



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE
ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

**PROCALCITONINA COMO PREDICTOR DE
EXITO O FALLA EN EL TRATAMIENTO
EMPIRICO INICIAL EN SEPSIS**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN:
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO**



Presenta:

Dra. Sandra Luz Cisneros Valentín

Asesor de Tesis:

Dr. Manuel Poblano Morales

MEXICO, D.F. FEBRERO 2007.



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.

AGRADECIMIENTOS

A **Dios** por la vida, la salud y el trabajo, herramientas necesarias para “ser y estar”.

A mis **maestros** que me brindaron el conocimiento y las enseñanzas suficientes para cumplir satisfactoriamente con esta meta profesional..... la subespecialidad.

A mi **familia** por el amor, confianza, comprensión, apoyo y paciencia incondicionales para seguir siempre adelante y alcanzar este sueño ahora palpable.

A mis **pacientes** pues sin ustedes no hubiese sido posible continuar mi preparación diaria.

A mi mejor **amiga** Angélica.

A **ti** que ante la tempestad me tendiste la mano y tu apoyo fue fundamental para llegar al final.

INDICE

I. Justificación

II. Marco teórico

III. Planteamiento del problema

IV. Objetivo

V. Hipótesis

VI. Tipo de estudio

VII. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

VIII. Metodología

Puntos finales a evaluar

IX. Análisis de resultados

X. Resultados

XI. Discusión

XII. Conclusiones

XIII. Propuestas

XIV. Anexos

XV. Bibliografía

JUSTIFICACION

La sepsis es motivo de ingreso frecuente en las Unidades de Terapia Intensiva (UTI) en el mundo, situación que ocurre de manera semejante en nuestro país. En la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Juárez de México en el año 2005, el diagnóstico de sepsis fue de 85% de los egresos, siendo uno de los motivos de ingreso y egreso más comunes, con una mortalidad del 45%*.

La mortalidad de la sepsis es elevada en muchos hospitales del mundo como ocurre en nuestro servicio, casi siempre por Síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM). Recientemente se ha desarrollado un programa financiado por la Society of Critical Care Medicine y la European Society of Critical Care Medicine (SCCM/ESCCM) conocido como ***Surviving Sepsis Campaign Guidelines***, y que comprende una serie de recomendaciones apegadas a la metodología de la Medicina Basada en Evidencias, demostrando que la mortalidad disminuye en UTI's de diversos países, al ponerlas en práctica.

Una de estas recomendaciones está encaminada al inicio temprano de antibióticos dentro de las primeras horas de sospecha de sepsis y la toma de cultivos previo al inicio de la terapia antimicrobiana, la cual será empírica en relación a la epidemiología del posible germen causal. También es prioritario el control de la fuente de infección, ya sea con el drenaje de las colecciones en caso necesario, así como de la cobertura antimicrobiana adecuada.

En la mayoría de los casos la respuesta al tratamiento es adecuada, pero en ocasiones el proceso infeccioso se torna difícil de controlar y es necesario modificar y/o agregar antibióticos, tomando en cuenta las condiciones clínicas (persistencia o incremento de respuesta inflamatoria sistémica) y los resultados de estudios de laboratorio, bacteriológicos y/o de gabinete. Esta modificación en el esquema de antibióticos en caso necesario es prioritaria, ya que de no hacerlo la infección se puede tornar muy grave, y más aún cuando se trata de problemas sépticos agresivos desde un inicio.

*FUENTE: Base de datos de la Unidad de Terapia Intensiva. HJM

Es por lo anterior que se hace indispensable contar con marcadores clínicos y/o bioquímicos que puedan identificar en forma muy temprana que la cobertura

antimicrobiana es la óptima en pacientes con sepsis. Desde hace algunos años se ha trabajado con PCT, como una proteína cuya elevación sérica está relacionada con infección. Previamente se ha utilizado en neumonía no grave y su correlación con la respuesta terapéutica.

Por estas razones, decidimos realizar este estudio en la Unidad de Terapia Intensiva, encaminado a identificar en forma temprana la respuesta terapéutica antimicrobiana en pacientes con sepsis, mediante la medición de procalcitonina y conocer en cuantos pacientes la elevación de esta sustancia pudo modificar el esquema antibiótico establecido en forma empírica.

MARCO TEORICO

SEPSIS

La sepsis (**Anexo 1**) es un problema muy frecuente en las Unidades de Terapia Intensiva y en la actualidad sigue teniendo una mortalidad elevada^{1,2}. En Estados Unidos tiene una incidencia de 750,000 casos al año, y de éstos, más de 210,000 pacientes afectados mueren, con un costo de 16.7 billones de dólares anuales³.

Respuesta Hemodinámica en la sepsis

Los procesos patológicos que llevan a choque séptico, tienen sus bases en primera instancia en la vasodilatación, la reducción del volumen efectivo circulante y posteriormente en una disminución de la contractilidad miocárdica. La vasodilatación arterial origina una caída de la resistencia vascular sistémica (RVS) por lo que hay una disminución de la tensión arterial, a menos que el gasto cardíaco (GC) aumente proporcionalmente en forma compensatoria. Esta situación es la que ocurre en fases iniciales de la sepsis cuando en sujetos con una reserva cardíaca normal la respuesta cardiovascular es adecuada.

Cuando el GC aumenta ante la vasodilatación, se expresa clínicamente con un aumento en la amplitud del pulso, lo que caracteriza el estado hiperdinámico. La hipotensión obviamente aparece cuando el GC no se mantiene en un nivel adecuado en presencia de RVS bajas, lo cual es característico de fases tardías, en las que se presentan grandes pérdidas de volumen efectivo circulante, vasodilatación excesiva y sostenida o una insuficiente reserva miocárdica^{4,5,6}. Aún cuando la presión sanguínea y el GC sean aceptables desde el punto de vista clínico, existen razones para creer que la distribución sistémica del flujo sanguíneo es anormal y que la utilización de sustratos energéticos y oxígeno está afectada por la vasodilatación sistémica, con daño en la capacidad microvascular para distribuir el flujo sanguíneo de manera óptima. Esto hace que algunos tejidos reciban un flujo sanguíneo nutriente pero insuficiente para sostener el metabolismo aeróbico manifestándose clínicamente por un GC alto, con aporte de sangre oxigenada (DO_2) mayor de la normal, para tratar de cubrir las demandas titulares de oxígeno; sin embargo, en situaciones de mayor daño tisular puede provocar menor consumo de oxígeno en la microcirculación (VO_2), en presencia de una concentración venosa de oxígeno alta (CvO_2) indicativa de la baja extracción de oxígeno (EO_2) junto con evidencia clínica

de hipoperfusión en algunos sistemas y acidosis láctica sistémica, la cual a su vez es secundaria a una alteración del metabolismo del piruvato. Estos trastornos de flujo microvascular se han asociado a un peor pronóstico^{4,7}.

Diagnóstico de sepsis

El diagnóstico de sepsis, debe estar apoyado con el hallazgo positivo de marcadores usuales de infección (fiebre, leucocitosis, PCT, proteína C reactiva –PRC-) ³. Siendo el mejor método diagnóstico para infección grave, un cultivo bacteriológico positivo² (de preferencia tomado previo al inicio de antibióticos y repetirlo en caso de no haber respuesta al tratamiento o ante la evidencia clara de infección, y en caso de reporte de cultivo sin desarrollo bacteriano) (Nivel de evidencia E), ya sea de secreciones y/o fluidos (orina, drenajes, sangre). El cultivo de sangre debe ser tomado de 2 sitios diferentes (vía periférica y vía central) (Nivel de evidencia B), en 2 medios de cultivo diferentes, colocando al menos 10ml de sangre (Nivel de evidencia D) ^{7,8}, con técnica estéril.

Sitios más comunes de origen de sepsis

Los sitios más comúnmente afectados son el tracto respiratorio, abdomen y sangre. En el 90% de los casos, la sepsis se debe a la presencia de bacterias Gram positivas y Gram negativas, siendo éstas últimas más frecuentes^{7,9}. Especies de *Candida*, en algunas ocasiones, son la causa de infecciones sistémicas graves⁹.

Neumonía

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC), tiene una incidencia de 2-12 casos/1000 habitantes al año. En la mayoría de los casos el tratamiento es ambulatorio. El 20% de los casos ameritan manejo hospitalario¹⁰.

La NAC grave requiere manejo en UTI, ocupando el 10% del total de los ingresos a estas unidades. Su mortalidad asciende hasta 36.5% (21.7%-57-3%). El diagnóstico clínico se basa en las guías de la Sociedad Americana de Tórax (ATS) y el serológico incluye cultivos de sangre, expectoración y detección de *Legionella* en orina, así como determinación de Gram negativos en líquido pleural en caso necesario. La detección microbiológica se puede tener en el 50% de los casos (Nivel

de evidencia D)^{8,9}, siendo *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* los principales microorganismos aislados. Aproximadamente el 10% de los casos no responden al tratamiento empírico, incrementándose la mortalidad por arriba del 40%-50% (Nivel de evidencia D)⁹.

La neumonía asociada al ventilador (NAV) se caracteriza por una serie de signos y síntomas relacionados al tiempo de asistencia mecánica ventilatoria (Nivel de evidencia D), y su diagnóstico está apoyado por el cultivo positivo, obtenido por aspiración o lavado bronquial, siendo éste último 5% más específico que el primero (Nivel de evidencia B). El tratamiento inicial recomendado para la NAV, se basa en las guías de ATS¹¹ que recomienda el uso desescalonado de antibióticos de acuerdo al resultado de antibiograma del cultivo de expectoración, siendo los gérmenes más frecuentes *H. influenzae* (23%), *S. aureus* (21.5%), *P. aeruginosa* (15%), *S. pneumoniae* (15%) y *A. Baumannii* (8.6%), y los antibióticos más usados de manera empírica son carbapenems (30%), piperacilina/tazobactam (18.2%), ceftazidima (15.7%) y cefepime (14.9%)¹².

Sepsis abdominal

El diagnóstico de sepsis abdominal (abscesos, perforación del tracto gastrointestinal o biliar, isquemia o infarto intestinal, pancreatitis necrótica, laparotomía exploradora complicada con infección), en la mayoría de los casos, se apoya con estudios de gabinete (Nivel de evidencia E), siendo la Tomografía axial computarizada (TC) el estudio de mayor especificidad, comparado con el ultrasonido (USG) abdominal, para detectar abscesos (páncreas). La resonancia magnética (RM), tiene mayor utilidad en casos de abscesos intraperitoneales (Nivel de evidencia E)⁹. El tratamiento, al igual que en los casos de mediastinitis e infección por catéter, no sólo incluye la utilización de antibióticos de manera empírica y temprana, sino que parte importante y fundamental es el drenaje de la colección, debridación de tejido isquémico o necrótico, así como el retiro de drenajes o catéteres instalados^{7,8,9,13}(Nivel de evidencia E)⁹.

