



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA**

**“BIOMARCADORES EN SEPSIS”**

*Relación de la proteína C reactiva, procalcitonina y velocidad de sedimentación globular, como factores pronósticos de mortalidad y estancia intrahospitalaria en el centro Médico ABC.*

**TESIS DE POSGRADO PROPUESTA PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.**

**PRESENTA**

**DRA. MARIA ANTONIETA XOCHITL PADUA GARCIA**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
DR. FRANCISCO MORENO SANCHEZ**

**PROFESOR ADJUNTO  
DRA. LAURA JAUREGUI CAMARGO**

**ASESORES DE TESIS  
DR. LUIS FELIPE MONTAÑO ESTRADA.  
DR. JOSE HALABE CHEREM.**



**MÉXICO, D.F. OCTUBRE, 2008.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## **LISTA DE FIRMAS**

---

**DR. LUIS FELIPE MONTAÑO ESTRADA  
ASESOR DE TESIS**

**Profesor titular Facultad de Medicina UNAM SNI III**  
División de estudios de posgrado  
Facultad de Medicina UNAM.

---

**DR. FRANCISCO MORENO SANCHEZ**

**Profesor titular del curso de especialización en Medicina Interna.**  
Centro Médico ABC.  
División de estudios de posgrado  
Facultad de Medicina UNAM.

---

**DR. JOSÉ HALABE CHEREM**

**Jefe de la División de Enseñanza e Investigación.**  
Centro Médico ABC.  
Asesor de Tesis.  
División de estudios de posgrado  
Facultad de Medicina UNAM.

---

**DRA. LAURA JAUREGUI CAMARGO**

**Profesor adjunto del curso de especialización en Medicina Interna**  
Centro Médico ABC.  
División de estudios de posgrado  
Facultad de Medicina UNAM

## **DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS:**

***“El verdadero objetivo de nuestra vida, es determinar nuestras fallas como seres humanos y mejorarlas, enfrentarnos a nuestras mayores debilidades y superarlas y aprender las cosas fundamentales de la vida que realmente son el origen de la felicidad. Todo lo demás es irrelevante”.***

***“En el honor que llevamos todos nosotros de ser médicos, nuestro principio fundamental, entre los pacientes y entre nosotros, es la humanidad y la compasión. Cuando esto se pierde, aún teniendo los conocimientos médicos más actualizados, nos convertimos en tan solo mecánicos. ”***

### **DEDICATORIA:**

A Pedro García Suárez, Asunción Samper de la Gándara y Manuel García Samper. Por ser el mejor ejemplo de los valores, el amor, la lealtad y el compromiso entre los seres humanos y Dios. “Quien dice que los seres humanos no son indispensables, no tuvo la oportunidad de conocer a seres humanos como ustedes”. Siempre están presentes en mi vida, aunque ya no sea físicamente.

A mi madre, la Dra. Xochitl García Samper, nuestro ejemplo de vida como seres humanos y como médicos, a mis hermanos José y Yamel y mi sobrina María José. Gracias a Dios por haberme permitido ser parte de ustedes, son lo más importante en mi vida. Gracias por su apoyo para ayudarme a conseguir mis metas, les dedico con todo mi amor este nuevo éxito pues sin ustedes no hubiera podido ser posible.

A Iván Villareal Hurtado. En ti encontré los valores, principios e ideales que esperé encontrar en un hombre. Gracias por haberme dado la oportunidad de conocer el significado de amar y por tu apoyo en todos estos años. Eres y serás el amor de mi vida.

Dr. Montaña Estrada y Dr. Luis Salazar. A quien les debo el transformar mi tesis en un trabajo de calidad y enseñarme que la investigación es parte integral de todo médico clínico.

Dr. Casto Machín, gracias a quien pude terminar mi carrera y mi especialidad con los mismos ideales con los que por primera vez use mi uniforme blanco.

Dr. Francisco Moreno Sánchez, por enseñarme que los segundos lugares no existen y por su apoyo para terminar esta especialidad.

Dr. José Halabe Cherem, por su capacidad para enseñarme el don de ser médicos, el trabajo en equipos y la compasión hacia los seres humanos. Gracias por su apoyo y su amistad invaluable.

A todos los médicos que siempre tuvieron tiempo de enseñarme y que me tuvieron la confianza para permitirme intervenir en el manejo de sus pacientes.

