación con escalas de valor pronostico son más reducidas y en Latinoamérica incluyendo México no se ha publicado ningún trabajo hasta este momento. En nuestra casuística, los niveles de PCT se detectaron elevados (>2.0 ng/ml) en el 100% de los pacientes con puntajes de escalas de valor pronostico altas (APACHE II y SOFA), en las cuales se confirmo foco infeccioso bacteriano a las 48 horas por medio de hemocultivo en agar sangre.

Estos resultados coinciden con los publicados en estudios multicéntricos y reconocimiento mundial. La sensibilidad baja de 47.7% (Yates $p=0.00000140$) se relaciona muy probablemente con el número de la muestra, con valor predictivo alto del 81.1%. En el presente trabajo no fue posible evaluar la especificidad, no incluyo grupo control, ya que por motivos económicos propios del autor de este estudio, no contó con un mayor número de pruebas. Al revisar la literatura se corroboró que la especificidad llega a ser hasta del 100%. La medición de niveles de PCT en plasma en pacientes que ingresan a la UTI con diagnóstico de sepsis, permite iniciar un tratamiento temprano con antibióticos y de esta manera disminuir la mortalidad, correlacionado en este estudio con la disminución de los puntajes de las escalas de gravedad. Cabe hacer mención que el solo inicio en forma temprana del tratamiento con antibiótico ha demostrado disminuir la muerte asociada a sepsis, aunado esto a la terapia de apoyo vital.

CONCLUSIONES.

En el diagnóstico de sepsis es fundamental definir un proceso infeccioso sospechado o confirmado de forma oportuna con el fin de iniciar la terapia antimicrobiana temprana y dirigida. El cultivo continúa siendo el estándar de oro pero difiere hasta 48 horas el inicio en el manejo. Los niveles plasmáticos de PCT son de gran ayuda en el diagnóstico temprano y el inicio de tratamiento dirigido en pacientes con sepsis y puntajes altos de SOFA y APACHE II. Los niveles plasmáticos de PCT elevados se asocian con puntajes altos de SOFA y APACHE II. En nuestro estudio la determinación de PCT se muestra como un excelente marcador de infección y sepsis grave, aplicable a infecciones bacterianas invasivas, representa un examen que se puede evaluar y monitorizar sus tendencias en la cabecera del paciente de forma práctica y sencilla.

BIBLIOGRAFIA:

1. M. Levy, FCCP; M. Fink. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31(4): 1250-1256.
2. K. Reinhart. Diagnosis of Sepsis. *Minerva Anesthesiol.* 2001; 67: 675-681.
3. H. Gerlach. Sepsis in 2003: are we still in the middle of nowhere? *Current Opinion in Anaesthesiology* 2004, 17:97–106.
4. G. Martin, D. Mannino. The Epidemiology of Sepsis in the United State from 1979 through 2000.
5. N. Riedemann, RF. Guo. The enigma of sepsis. *J Clin Invest* 2003; 112: 460-467.
6. K. Becker, E. Nylén. Calcitonin: Structure, Molecular Biology and Actions. *Principles of Bone Biology.* 1996. Chapter 24. 471-494.
7. A. Luzzani, E. Polati. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of Sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31(6): 1737-1741.
8. ED. Carrol, A. Thomson. Procalcitonin as a marker of Sepsis. *International of Antimicrobial Agents.* 2002; 20: 01-09.
9. B. Müller, KL Becker. Procalcitonin: How a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly* 2001; 131:595–602.
10. K. Oberhoffer M, Meier-Hellmann. Procalcitonin– A New Indicator of the Systemic Response to Severe Infections. *Infection* 1997; 25 (6): 329-334.
11. H. Meisner, F. Dirschedl. Procalcitonin: a new marker for diagnosis of acute rejection and bacterial infection in patients after heart and lung transplantation. *Transplant Immunology* 1998, 6: 235-241.
12. J. Schröder, K-H. Staubach. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. *Langenbecks Arch Surg* 1999, 384: 33-38.
13. FM. Brunkhorts, B. Al-Narvas. Procalcitonin, C-reactiva protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe penumonia. *Clin Microbiol Infect.* 2002; 8: 93-100.

14. YJ. Lee. Predictive comparisons of procalcitonin (PCT) level, arterial ketone body ratio (AKBR), APACHE III score and multiple organ dysfunction score (MODS) in systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Yonsei Med J*, 2004; 45 (1): 29-37.
15. S. Braithwaite. Procalcitonin – Marker or mediator? *Crit Care Med* 1998; 26 (6): 977-978.
16. J. Whicher, J. Biennu. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 483-493.
17. Y. Lee, Ch. Park. Predictive Comparisons of Procalcitonin (PCT) level, Arterial Ketone Body Ratio (AKBR), APACHE II Score and Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) in Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). *Yosei Medical Journal* 2004; 45 (29): 29-37.