En todos los casos de sepsis, la utilización de monoterapia en comparación con terapia antimicrobiana combinada, ha demostrado ser igualmente eficaz (Nivel de

evidencia E), con el uso de carbapenems (Nivel de evidencia B), cefalosporinas de tercera o cuarta generación (Nivel de evidencia B), y penicilinas con actividad anti-pseudomona combinada con inhibidores de la β -lactamasa (Nivel de evidencia E). El uso de azoles (fluconazol) (Nivel de evidencia A) y equinocandinas (caspofungina) (Nivel de evidencia B) son igual de eficaces pero menos tóxicas que la Anfotericina B (Nivel de evidencia B), y están recomendadas cuando se considera sepsis por candidemia, situación que implica mayor morbilidad, mayor estancia hospitalaria e incremento de la mortalidad del 40% al 60%⁷.

Evolución y Manejo de la Sepsis

La sepsis inicia por la presencia de toxinas originadas por las bacterias que desencadenan la liberación de numerosas sustancias inflamatorias al activarse el endotelio, originando así una respuesta inflamatoria sistémica no controlada que si evoluciona hasta su forma más grave se manifiesta como choque séptico. (**Fig. No. 1**).

Una de las complicaciones más graves de la sepsis es el Síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM), cuya presencia denota infección grave descontrolada, que perpetuará una inflamación sistémica también descontrolada, favoreciendo de esta manera hipoxia tisular, incremento de la apoptosis y coagulopatía microvascular. Por lo tanto, su prevención, será mediante el mismo control de la sepsis¹⁴.

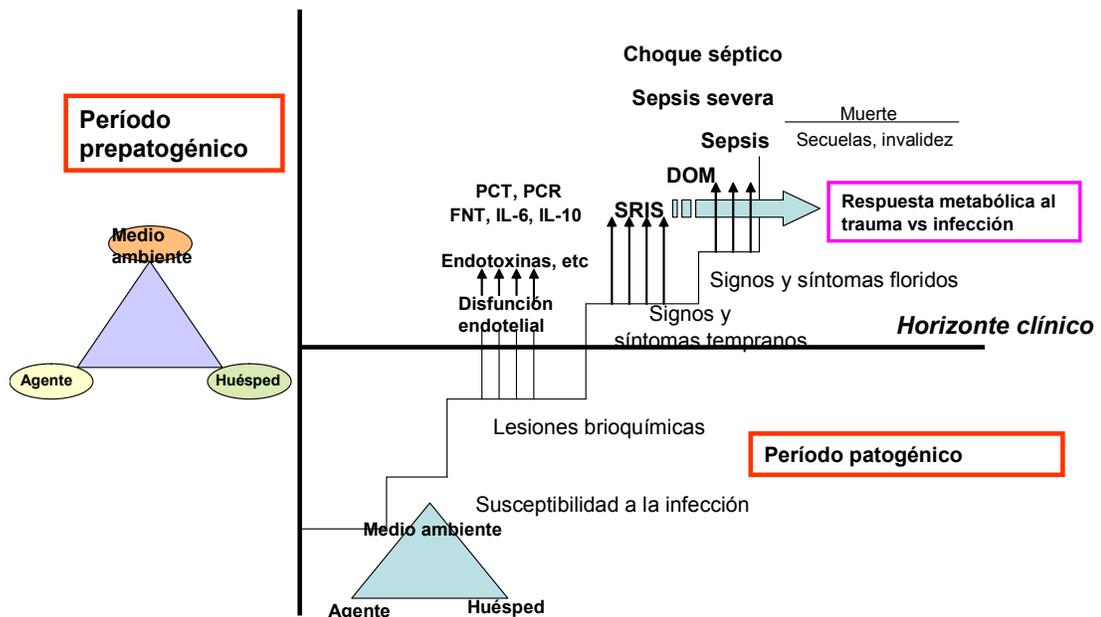


Figura 1: Condiciones infecciosas y no infecciosas (dolor, respuesta metabólica al trauma, etc.), desencadenan SRIS. En el paciente de UTI, hacer esta diferencia resulta complicada, puesto que ambas entidades superan el horizonte clínico (signos y síntomas). Cuando la infección sobrepasa el Horizonte clínico, puede retrasar el diagnóstico de sepsis y evolucionar a etapas de mayor gravedad y deterioro (sepsis, sepsis grave, FOM o muerte)
SDOM: síndrome deterioro orgánico múltiple. SRIS: Síndrome respuesta inflamatoria sistémica. Fuente: Revista Medicina Crítica y Terapia Intensiva⁵¹

El control de la respuesta inflamatoria sistémica como parte de la infección², el cumplimiento de las metas tempranas de manejo para sepsis grave^{15,16,17,18} y el inicio de una terapia antimicrobiana temprana⁹ forman parte del tratamiento integral y urgente del paciente en la UTI y es uno de los objetivos principales en el control de la fuente en la sepsis^{7,19}. Los antibióticos se indican de manera empírica, tomando en consideración el agente causal más frecuente del sitio de infección y la epidemiología del lugar, es decir, si es pulmonar, abdominal o genitourinario y de origen nosocomial o comunitario, respectivamente.

En la mayoría de los casos la respuesta al tratamiento es adecuada, pero cuando el proceso infeccioso se torna difícil de controlar es necesario modificar y/o agregar antibióticos, tomando en cuenta las condiciones clínicas (persistencia o incremento de respuesta inflamatoria sistémica) y los resultados de estudios de laboratorio, bacteriológicos y/o de gabinete. Esta modificación en el esquema de antibióticos en caso necesario es prioritaria, ya que de no hacerlo, la infección se puede tornar muy grave, y más aún cuando se trata de padecimientos sépticos agresivos desde un inicio. Para poder realizar esta modificación o ajuste de tratamiento antimicrobiano,

es necesario apoyarse en marcadores séricos que indiquen de manera temprana tanto el control de la infección como la correcta indicación del antibiótico.

PROCALCITONINA

Marcadores tempranos de sepsis

Existen diferentes marcadores de inflamación en sepsis como son: FNT, IL-1, IL-6, IL-8, PCR entre otras⁹, y en los últimos años se ha utilizado a la procalcitonina, en el diagnóstico y seguimiento de la sepsis^{2,20,21}.

El primer estudio fue publicado por el Dr. Gendrel y cols. (1993)²², y pudo comprobar la asociación entre infección bacteriana grave en niños y la elevación de la PCT, a partir de entonces se han hecho múltiples estudios que apoyan su utilidad en el diagnóstico de sepsis²³⁻³¹.

Un estudio recientemente publicado por Jensen, demostró que niveles de PCT muy altos así como el incremento de la misma tan sólo por 1 día, es suficiente para considerarse como factor predictor independiente de mortalidad a los 90 días después del ingreso a UTI. La mortalidad se incrementa por cada día que incrementa la PCT. Los niveles altos de PCR así como la leucocitosis, no predicen la mortalidad de la misma manera³².

Bioquímica

La PCT es un polipéptido precursor de la calcitonina (CT) y deriva de una preprohormona llamada preprocalcitonina. Está formada por 116 aminoácidos, con un peso molecular de 12,795 kdaltons (kDa)^{21,22,33}. La molécula tiene dos terminales: la **katacalcina** o CCP-1 o péptido-1 carboxiterminal de calcitonina, constituido por 21 aminoácidos y la **aminoprocitonina** o terminal amino con 57 aminoácidos^{3,22,34,35} (*Figura 2*).

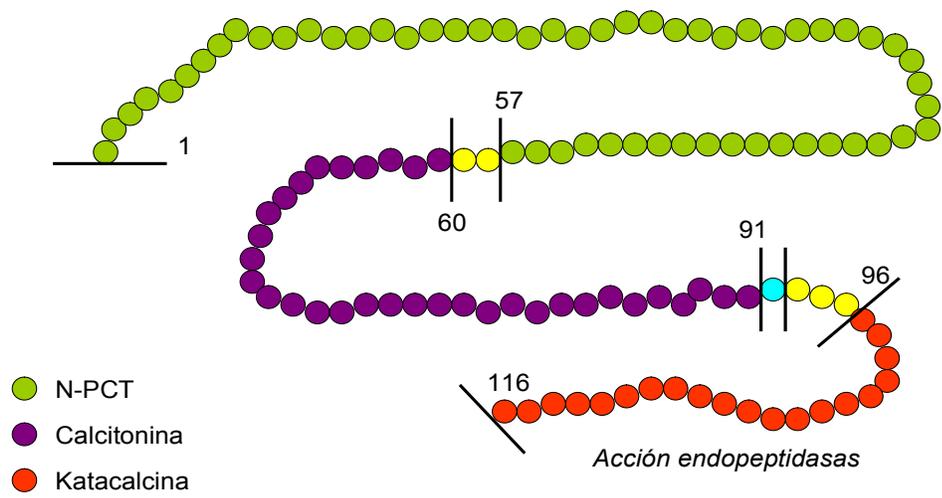


Figura 2. Estructura molecular de la procalcitonina (PCT) ^{3,22,34,35}

Producción de Procalcitonina

La PCT forma parte de un grupo de proteínas que pertenecen al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) I y II. El gen CACL-1 (en el cromosoma 11), es el responsable de codificar al CGRP-1, así como a los precursores de calcitonina I y II. En sujetos sanos, la PCT se produce en las células C de la glándula tiroides, pero en condiciones de infección grave, los macrófagos, especialmente de origen hepático y las células neuroendócrinas del pulmón e intestino (gen CACL-1³⁶), juegan un papel importante en su producción^{37,38}. Esta producción de PCT puede ser inducida por el TNF- α y la IL-2. Su eliminación aún no está bien definida, pero se considera que ocurre por proteólisis como con otras proteínas. Su excreción renal no es importante^{39,40,41}. (**Figura 3**)

No se conoce un papel específico de la PCT en el organismo, excepto servir como molécula precursora de la producción de CT, sin embargo los estudios *in vitro*, han demostrado que la PCT inhibe la síntesis de tromboxano por los linfocitos humanos, sin que se conozca hasta ahora su repercusión orgánica. Normalmente los niveles séricos de PCT son bioquímicamente no detectables (0.1ng/ml)^{3,21,22,34,35}, sin embargo, existen algunas condiciones que favorecen su elevación en ausencia de aumento de CT, como son las infecciones bacterias graves y sepsis, habiéndose estudiado en meningitis, síndrome de disfunción multiorgánica (SDOM)³⁴, malaria y pielonefritis³⁹ y de manera especial para neumonía, específicamente por *Legionella*, que fue positiva hasta en el 87% de 140 pacientes, confirmada por cultivo específico, prueba de inmunofluorescencia indirecta y/o prueba de microaglutinación²⁰. Otras situaciones que pueden favorecer su incremento son el estado postquirúrgico inmediato o trauma, sin que necesariamente estén asociadas a infección².