## **RESUMEN:**

### **ANTECEDENTES:**

Hace más de una década se utilizan diversos marcadores bioquímicos como parte del abordaje médico en pacientes sépticos, con la finalidad de determinar la relación entre estos y el grado de respuesta inflamatoria sistémica, la gravedad del paciente y valorar la efectividad del tratamiento médico.

En esta tesis se buscará determinar cuál de los marcadores bioquímicos más comúnmente empleados en pacientes con sepsis, en el Centro Médico ABC (PCT, VSG y PC), tienen una mayor relación con la gravedad de los pacientes y los días de estancia hospitalaria.

### **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Este proyecto será llevado a cabo en la UCI del Centro Médico ABC. Se evaluarán expedientes clínicos del período 2006 al 2008 de pacientes con diagnóstico de sepsis en sus diferentes estadios. Se documentarán el valor de la escala de APACHE II y los marcadores bioquímicos PC, VSG y PCT. Se relacionarán con los días de estancia hospitalaria.

### **RESULTADOS:**

Ninguno de los marcadores bioquímicos PC, PCT YVSG se relacionan con la gravedad y la estancia hospitalaria de los pacientes con diagnóstico de sepsis.

**CONCLUSIONES:** El deterioro progresivo del paciente séptico durante las primeras 48 hrs, es un predictor de mortalidad. Por lo tanto la intervención temprana (primeras 6 hrs en la detección de sepsis) es esencial para prevenir el desarrollo de falla orgánica múltiple y disminuir la mortalidad. Es esta la razón por la cual sería importante contar en un futuro con otros marcadores (TNF, INF I y 2, TGF-beta, óxido nítrico, algunas interleucinas, etc.) que relacionen de una manera más específica la intensidad y/o el grado de la respuesta inflamatoria sistémica con la evolución del pacientes, y que además su concentración sérica no se modifique con la terapéutica que normalmente se utiliza en la UCI.

## **ABSTRACT:**

### **BACKGROUND:**

For more than one decade using various biochemical markers as part of the medical approach in septic patients have been used, in order to determine the relation between these and the degree of systemic inflammatory response, the severity of the patient and to value the effectiveness of medical treatment. In this study we will look for to determine which of the most commonly used biochemical markers in patients with sepsis, in the ABC Medical Center (PCT, ESR, and PC), have a greater relation with the severity of the patients and the hospital stay.

### **MATERIAL**

### **AND**

### **METHODS:**

This project will be conducted at the UCI Medical Center ABC. An evaluation of clinical records for 2006 to 2008 of patients with sepsis in different stages will be evaluated. They would document to the biochemical value of the APACHE II score and biochemical markers PC, ESR and PCT. They would be related to the days of hospital stay.

### **RESULTS:**

None of the biochemical markers PC, PCT and ESR are relate to the severity and duration of hospitalization of patients with sepsis.

**CONCLUSIONS:** The progressive deterioration of the septic patient during the first 48 hrs, is a predictor of mortality. Therefore early intervention (first 6 hrs in the detection of sepsis) is essential to prevent the development of multiple organ failure and decrease mortality. This is the reason would be important in the future with other markers (TNF, INF I and 2, TGF-beta, nitric oxide, some interleukins, etc.). That relate more specifically to an intensity and / or degree of systemic inflammatory response to the evolution of patients and their serum also does not change with therapy that is typically used in the ICU.