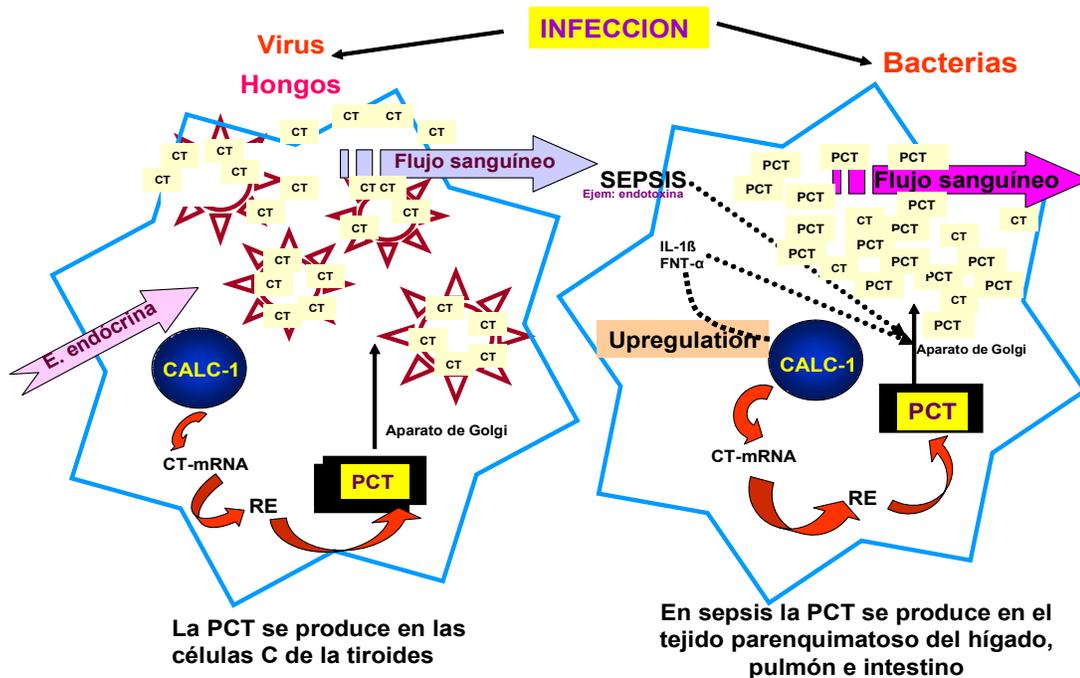


Figura 3. La PCT forma parte de un grupo de proteínas que pertenecen al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) I y II. El gen *CALC-1* (en el cromosoma 11), es el responsable de codificar al CGRP-1, así como a los precursores de calcitonina I y II. En sujetos sanos, la PCT se produce en las células C de la glándula tiroides, pero en condiciones de infección grave, los macrófagos, especialmente de origen hepático y las células neuroendócrinas del pulmón e intestino (gen *CALC-1*³⁶), juegan un papel importante en su producción^{37,38}. En las células neuroendócrinas, cuando hay infección bacteriana, la hormona madura se procesa y almacena en gránulos secretorios en el citoplasma, entonces, las bacterias inducen la “upregulation” del gen *CALC-1* iniciándose la síntesis y liberación de precursores de calcitonina en todos los tejidos parenquimatosos, es decir, éste se transforma en una glándula productora de estas prohormona-hormona. Así como el gen *CALC-1*, tanto la *IL-1β* como el *FNT-α* provocan “upregulation” al disminuir la proteólisis de la PCT, provocando mayor liberación de PCT. En otras situaciones, incluso por infecciones por hongos, virus y parásitos, la estimulación de la PCT es mínima, debido a que no ocurre un aumento en la síntesis de sus precursores. PCT= Procalcitonina, RE= retículo endoplásmico, IL= Interleucina, FNT-α= factor de necrosis tumoral alfa, E= estimulación.

Fuente: Revista de Medicina Crítica y Terapia Intensiva.⁵¹

Técnicas de medición de la PCT (*Anexo 2*)

Existen dos técnicas para medir PCT sérica:

- ⇒ Ensayo luminométrico (laboratorios Brahms diagnóstica: Lumitest) que utiliza 2 anticuerpos para ligar la calcitonina y la terminal CCP-1 de la molécula de la PCT, midiendo realmente la precalcitonina más que la procalcitonina.
- ⇒ Radioinmunoensayo policlonal dirigido contra una aminoprocacitonina sintética que mide precursores de calcitonina circulantes.

Estudios clínicos sobre PCT

En estudios experimentales se ha observado que al administrar 2ng/kg de endotoxina, los niveles de PCT aumentan a las 2-3hrs, alcanzando concentraciones máximas a las 6-12hrs y se mantienen elevadas hasta por 48hrs, con una vida media entre 20 y 24hrs^{2,21,38}. En infecciones bacterianas como neumonía, se incrementa moderadamente, y no se modifica en infecciones virales, neoplasias o enfermedades autoinmunes o alérgicas⁴². De acuerdo a su determinación y del tipo de prueba, se considera que una PCT mayor de 2ng/ml es positiva para sepsis bacteriana, y valores por arriba de 10ng/ml son compatibles con sepsis grave y SDOM^{3,34}. (**Figura 4**)

Werra y cols encontraron niveles de PCT de 1.5ng/ml o más relacionados a sepsis con una sensibilidad del 100% y especificidad del 72%^{8,9}. Müller y cols observaron que en 101 pacientes críticamente enfermos la PCT tuvo mejor valor predictivo en sepsis, que la PCR y la IL-6, con valores >5ng/mL³⁷.

Guyen y cols, determinaron que la PCR se incrementa en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), exista sepsis o no, en cambio, la PCT se eleva únicamente en casos de infección grave, por lo que concluyen que la PCT permite el diagnóstico precoz de sepsis. En España, Muñoz y cols, determinaron que de 103 pacientes con fiebre, 40 cursaron con PCT positiva, de éstos, el 83% correspondió a sepsis grave, independientemente del sitio de infección y tipo de microorganismo aislado⁴³.

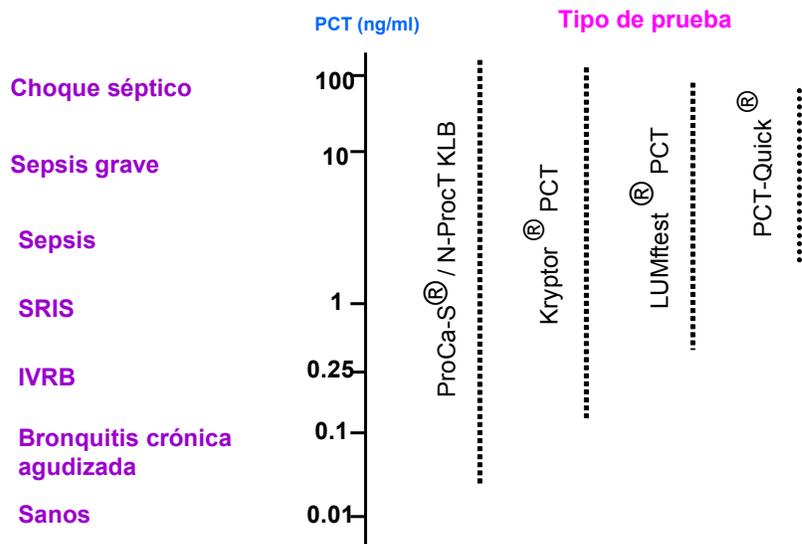


Figura 4. Determinaciones séricas de acuerdo a diagnóstico y tipo de prueba. SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. IVRB: Infección de vías respiratorias bajas^{3,34}.

Caléis y cols, sugieren que la PCT puede servir para predecir la mortalidad, y que ésta no se relaciona con el puntaje de gravedad determinado por la escala APACHE II. En lesión y sepsis pulmonar, las concentraciones séricas de PCT se incrementan de manera rápida, debido, probablemente a la presencia de citocinas ligadas a sepsis, encontradas en el epitelio bronquial y/o células mononucleares, de ahí que se considere a la PCT como un marcador no sólo pronóstico de sepsis sino de gravedad y evolución⁴².

En el estudio de Beovic, se estableció que niveles altos de PCT pueden ayudar a diferenciar entre infección de vías respiratorias altas (IVRA), neumonía típica y una atípica, siendo mucho más altos en la neumonía típica, lo cual es de gran utilidad para el inicio y tipo de antibióticos, sobre todo, aquellos que se consideran de amplio espectro¹⁰.

En pancreatitis aguda, la PCT se utiliza para determinar el desarrollo de infección pancreática subsecuente. En pacientes con peritonitis, la PCT elevada refleja gravedad de la enfermedad, considerándose indicador de mal pronóstico^{36,44}.

La PCR se encuentra elevada en muchos pacientes con falla renal, incluso, en ausencia de infección, pero la PCT aún en estos casos, es útil para la detección de infecciones bacterianas. De acuerdo al estudio realizado por Steinbach y cols, en los pacientes con sepsis sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria, los niveles

de PCT que se incrementan son de suma importancia como un marcador temprano de sepsis^{40,41,45}.

Los pacientes politraumatizados tienen elevación de PCT y PCR como indicadores de inflamación. Meisner, determinó que la PCT disminuye mucho más rápido a valores prácticamente normales, en comparación con la PCR, por lo que la persistencia alta de PCT, se utilizaría como marcador predictor de sepsis en etapas tempranas al trauma⁴⁶.

Niveles de procalcitonina >6ng/ml, tienen una sensibilidad 87.5% y una especificidad del 45% para muerte^{21,41}. En choque séptico, los niveles séricos en pacientes no quirúrgicos, son mayores en comparación a los reportes de origen quirúrgico⁴⁸.

De acuerdo a al estudio de Konrad Reinhart, en el 2001, se estableció la PCT como marcador de sepsis, y se comparó con niveles de PCR, IL-6, IL-10 y FNT, determinando que si bien todos se encuentran presentes como parte de la respuesta inflamatoria sistémica, es la PCT la que se eleva a partir de las primeras 24hrs de evolución de la sepsis, permaneciendo alta hasta por 24-36hrs lo cual garantiza tiempo suficiente para realizar el diagnóstico de sepsis de origen bacteriano³.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es la PCT un marcador sérico útil, para identificar en forma temprana la cobertura antimicrobiana, iniciada en forma empírica en enfermos con sepsis?

OBJETIVO

Probar la utilidad de la PCT como un marcador sérico de cobertura antimicrobiana adecuada, en sepsis grave.

HIPOTESIS NULA

- ☞ La PCT ofrece la misma ventaja en determinar que la cobertura antimicrobiana empírica es adecuada, en pacientes con sepsis, en relación a datos clínicos, leucocitosis y bandas.

HIPOTESIS ALTERNA

- ☞ La PCT es superior en determinar que la cobertura antimicrobiana empírica es adecuada, en pacientes con sepsis, en relación a datos clínicos, leucocitosis y bandas.

TIPO DE ESTUDIO

- ❖ Prospectivo, observacional, descriptivo.

CRITERIOS DE INCLUSION

- ✓ Pacientes con diagnóstico de sepsis de origen pulmonar, abdominal y genitourinario.
- ✓ Consentimiento informado para toma de muestra de sangre (**Anexo 3**).
- ✓ Hombre o mujer de 18 a 70 años de edad.
- ✓ APACHE II mayor de 15 puntos.
- ✓ Pacientes con inicio de antibióticos <24hrs.
- ✓ Pacientes sin antibióticos.
- ✓ Pacientes que por mala respuesta clínica antibiótica previa, necesiten cambio de antibióticos.
- ✓ Pacientes sin cultivos previos.
- ✓ Pacientes con resultados de cultivos previos sin crecimiento

CRITERIOS DE EXCLUSION

- ✓ Pacientes con función renal menor a 30ml/min, calculada por depuración de creatinina en orina de 24hrs.
- ✓ Disfunción hepática definida por TGO o TGP o bilirrubinas 3 veces mayor a lo normal.
- ✓ Sospecha de infección de otros orígenes al del estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- ✓ Pacientes que fallezcan durante los primeros 5 días, por no poderse realizar todas las mediciones de PCT necesarias.

METODOLOGIA

1. Se incluirán a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, durante el periodo comprendido de mayo a agosto, 2006.
2. Al inicio se evaluarán: edad, sexo, criterios de gravedad como son APACHE II y SOFA, leucocitos, bandas, creatinina sérica, bilirrubina total, bilirrubina directa, PCT (**Anexo 2**), radiografía de tórax.
3. Se tomarán cultivos al ingreso (hora 0) y al presentar falla al tratamiento empírico inicial.
4. Se iniciaran antibióticos durante la primera hora de ingreso al estudio y se ajustarán de acuerdo a la función renal (Fórmula de Crockoff y a las 24hrs para depuración de creatinina) y durante la evolución del estudio.
5. La medición de PCT se realizará: al inicio del estudio, a las 24, 48, 72hrs, al 5to y 7to día. Los resultados se mantendrán sin conocer hasta finalizar el estudio.
6. Cada 24hrs, se determinará leucocitos, % bandas, promedio de mcg de agentes vasoactivos, requerimientos de insulina expresados en unidad por día, horas fiebre, APACHE II y SOFA, radiografía de tórax.
7. Si durante el estudio el paciente presenta datos de falla al tratamiento antimicrobiano, o aparece un cultivo con crecimiento bacteriano con sensibilidad diferente al antibiótico que se está recibiendo, se cambiará el antibiótico de acuerdo al antibiograma o se empleará un segundo esquema empírico. Las definiciones de falla o éxito se establecen en el **Anexo 4**
8. En caso de sospecha de infección intra-abdominal se solicitará TAC contrastada, reportando presencia o ausencia de colecciones.
9. En caso de procedimientos quirúrgicos durante el estudio, se anotará el sitio de colección y cantidad encontrada. Todos los resultados se concentrarán en la Hoja de Recolección de datos (**Anexo 5**).
10. Los resultados serán evaluados por una persona de estadística, ajena al estudio.

PUNTOS FINALES DE EVALUACION

- ✓ Éxito de tratamiento antimicrobiano empírico.
- ✓ **Correlacionar la decisión clínica y de laboratorio para cambiar antibióticos, con el comportamiento de los niveles séricos de PCT.**
- ✓ Correlacionar respuesta terapéutica con los cambios séricos de PCT.
- ✓ Pronóstico de los pacientes con incremento en los niveles séricos de PCT.

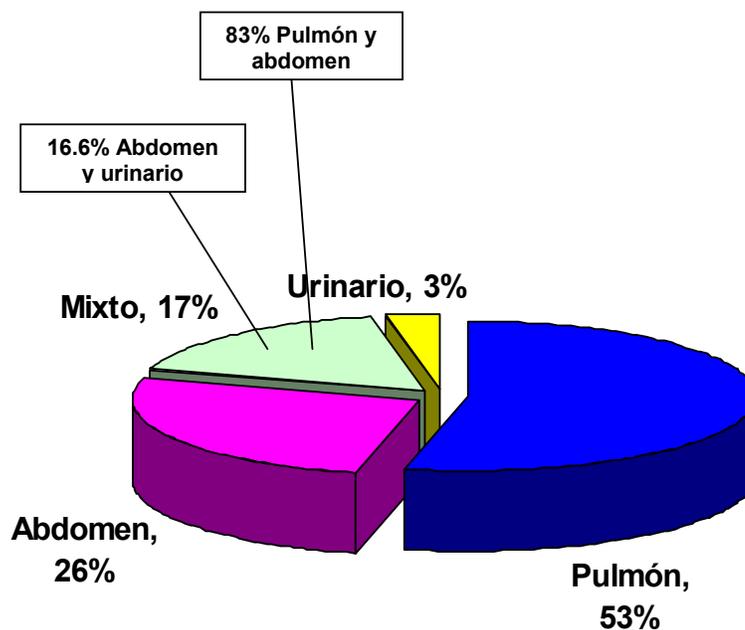
ANALISIS DE RESULTADOS

- ✓ Los datos demográficos, co-morbilidades y gravedad se presentarán en una tabla, comparando medias y desviación estándar.
- ✓ Para el análisis se formarán dos grupos: Grupo A: Éxito (no necesidad de cambiar antibiótico original) Y Grupo B: Fracaso (al antibiótico inicial).
- ✓ Los puntos finales de evaluación: Los grupos de falla y éxito se correlacionarán con los niveles séricos de PCT, mediante una curva de comportamiento, Las diferencias estadísticas se realizarán mediante una U de Mann-Whitney.
- ✓ La mortalidad en la UTI y a los 28 días, se expresarán en porcentaje.
- ✓ El análisis estadístico se realizará mediante medidas de tendencia central y de dispersión, y se compararán las variables mediante la prueba de U de Mann-ecesarías.

RESULTADOS

Se incluyeron 40 pacientes (pac), se eliminaron 6 (15%), por mortalidad temprana, cuatro de ellos durante las primeras 24 hrs y dos entre el día 3-5 de tratamiento por lo que sólo se tomaron en cuenta 34 pacientes, con una edad promedio de 42.5 ± 15.49 años. El resto de datos demográficos aparecen en la **Tabla No. 1**

El motivo de ingreso a UTI fue: 42% de padecimientos médicos y 58% médico-quirúrgicos, 18 pacientes (52.9%) de origen pulmonar; 9 de origen abdominal (26.4%) y 6 (17.6%) de origen mixto (5 por sepsis pulmonar y abdominal y 1 de origen abdominal y urinario), y 1 paciente (2.9%) de origen urinario (**Gráfica 1**).



Gráfica No. 1 Causas de sepsis más frecuentes que originan ingreso a UTI.

A 26 pacientes se les tomó cultivo antes de iniciar antibiótico (76.47%) y a los otros 8 (23.52%) pacientes se les cultivó posterior al inicio de antibiótico, durante las primeras 24 hrs. En el 100% de los casos el antibiótico fue seleccionado en forma empírica. La mortalidad global fue de 44.% (15 pacientes) a los 28 días de haber ingresado a la UTI. El promedio de días de estancia en UTI fue de 19.3 ± 11.5 días.

	Grupo A o Éxito n = 18 pacientes	Grupo B o Fracaso n = 16 pacientes	p*
Edad (años)	39.2 ± 16.5	46.1 ± 13.7	0.26
Sexo (M:H)(%)	12:6(66.6:33.3)	14:2(87.5:12.5)	0.31
APACHE II	23.1 ± 6	20.4 ± 7.1	0.11
SOFA	8.7 ± 3.3	8.9 ± 2.4	0.95
TISS	34.5 ± 4.6	35.1 ± 3.8	0.21
Fiebre (hrs)	4.5 ± 4.1	6.7 ± 4.9	0.27
Leucocitos (/c)	11,982.22 ± 5,9	13,470 ± 2,7	0.22
Esteroides: Hidrocortisona si/no (%)	Si (11.1)	Si (43.7)	0.04
Bandas (%)	13.5±6.8	9.2±5.3	0.04
PCT (ng/dl)	8.7±6.7	3.3 ± 6.3	0.004
IAR (UI/día)	122 ± 168	85.1 ± 73.2	0.65
Vasopresores			
Dopamina (gamas)	4 ± 0.82	0	1
Norepinefrina (mcg/min)	16.8 ± 12.8	12. ± 13.4	1
Vasopresina (UI/hr)	0.04	0.04	0
VM si/no (%)	Si (94.4)	Si (93.7)	0.98
SVO ₂ (%)	78.5 ± 7	77.6 ± 7.7	0.95
Sepsis origen			
Pulmonar No.(%)	9 (50)	9(56.2)	0.21
Abdominal No.(%)	7(38.8)	2(16.5)	0.98
Urinario No.(%)	1(5.5)	0	0.98
Pulmonar/abdominal No.(%)	1(5.5)	4(25)	0.87
Abdominal/urinario No.(%)		1(6.2)	0
Antecedentes DM 2 No.	4	7	0.29
Mortalidad 7 días (%)	0	0	1
Mortalidad 28 días (%)	22.2	68.7	0.02

Tabla 1. Tabla demográfica general.