## **ABREVIACIONES:**

**ANP:** Péptido natriurético tipo A.  
**APACHE II:** Acute physiology and chronic health evaluation.  
**BNP:** Péptido natriurético tipo B.  
**CID:** Coagulación intravascular diseminada.  
**CNP:** Péptido natriurético tipo C.  
**COX2:** Ciclooxigenasa-2.  
**DEIH:** Días de estancia hospitalaria.  
**E/A:** Relación entre flujo pico temprano/velocidad pico de flujo atrial.  
**ECOT:** Eco transtorácico.  
**ECG:** Escala de coma de Glasgow.  
**EEG:** Electroencefalograma.  
**FEVI:** Fracción de expulsión ventricular izquierda.  
**GM-CSF:** Factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos.  
**HAP:** Hipertensión arterial pulmonar.  
**IL-1:** Interleucina 1.  
**IL-6:** Interleucina 6.  
**iNOS:** Sintetasa del oxido nítrico inducible.  
**IRA:** Insuficiencia renal aguda.  
**IRC:** Insuficiencia renal crónica.  
**ITVD:** Índice de trabajo del ventrículo derecho.  
**ITVI:** Índice de trabajo del ventrículo izquierdo.  
**LPA:** Lesión pulmonar aguda.  
**LPS:** Lipopolisacáridos.  
**LVFAC:** Contracción del área fraccionada del ventrículo izquierdo.  
**M-CSF:** Factor estimulador de colonias de monocitos.  
**NAV:** Neumonía asociada a ventilación.  
**NT-PROBNP:** NT-pro-péptido natriurético ventricular.  
**NYHA:** New York Heart association.  
**PAM:** Presión arterial media.  
**PCT:** Procalcitonina.  
**PCR:** Proteína C reactiva.  
**PCP:** Presión capilar pulmonar.  
**PDGF:** Factor de crecimiento derivado de plaquetas.  
**SIRPA:** Síndrome de dificultad respiratoria aguda.  
**S/D:** Relación en velocidad del flujo sistólico/diastólico de la vena pulmonar.  
**SOFA:** Sequential Organ Failure Assessment.  
**TEP:** Tromboembolia pulmonar.  
**TLR:** Toll like receptors.  
**TNF  $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral alfa.  
**TRRE:** Tratamiento de reemplazo renal.  
**UCI:** Unidad de cuidados intensivos.  
**UTI:** Unidad de cuidados intermedios.  
**VMI:** Ventilación mecánica invasiva.

## ÍNDICE

### CAPÍTULO

### PÁGINA

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

RESUMEN

ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	ANTECEDENTES.....	3
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
IV.	JUSTIFICACIÓN.....	14
V.	OBEJTIVOS.....	15
	- <i>General</i>	
	- <i>Específicos</i>	
VI.	HIPÓTESIS.....	16
VII.	DISEÑO.....	17
	- <i>Tipo de investigación</i>	
	- <i>Variables</i>	
	- <i>Criterios de selección</i>	
	• Criterios de inclusión	
	• Criterios de exclusión	
	• Criterios de eliminación	
	- <i>Metodología</i>	
VIII.	ASPECTOS ÉTICOS.....	19
IX.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	20
X.	RESULTADOS.....	21
XI.	DISCUSIÓN.....	25
XII.	CONCLUSIONES.....	28
XIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29

## ***I. INTRODUCCIÓN:***

Anualmente se reportan cerca de 750, 000 casos de sepsis en E.U. A pesar de los avances terapéuticos, la sepsis sigue causando más de 200, 000 muertes por año. La mortalidad en pacientes con sepsis se aproxima al 30% y con choque séptico se incrementa a más del 50%. Los costos de este síndrome y sus complicaciones se aproximan a 16 billones de dólares anuales.

La sepsis grave y el choque séptico representan una de las principales causas de morbi-mortalidad en unidades de terapia intensiva, sobre todo en pacientes con enfermedades crónico-degenerativas en estadios avanzados, ancianos e individuos inmunosuprimidos.

La creciente incidencia de pacientes con sepsis, está relacionada entre otras cosas con el aumento en la expectativa de vida, el uso excesivo de antibióticos de amplio espectro, tratamientos y padecimientos inmunosupresores y procedimientos invasivos.

***La severidad de la sepsis se clasifica de acuerdo a la disfunción orgánica asociada y al compromiso hemodinámico.***

En 1991 “El colegio Americano de Tórax y la sociedad de Medicina Crítica”, definieron:

**1. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS):** Síndrome caracterizado por la presencia de 2 ó más de las siguientes condiciones:

- a) **Temperatura > 38°C ó < 35°C.**
- b) **FC > 90 x min.**
- c) **FR > 20 x min.**
- d) **PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg.**
- e) **Leu > 12, 000 cel/ml, < 4, 000 cel/ml ó 10% bandas.**

**2. Sepsis:** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de etiología infecciosa, documentada por medio de cultivos, tinción de Gram o por la presencia de datos clínicos.

**3. Sepsis severa:** Se define como una respuesta inflamatoria sistémica de etiología infecciosa asociada a disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión. Se asocia a una mortalidad del 30%.

**4. Choque séptico:** Se define como aquella hipotensión inducida por una respuesta inflamatoria sistémica de origen infeccioso, que persiste a pesar de la adecuada reposición con líquidos, asociada a hipoperfusión y/o disfunción orgánica. Los pacientes que reciben inotrópicos o vasopresores pueden no manifestar hipotensión o disfunción orgánica. En este caso se considera dentro de la clasificación de choque séptico.