*p estadísticamente significativa <0.05

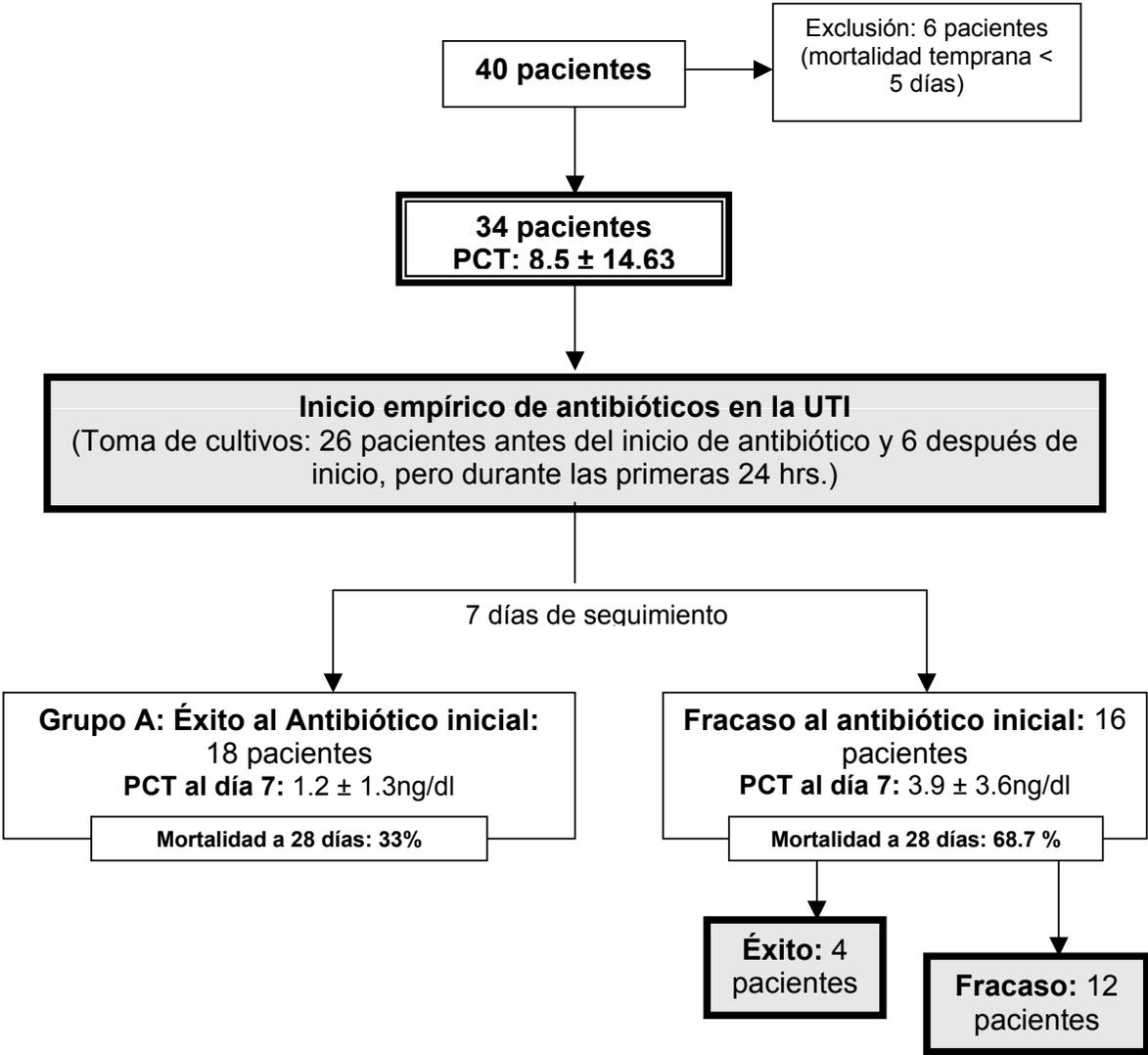
La PCT en todo el grupo, tuvo un promedio de 8.5 ± 14.6 ng/dl a la hora 0; de 9.1 ± 16.1 ng/dl a las 24hrs; de 4.7 ± 9.2 ng/dl a las 48hrs; de 3.3 ± 6.8 ng/dl a las 72hrs; de 2.4 ± 2.7 ng/dl al 5º. día; y de 2.6 ± 2.9 ng/dl al 7º. día.

El grupo total se dividió en 2, el **grupo A o Exito** (aquel que no requirió cambio de ajuste en el esquema antimicrobiano durante los 7 días del estudio) y el **grupo B de Falla al Tratamiento** (el que requirió ajuste o cambio de antibióticos a partir de las 72hrs de haberse iniciado esquema, durante los 7 días del protocolo de estudio) (*Figura 5*).

El **grupo A** estuvo comprendido por 18 pacientes (52.94%); a 6 se les agregó antimicótico sistémico entre el día 2 y 5 de tratamiento. De los 18 pacientes, 2 pacientes (11.1%), iniciaron antibiótico empírico en servicio tratante y no se cambió al ingresar a UCI. Seis pacientes (33.3%), ingresaron a UCI sin haber iniciado antibiótico. Y a los 10 (55.5%) restantes el antibiótico se cambió en las primeras 24hrs de haber ingresado a UCI. En total 16 pacientes recibieron un nuevo antibiótico al ingresar al servicio.

En este **grupo A** se tomaron 39 cultivos (a 14 pacientes se les tomaron cultivos de 2 ó más sitios de infección), siendo positivos 12 de ellos. La sobrevida a los 7 días fue del 100% y a los 28 días del (77%). Se consideraron 3 pacientes reinfectados, tomándose un total de 8 cultivos de 2 o más sitios de infección (**Tabla 2**).

Figura 5: Flujograma del protocolo de estudio



El **grupo B** correspondió al 47% de los casos (16 pacientes); a 3 (18.75%) de ellos, se les agregó antimicótico sistémico entre el día 5 y 7 del estudio. A todos los pacientes se les cambió a cambió el antibiótico en el día 0 del estudio. De los 16 pacientes, 3 tuvieron 2 ó más sitios de infección, siendo un total de 11 cultivos positivos. Cuatro pacientes (25%), respondieron al cambio o ajuste del esquema antimicrobiano modificado, tanto por evolución clínica como por resultado de cultivos. Doce pacientes (75%), ameritaron nuevo cambio de antibiótico a los 3.2 días de tratamiento. La sobrevida a los 7 días fue del 100% y a los 28 días disminuyó al 31.25% (5 pacientes). Nueve pacientes (56.25%) se re infectaron durante su estancia en UCI. Se les tomaron un total de 16 muestras (4 pacientes se cultivaron de 2 ó más sitios diferentes). Diez cultivos fueron positivos. (**Tabla 2**).

En ambos grupos el número de horas fiebre no mostró diferencia, pero con tendencia a ser mayor en el grupo B. Hubo leucocitosis tanto en el grupo A como en el B, con tendencia a la normalización progresiva en el primer grupo (p 0.04), pero sin llegar a valores normales; y el segundo grupo persistió con leucocitosis e incluso más incrementada con respecto al reporte basal (p 0.12). Las bandas fueron $>10\%$ en los dos grupos desde el día 0 del estudio, siendo más altas en el grupo A con respecto al B (p 0.046); a partir de las 72hrs de tratamiento, prácticamente se normalizaron en el grupo A, continuando altas e incluso incrementándose en el grupo B, al mismo tiempo del uso de antibiótico.

GRUPO A	GRUPO B
Cultivos tomados al ingreso	Cultivos tomados al ingreso
HEMOCULTIVOS (no.)	HEMOCULTIVOS (no.)
S. hominis 2	S. epidermidis 3
A. baumannii 2	P. aeruginosa 1
K. pneumoniae 1	SECRECION PENROSE
P. aeruginosa 1	E. coli 1
E. faecalis 1	E. faecium 1
EXPECTORACION	SECRECION HERIDA QUIRURGICA
A. baumannii 2	E. aerogenes 1
Candida albicans 1	EXPECTORACION
P. aeruginosa 1	P. aeruginosa 2
SECRECION HERIDA QUIRURGICA	A. baumannii 1
E. faecium 1	Candida albicans 1
Cultivos tomados por reinfeción	Cultivos tomados por reinfeción
EXPECTORACION (no.)	EXPECTORACION (no.)
P. aeruginosa 1	P. aeruginosa 5
M. catharralis 1	A. baumannii 1
Candida albicans 1	HEMOCULTIVOS
	S. epidermidis 1
	P. aeruginosa 1
	S. hemolítico 1
	UROCULTIVOS
	Candida albicans 1

Tabla 2: Relación de resultados de cultivos en Grupo A y B.

El nivel sérico de lactato y SvO₂ no tuvieron diferencia en los dos grupos. Los pacientes del grupo A, tuvieron escala de SOFA elevada que progresivamente disminuyó, en forma paralela al control de la infección, hasta valores de 2 en el día 7 de tratamiento. En el grupo B, no hubo descenso de SOFA y por el contrario, se mantuvo en niveles sin cambios e incluso se incrementó. En cuanto a valores de APACHE II, tampoco hubo diferencia el día 0 del estudio, pero sí hubo descenso de éste al día 7 de tratamiento en el grupo A, permaneciendo prácticamente sin cambio en el grupo B (p 0.34 y p 0.10 respectivamente) (**Tablas 3 y 4**) (**Gráficas 2**).

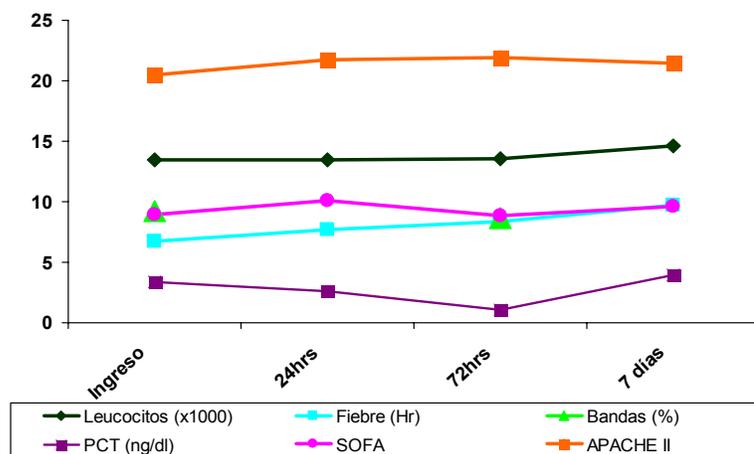
	Hr. fiebre	Leucocitos	Bandas %	PCT	Lactato	Vasoactivos	SvO ₂	APACHE II	SOFA
Día 0	4.5±4.1	11,892±5,9	13.7±6.6	8.7±6.5	1.8±0.7	Dopa, Norepinefrina vasopresina	78.5±7.0	23.1 ±6	8.7±3.3
24 hrs	6.82±5.6	12,599±6,6		8.5±6.7	1.7±0.8	Dopa, Norepinefrina vasopresina	81.9±7.3	21.7±8.5	9.3±3.3
72 hrs	7.3±6.2	13,913±8,4	6.9 ± 6.9	2.8±1.7	1.3±0.5	Norepinefrina vasopresina	78.2±7.1	19.6±6.9	8.4±4.1
7º. día	8 ± 8.8	12,030±1,0		1.2±1.3	1.3±8.5	Norepinefrina	78.5±7.4	16.4±8.8	6.8±4.7

Tabla 3. GRUPO A o de ÉXITO. Compara parámetros de sepsis y sepsis grave

	Hr. fiebre	Leucocitos	Bandas	PCT	Lactato	Vasoactivos	SvO ₂	APACHE II	SOFA
Día 0	6.7±4.9	13,470±2,1	9.2 ±5.3	3.3±6.3	1.4±0.3	Norepinefrina vasopresina	77.7±7.7	20.4±7.1	8.9±2.4
24 hrs	7.6±7.4	13,506±3,6		2.6±4.5	1.3±0.4	Norepinefrina vasopresina	76.5±6.1	21.7±4.4	10.0±2.4
72 hrs	8.3±6.2	13,601±4,0	8.6±6.6	1.0±1.6	1.2±0.4	Dopamina, norepinefrina vasopresina	80.2±9.6	21.9±2.8	8.8±2.4
7º. día	9.7±6.8	14,641±8,1		3.9±3.6	1.5±0.5	Norepinefrina vasopresina	79.8±8.8	21.9±7.8	9.6±3.9

Tabla 4. GRUPO B o de FRACASO. Compara parámetros sepsis y sepsis grave.

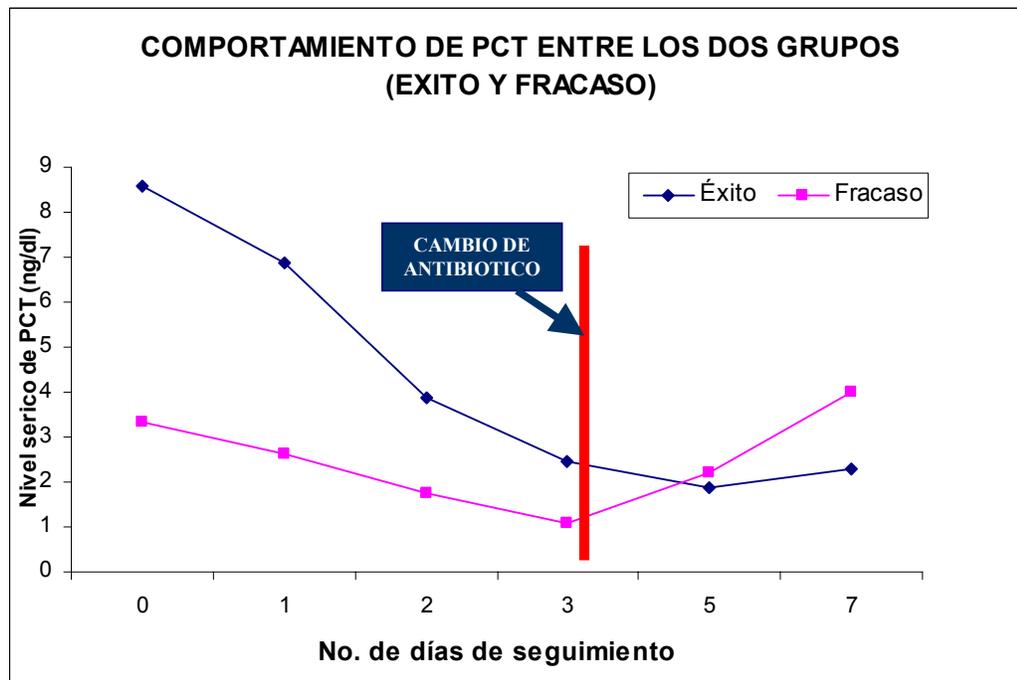
En ambos grupos, el valor sérico de PCT correspondió a sepsis y sepsis grave, de acuerdo al tipo de prueba que utilizamos (**Anexo 5**) (**Tabla 5**); siendo más alto en el grupo A con respecto al grupo B (p 0.004), descendiendo paulatinamente a partir de las 48hrs de haberse iniciado antibiótico empírico, sin embargo, en el grupo A, el descenso fue progresivo y rápido, hasta prácticamente normalizarse el valor de PCT al 7º día de antibiótico; en cambio en el grupo B, la PCT se volvió a incrementar a partir del 3er. día de tratamiento, reportándose valores séricos de PCT al 7º. día más altos que el resultado basal (p 0.047) (**Gráfica 3**).



Gráfica 2. Relación entre los parámetros para sepsis grave y su relación con la PCT en los pacientes del Grupo B. Se aprecia que no existió ningún cambio en los parámetros estudiados.

	Grupo A	Grupo B	P
PCT al ingreso	8.7 ± 6.5	3.3 ± 6.3	0.004
PCT día 1	8.5 ± 6.7	2.6 ± 4.5	0.001
PCT día 2	4.9 ± 4.5	1.7 ± 3.0	0.001
PCT día 3	2.8 ± 1.7	1 ± 1.6	0.001
PCT día 5	2 ± 2.2	2.2 ± 2.1	0.90
PCT día 7	1.2 ± 1.3	3.9 ± 3.6	0.047
Mortalidad 7 días (%)	0	0	NS
Mortalidad 28 días (%)	22.2	68.7	<0.02

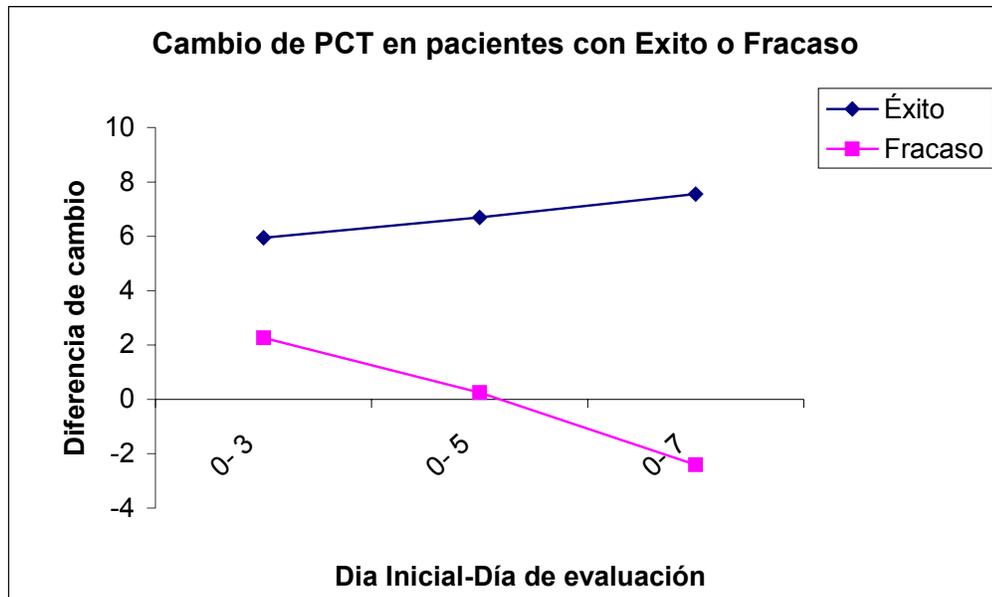
Tabla 5. Controles séricos de PCT desde el día 0 (ingreso al protocolo), hasta el 7°. día de haberse iniciado antibiótico empírico y su valor estadístico



Gráfica No. 3. Comportamiento de PCT desde el día 0 (ingreso al protocolo), hasta el 7^o. día de haberse iniciado antibiótico empírico. Se representan ambos grupos de estudio, Grupo A o de éxito apreciándose PCT inicial mayor de 8 que descendió progresivamente hasta valores prácticamente normal. En el Grupo B, el nivel sérico inicial fue menor con descenso progresivo, hasta casi normalizar, sin embargo, entre el día 3 y 5 de tratamiento, hubo un ascenso considerable de la PCT y para el día 7 prácticamente se había duplicado el valor, situación que en comparación con la clínica correspondió a la mala respuesta al tratamiento antibiótico inicial. Por lo que se considera que una vez que sea detectable al menos una cifra alta de PCT es indicativa de infección activa.

La línea roja muestra el momento en el que se decidió por datos clínicos y de laboratorio el cambio de antibióticos. En forma casi simultánea incrementa el valor sérico de PCT. Esta situación muestra la clara correlación entre datos clínicos de infección y PCT.

Cómo se muestra en la **Gráfica 4**, los niveles de PCT en el grupo A, disminuyeron aproximadamente de 0.75-0.8ng/dl cada 2 días con respecto a su valor basal, lo que permitió prácticamente normalizarse al término del estudio. En comparación, el grupo B mostró incremento diario de la PCT, de manera que para el día 5 de tratamiento, hubo un aumento de 1.99 ng/dl, con respecto al valor inicial, y para el día 7, prácticamente se registraron resultados similares a los del día 0 e incluso más altos, hasta de 2.15ng/dl más sobre el nivel basal.



Gráfica No. 4. Cambio de valores séricos de PCT desde el ingreso hasta el 7° del estudio, con respecto al inicio del antibiótico empírico.

DISCUSION

Comparando los grupos de población al momento de su ingreso, no se observan diferencias significativas entre la edad, sexo, escalas de gravedad y disfunción orgánica (APACHE II y SOFA).

El grupo de pacientes con éxito a la terapia empirica inicial, mostraron niveles séricos de PCT mayores al ingreso, es decir mostraban más datos de infección y mayor requerimiento de soporte con vasoactivos y más bandas, además de tener 7 hemocultivos positivos al ingreso, lo que muestra claramente el mayor proceso infeccioso. En el grupo B, con menor cantidad de bandas, niveles séricos de PCT significamente menores al grupo A y con sólo 3 hemocultivos positivos, lo que muestra probablemente menor infección asociada.

No hubo diferencias entre el sitio de origen de la sepsis; tampoco tuvo relevancia el antecedente de ser diabético. La mortalidad a los 28 días fue notoria en el grupo de Fracaso o Falla, hasta del 68.7%, probablemente secundario a mayor número de reinfecciones, notando claramente más neumonías nosocomiales y tres hemocultivos positivos. Mientras que en el grupo A, tuvieron menos reinfecciones.

Esta similitud en los datos demográficos correlacionan con los ya reportados en diferentes estudios^{7,20,22}, dónde los grupos a estudiar tuvieron similitud en sus características demográficas, lo cual, ocurrió en nuestro estudio.

El inicio temprano del esquema antimicrobiano se consideró en la primera hora de inicio del tratamiento general, de acuerdo a lo sugerido en las Guías de manejo en sepsis¹⁵, de acuerdo al motivo de ingreso a UTI y su posible etiología. El tiempo para realizar el cambio de antibiótico después de las 48hrs, se tomó como en función del tiempo necesario para que el antibiótico tuviera su efecto farmacológico^{8,15}.

Aún con el cumplimiento con las metas tempranas de manejo en sepsis, sabemos que la respuesta inflamatoria sistémica depende del control del proceso infeccioso, por lo que un problema común en pacientes con estas características, y que están recibiendo antibióticos de amplio espectro y en los que la respuesta inflamatoria aún está presente, es el decidir si hay necesidad de cambiar antibióticos. Los cultivos muestran un retraso importante para detectar si hay crecimiento y también en la decisión de cambio del esquema antimicrobiano. Por ello, es necesario buscar otros

elementos que aunados a los datos clínicos nos den apoyo para tomar esta decisión de manera más temprana.

En este estudio encontramos que la PCT puede servir de apoyo, ya que en aquellos pacientes en los que existió respuesta al antibiótico iniciado de manera empírica, mostró un cambio significativo hacia el descenso, a diferencia de aquellos pacientes con cobertura insuficiente o reinfección, en los que la PCT mostró un incremento progresivo a partir del día 3 a 4. Los resultados de nuestro estudio, en el grupo de éxito, están acordes a los encontrados en los estudios de PCT en sepsis y sepsis grave^{2,10,22,24}, en donde se ha determinado que el descenso progresivo de PCT es sinónimo de control de la infección y por lo tanto de disminución de la morbi-mortalidad, como ocurrió en el grupo A. Pero también, existió correlación del grupo B, con el estudio realizado en el presente año por Jensen³², que mostró que la elevación de niveles séricos de PCT al menos en una ocasión, incrementa la mortalidad de manera importante.

Una de las razones por las que pudo haber fallado el primer esquema de antibióticos en el grupo B (con menor PCT), está en relación a que los datos clínicos iniciales no mostraran un proceso infeccioso muy evidente, de ahí que se utilizara un esquema de menor cobertura antimicrobiana, con mayor posibilidad de tener que modificar el antibiótico durante el seguimiento, a diferencia del grupo con éxito, en los que con mayores datos clínicos desde un inicio se les dio un esquema de amplio espectro.

El comportamiento del promedio de PCT entre los dos grupos de éxito y fracaso, al inicio fue con una diferencia estadística significativa de $p = 0.004$ en el día 0 de tratamiento, conservándose así hasta las 72hrs, donde se pierde la diferencia entre los 2 grupos por la nueva elevación de PCT en el grupo B, debido a pobre respuesta al esquema de antibióticos iniciado de manera empírica, a falta de cobertura antimicrobiana o bien por sobreinfección. Nuestro estudio corrobora la relación que existe con sepsis y PCT mayor de 2ng/dl⁴⁹.

A las 72 hrs en el grupo con fracaso se observó incremento en la cifra promedio de PCT, a diferencia del grupo con éxito, la PCT siempre mostró descenso.

Los resultados de bandas todas >10% desde el primer día de tratamiento, junto con la presencia de SRIS, corroboró el diagnóstico de sepsis grave.

Los pacientes con éxito tuvieron una mortalidad del 22.2% a diferencia de los pacientes a los que se les tuvo que realizar un cambio de antibióticos mostraron una mortalidad del 68%, por lo que el análisis muestra que es necesario elegir un antibiótico con cobertura adecuada desde un principio, como se recomienda en las guías de manejo para sepsis^{15,16,19}, aunque que también podríamos afirmar que en pacientes con sepsis y choque séptico, una re-infección empeora el pronóstico notablemente.

Jensen, demostró que niveles de PCT muy altos así como el incremento de la misma tan sólo por 1 día, es suficiente para considerarse como factor predictor independiente de mortalidad a los 90 días después del ingreso a UTI. La mortalidad se incrementa por cada día que incrementa la PCT. Los niveles altos de PCR así como la leucocitosis, no predicen la mortalidad de la misma manera³².

La PCT es necesaria en la decisión de cambio de antibióticos, ya que en presencia de datos de infección y PCT normal, esta justificado agregar antifúngicos por la posibilidad de infección micótica agregada¹⁶.

De acuerdo a los estudios realizados hasta el momento y a los obtenidos en este estudio, consideramos a la PCT como marcador principal y confiable para apoyar el diagnóstico de sepsis de cualquier origen, por lo que consideramos es prioritario considerarla como uno de los estudios de laboratorio básicos, tanto para confirmar diagnóstico como para vigilar la respuesta al tratamiento iniciado y su evolución. En cuanto al menos un resultado se determine alto, independientemente del día de tratamiento, se deberá considerar mala respuesta al antibiótico, antibiótico mal elegido, sobreinfección o la necesidad de terapias complementarias (uso de antimicóticos sistémicos, drenaje de secreciones, exploración quirúrgica, retiro de drenajes, sondas, etc.). Esto no sólo disminuirá el tiempo de diagnóstico, acortará el momento del inicio de antibiótico, sino que también mejorara el costo-beneficio para el paciente, así como el costo-día-cama, tanto en hospitalización como en la UTI,

servicio en dónde la estancia de los pacientes es prolongada dado su patología basal.

CONCLUSIONES

- ▲ La PCT es útil para detectar la respuesta favorable a un tratamiento con antibióticos.
- ▲ La clínica y los datos de laboratorio tradicionales pueden identificar en forma muy temprana aquellos pacientes con mala respuesta y que necesitan cambio de antibiótico.
- ▲ En pacientes con datos clínicos no claros de concluyentes de infección, la suma de una determinación de PCT puede ser de gran ayuda.
- ▲ La determinación alta de PCT se considera como marcador temprano de sepsis no controlada, y su descenso progresivo durante el tratamiento antimicrobiano traduce posibilidad de éxito del mismo.
- ▲ Cualquier elevación de PCT en pacientes que están recibiendo antibióticos reflejan que el esquema terapéutica no es adecuado o que existe reinfección.
- ▲ La mortalidad a 28 días es independiente al valor de PCT inicial, pero, se relaciona con la selección apropiada de antibiótico desde el inicio.

PROPUESTAS

- ☞ Sugerimos que en todo paciente con sospecha de infección, se determine PCT, como marcador sérico indispensable dentro de un protocolo diagnóstico, desde el momento del primer contacto médico-paciente en el servicio de urgencias.
- ☞ Realizar un trabajo de investigación en Pancreatitis aguda grave, en donde el manejo quirúrgico es todavía controversial y con la finalidad de detección temprana de sepsis pancreática.
- ☞ Realizar un estudio en pacientes con sepsis de origen micótico.

ANEXOS

Anexo 1: *SIRS*¹⁸

Respuesta inflamatoria sistémica de origen infeccioso o no, caracterizado por:

SIRS
<p>1. Dos o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none">• Temperatura > 38 °C o < 36 °C.• Frec Cardíaca > 90 lpms.• Frec Respiratoria > 20 rpm o PaCO₂ < 32 mmHg.• Rec leucocitos > 12.000 mm³ o < 4.000 mm³ o > 10 % de cayados.

Anexo 2: TECNICA PROCALCITONINA⁴⁹

* Características de la prueba:

- ~ Prueba cuantitativa.
- ~ El diagnóstico se realiza por inmunoluminiscencia de un paso usando el sistema de tubo recubiertos con dos anticuerpos monoclonales (principio de sandwich)
- ~ Muestra: suero o plasma
- ~ Volumen de muestra: 20µl
- ~ Tiempo de incubación: 1 hora a temperatura ambiental (18-25°C)
- ~ Rango de medición: 0,1-500ng/ml
- ~ Sensibilidad funcional del diagnóstico: 0,3ng/ml
- ~ High dose hook: no se detecta efecto de High dose hook hasta 1500ng/ml.

Procedimiento del diagnóstico:

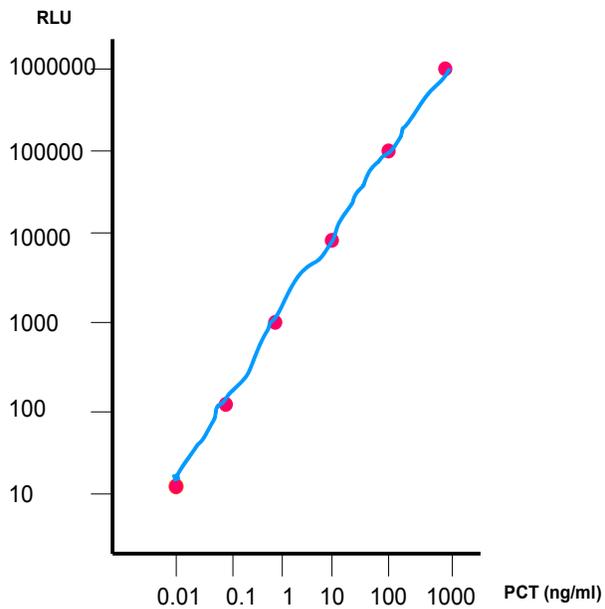
- ~ Pipetear 20µl de muestra más 250µl de trazador en los tubos recubiertos
- ~ Incubación de 1 hora a temperatura ambiente (18-25°C)

- ~ Remover el exceso del trazador con un lavado minucioso y eliminando subsecuentemente el líquido restante (girar los tubos boca abajo sobre un papel filtro durante 5-10min)
- ~ Medir luminiscencia por 1 segundo en el luminómetro
- ~ Calcular resultados de la curva estándar.

Reproducibilidad

La precisión del interdiagnóstico en el rango clínico es entre 6 y 10% CV. La sensibilidad del diagnóstico funcional, se define como el valor más pequeño con una precisión del inter-diagnóstico de 20% CV, y para la prueba es de 0,3ng/dl.

Curva estándar típica



Rangos referenciales para PCT

Pacientes	PCT (ng/ml)
Individuos sanos (>- 3 días de via)	<0,05
Proceso inflamatorio crónico y enfermedades auto inmunes	<0,5
Infecciones virales	<0,5
Infección bacteriana localizada leve a moderada	<0,5
SIRS, trauma múltiple, quemados	0.5-2
Infección bacteriana severa, sepsis	>2
Falla orgánica múltiple	10-100

Anexo 3: HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Protocolo NO. registro **HJM 1283/06.09.01** 2006

Investigador: UTI

**HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
UNIDAD TERAPIA INTENSIVA**

México, D.F., a ____ de _____ del _____

Hoja de información para el paciente y forma de CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____ familiar de _____ con dirección _____ y teléfono _____, quien se encuentra en el servicio de UTI cama _____, autorizo al Dr. _____ toma y procesamiento de estudios de laboratorio con la finalidad de contribuir al diagnóstico oportuno e inicio o cambio de antibióticos como parte del manejo integral que se brinda a mi paciente, desde el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos, hasta su egreso. Así mismo, estoy enterado (a), que esto tendrá como beneficio el inicio de una terapia antimicrobiana temprana con la finalidad de corregir el proceso infeccioso más rápido, pero sin que esto garantice la curación total del padecimiento, tomando en cuenta la gravedad de la enfermedad actual y su afección sistémica.

Me doy por enterado (a) de lo anterior, y acepto de manera VOLUNTARIA y sin ningún TIPO DE PRESIÓN.

SI ACEPTO
Nombre y firma (o huella)

NO ACEPTO
Nombre y firma (o huella)

TESTIGO
Nombre y firma (o huella)

TESTIGO
Nombre y firma (o huella)

Anexo 4 Definiciones de Éxito o Falla en el tratamiento empírico

▲ Anexo 4.1 Éxito en el tratamiento empírico

Se considerará éxito terapéutico al conseguirse FC <100x' y mayor 60x'; TAM \geq 70mmHg; temperatura 36-37°C al menos 24hrs continuas; FR \leq 18x' ó PaO₂/FiO₂ >200 + PEEP estable o reducción progresiva del mismo ó extubación exitosa (48hrs posteriores al retiro de ventilador) + SVO₂ 70-75% + leucocitos \leq 10,000/mm³ y \geq 5,000mm³ o disminución de bandas (\leq 10%) + disminución de radiopacidades y/o EGO sin leucocitosis y/o levaduras y/o células epiteliales y/o ausencia de colecciones abdominales + reducción progresiva de aminas vasoactivas + control glucémico con glucómetros no mayores a 200mg% y/o requerimientos menores de IAR/día + cultivos negativos, al tercer día de haberse iniciado tratamiento empírico.

▲ Anexo 4.2 Falla en el tratamiento empírico

Se considerará falla terapéutica al presentarse FC \geq 100x', TAM \leq 60mmHg o que requieran incremento progresivo de aminas vasoactivas, fiebre \geq 38.3°C por más de 3hrs contnuas; FR \geq 24x' o PaO₂/FiO₂ <200 o mayor requerimiento de PEEP o progresión ventilatoria difícil + SVO₂ <70% + persistencia o incremento leucocitosis \geq 13,000mm³ o \leq 4,500mm³ o % bandas \geq 10% + persistencia o presencia de opacidades radiológicas y/o EGO con persistencia de leucocitosis y/o levaduras y/o cél epiteliales y/o persistencia o incremento de colecciones abdominales + incremento progresivo de vasoactivos + descontrol glucémico con glucómetros mayores a 200mg% o incremento en los requerimientos de IAR/día + persistencia de cultivos positivos, posterior al tercer día de haberse iniciado tratamiento empírico.

Anexo 5: CONCENTRADO DE DATOS MEDIDOS DURANTE EL ESTUDIO

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

**HOSPITAL JUAREZ SE MEXICO
UNIDAD CUIDADOS INTENSIVOS
PROTOCOLO DE ESTUDIO DE INVESTIGACION**

**PROCALCITONINA COMO PREDICTOR DE ÉXITO O FALLA EN EL TRATAMIENTO
EMPIRICO INICIAL EN SEPSIS**

Fecha ing UCI_____ Fecha ing protoc_____ Fecha egreso:_____ No. de paciente_____

Nombre:_____ Peso_____kg Talla_____cm
IMC_____
Edad:___años Sexo: M F No. Expediente_____ No. Cama_____

Sepsis de origen: Urinario SI NO Pulmonar SI NO Abdominal SI NO

Diagnósticos:_____

Antec. DM SI NO

Seguimiento a 28 días VIVO SI NO FINADO SI NO
Consentimiento informado (anexar hoja): SI NO

	Ingreso	24hrs	48hrs	72hrs	5to. día	7º. día
APACHE II						
SOFA						
TISS						
FC						
FR						
Temp						
UKH						
Leucocitos (mm ³)						
Neutrófilos (mm ³)						
Bandas (%) por FSP						
TGO						
TGP						
PCT						
EGO pH/dens/cél epit/Hb/Leucxc/ levad/crist amorfos						
Depur Cr (ml/min)						
Lactato						
Fiebre (hrs)						
IAR (UI/d)						
Esteroides (mg/d)						
Vasoactivos						
Norepinefrina (mcg/min)						
Vasopresina (UI/min)						
Dopamina (gamas)						
Dotamina (gamas)						
CD4/CD8						

Intradermoreacciones (+/-)						
Rx tórax (hallazgos)						
USG (hallazgo)						
Qx (hallazgo)						
Fecha inicio antibiótico empírico						
Tipo antibióticos						
Cultivos (sitio)						
Resultado cultivo						
Antibiograma (>sensibilidad)						
Fecha cambio antibiót						
Tipo antibióticos						
VM						
PEEP						
PaO2/FiO2						
SVO2						
NUU						
Elaboró						

BIBLIOGRAFIA

1. Hotchkiss R, Karl L. Diagnosis and treatment of sepsis. *NEJM* 2006;234:2134-2146.
2. Uzzan, Bernard MD; Cohen, Regis MD, PhD; Nicolas, Patrick PharmD, PhD; Cucherat, Michel MD; Perret, Gerard-Yves MD, PhD. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine* 2006;34(7):1996-2003.
3. Reinhart K. Diagnosis of Sepsis: Novel and Conventional Parameters. *Advances in Sepsis* 2001; 1:42-49.
4. Hotchkiss R, Karl I. The pathophysiology and Treatment of sepsis. *NEJM* 2003;348:138-150.
5. De Backer, D., Creteur, J., Preiser, J., et al. Microvascular Blood Flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:98-104.
6. Bracho F. M.D. Sepsis severa y shock séptico. *MEDICRIT* 2004;3:56-93.
7. de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: Comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997. 25: 607-613.
8. Pierre-Yves Bochud, MD; Marc Bonten, MD; Oscar Marchetti, MD; Thierry Calandra, MD, PhD. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32(suppl):S495-S512.
9. Cohen, J. MB, FRCP, Brun-Buisson C., MD, Torres A., MD, Jorgensen J., MD. Diagnosis of infection in sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32(suppl.):S466-S494.
10. Beovic B., Kreft S., Osredkar J., Kese D. Serum procalcitonin levels in patients with mild community-acquired pneumonia. *Clin Microb and infect Diseases* 2005;11:1048-1054.
11. Campbell GD, Niederman MS, Broughton WA, et al. Hospital-acquired pneumonia in ventilated patients. Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventive strategies. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1711-1725.
12. Ordi Rello, PhD; Loreto Vidaur, MD; Alberto Sandiumenge, MD; Alejandro Rodríguez, MD; Belén Gualís, MD; Carmen Boque, MD; PhD Díaz, MD, PhD. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Critical Care Med* 2004;32:2183-2190.
13. John C. Marshall, MD; Ronald V. Maler, MD, FACS; Maria Jimenez, MD; E. Patchen Dellinger, MD. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32(suppl):S513-S526.
14. Marshall J. MD, FRCSC. Inflammation, coagulopath, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2001;29(suppl):S99-S106.
15. Dellinger, P., Carlet, J. Masur, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30:536-555.
16. Rivers, E. Nguyen, B. Haxstad, S. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *NEJM* 2001; 345:1368-1376.
17. Gattinoni, L Brazzi, L. Pelozo P. et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *NEJM* 1995;333:1025-1032,1995.
18. Levy MM; Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-1256.

19. John C. Marshall, MD; Ronald V. Maier, MD, FACS; Maria Jimenez, MD; E Patchen Dellinger, MD Source control in the management of severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2003;24:1245-1260.
20. Gattas DJ, Cook DJ. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis: Health technology assessment in the ICU. *J Crit Care* 2003;18:52-58.
21. Meisner, M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Curr Opin Crit Care* 2005;11:473-480.
22. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993;341:515-518.
23. Castelli G.P., Pognani C, Misner M, et al. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care Med*. 2004;8:R234-R242.
24. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:1166-1169.
25. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med*. 2003;31:1737-1741.
26. Giamarellos-Bourboulis EJ, Grecka AMP, Scarpa N, et al. A marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patients? *Intensive Care Med*. 2002;28: 1351-1356.
27. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, 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.
28. Pettila, V, Hynninen M, Takkunen O, et al. Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med*. 2002;28:1220-1225.
29. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, et al. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med*. 2000;26:S148-S152.
30. Selberg O, Hecker H, Martin M, et al. 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;28:2793-2798.
31. Ugarte H, Silva E, Mercan D, et al. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med*.1999;27:498-504.
32. Jensen, Jens Ulrik MD; Heslet, Lars MD, MDsc; Jensen, Tom Hartvig MD; Espersen, Kurt MD, PhD; Steffensen, Peter MSc; Tvede, Michael MD. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Critical Care Medicine*. POST ACCEPTANCE, 15 August 2006.
33. Meisner, M., Tschaiköwsky K., Schmidt, J., Schüttler. Procalcitonin (PCT) – Indications for a new diagnostic parameter of severe bacterial infection and sepsis in transplantation, immunosuppression and cardiac assist devices. *Cardiovasc. Engineering*. 1996;1:67-76.
34. Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A and Schüttler J. Procalcitonin. Influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 37:597-601.
35. Christ-Crain and Muller B. Procalcitonin on the Dusty Way to the Holy Grail: A Progress Report. *Yearbook of intensive Care and Emergency Medicine* 2005;461-476.

36. Rau, B., Krüger C.M., Schilling M.K. Procalcitonin: improved biochemical severity stratification and postoperative monitoring in severe abdominal inflammation and sepsis. *Arch Surg.* 2004;389:134-144.
37. Linscheid P, PhD., Sedoek D. MSc., Schaer D.J., MD, Zulewski H, MD., Keller U, MD, Müller B, MD. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Crit Care Med* 2004;32:1715-1721.
38. Dandona P., Nix D., Wilson M., Aljada A., Love J., Assicot M, Bohuon C. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *Journal of Clinical Endoc and Metab.* 1994;78:1605-1608.
39. Al-Nawas B, Krammer I, Shah P.M. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res.* 1995;1:331-333.
40. Ricci Z and Ronco C. Procalcitonina. Review. Year in review. *Critical Care* 2005; 9:523-527.
41. Steinbach G, Bölke E, Grünert A, Orth K, Störck M. Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency. *Wien Klin Wochenschr (The middle European journal of medicine)* 2004;116:849-853.
42. Luyt Ch-E., Guérin V., Combes A., Trouillet J-L., Ben Ayed S,m Bernard M., Gibert C., Chastre J. Procalcitonin kinetic as a pronostic marker of ventilador-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:48-53.
43. Muñoz P., Simarro N., Rivera M., Alonso R., Alcalá L., Bouza E. Evaluation of procalcitonin as a marker of infection in a nonselected sample of febrile hospitalized patients. *Diag Microb and Infect Disease* 2004;49:237-241.
44. Rau, B., Steinbach, G., Gansauge, F., Mayer J.M., Grünert, A., Beger, H.G. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997;41:832-840.
45. Herget-Rosenthal S., Klein T., Marggraft G., Hirsch T., Jacob H., Philipp T., Kribben A. Modulation and Source of Procalcitonin in Reduced Renal Function and Renal Replacement Therapy. *Scandinavian Journal of Innumology* 2005;61:180-186.
46. Meisner, M., Adina, H., Schmidt J. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. *Crit Care* 2006;10:1-10.
47. Clec'h C, MD; Ferriere F, MD; Karoubi P, MD; Fosse J, MD; Cupa M, MD; Hoang P, MD; Cohen Y, MD. Diagnosis and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1166-1169.
48. Clec'h, Christophe MD; Fosse, Jean-Philippe MD; Karoubi, Philippe MD; Vincent, Francois MD; Chouahi, Imad MD; Hamza, Lilia MD; Cupa, Michel MD; Cohen, Yves MD. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Critical Care Medicine* 2006;34(1):102-107.
49. Meisner M., Procalcitonin (PCT). Brahms Diagnostica GMBH 2000.
50. Niveles y grados de evidencia. Joaquin Primo 2003. www.supd.or/mbe/nivelesgrados.pdf
51. Morales G, Ruiz M, Aguirre J, Elizalde J, Poblano M, Martínez J. Procalcitonina en el diagnóstico temprano de sepsis de origen bacteriano. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva* 2006;2:57-64.