**5. Síndrome de disfunción orgánica múltiple:** Alteración aguda en la función orgánica de los pacientes, en los cuales la homeostasis no puede mantenerse sin intervención terapéutica.<sup>(5)</sup>

La disfunción cardiovascular se desarrolla en el 40% de los pacientes con sepsis, incrementando la mortalidad del 20 al 70%. La presencia de 2 fallas orgánicas en sepsis grave, se asocia a la mortalidad previamente mencionada, sin embargo es importante hacer notar que en el caso de choque séptico, esta cifra se incrementa de un 15 a 20% por cada órgano adicional afectado.<sup>(6)</sup>

## II. ANTECEDENTES:

Debido a que la sepsis conlleva de manera implícita una reacción inflamatoria, a continuación se explicará brevemente este proceso:

La sepsis es un síndrome clínico complejo que se desarrolla cuando la respuesta inmunológica inicial del huésped ante un agente infeccioso se amplifica y pierde el equilibrio entre los componentes pro y anti-inflamatorio. El inicio es insidioso y se caracteriza clínicamente por la presencia de fiebre o hipotermia, diaforesis, alteración del estado de alerta, hipotensión, leucopenia o leucocitosis, trombocitopenia, oliguria, taquicardia y taquipnea.<sup>(1,7,8)</sup> Los cambios hemodinámicos se pueden presentar de 2 formas:

- a) **FASE HIPERDINÁMICA:** Caracterizada por taquicardia, gasto cardiaco normal o elevado, disminución de las resistencias vasculares periféricas, elevación de las resistencias vasculares pulmonares, incremento en la capacitancia venosa, con disminución del retorno venoso, vasoconstricción esplácnica con hipoperfusión visceral, depresión miocárdica, incremento en la permeabilidad vascular con pérdida del volumen intravascular, extracción de oxígeno disminuida debido a alteraciones a nivel mitocondrial y en la microcirculación.
- b) **FASE HIPODINÁMICA:** Se caracteriza por disminución del gasto cardiaco con aumento en las resistencias vasculares sistémicas.<sup>(8)</sup>

Sin un tratamiento adecuado el paciente puede desarrollar falla orgánica múltiple y muerte.<sup>(1)</sup>

La activación del sistema inmune, en sepsis de origen bacteriana, se inicia a través del reconocimiento de ciertos componentes estructurales presentes en estas, denominados patrones moleculares asociados a microorganismos (PAMPs). Algunos ejemplos de los PAMPs son flagelina, lipido A (componente estructural de los lipopolisacáridos (LPS) presentes en las membranas externas de bacterias Gram negativas, peptidoglicanos, dipeptido muramyl y ácido lipoteicoico (componentes de la pared celular de bacterias Gram positivas), entre otros.<sup>(1,7)</sup>

Los PAMPs activan la respuesta inmunológica del huésped a través de su reconocimiento por diversos receptores presentes en polimorfonucleares (PMN) y macrófagos; Entre ellos podemos mencionar al CD14 soluble, CD14 asociado a membranas y una familia de más de 10 receptores denominados Toll like receptors (TLR).<sup>(1,7,16)</sup>

Al interactuar los PAMPs con estos receptores, en especial los TLR, ciertos factores nucleares, como el factor nuclear Kappa B (NF-KB), presentes en células inmunes, se activan a través de segundos mensajeros y promueven la transcripción de citocinas proinflamatorias.<sup>(1,15)</sup>

Otro mecanismo importante que activa el sistema inmunológico y además está implicado en la génesis del choque séptico por bacterias Gram positivas, es la producción de exotoxinas. Uno de los ejemplos más conocidos es la toxina-1 del síndrome de choque séptico (TSST-1) producidas por algunas cepas de *Staphylococcus aureus*. Estas exotoxinas son superantígenos, es decir son antígenos capaces de unirse a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase II y a los receptores de células T (TCR), con un mecanismo no dependiente del procesamiento y presentación de los péptidos antigénicos, causando una activación masiva de linfocitos T con la subsiguiente producción de linfocinas proinflamatorias, en mucha parte responsables del estado de choque.<sup>(1,9)</sup>

RECEPTORES	PAMPs
TLR4	LPS (bacterias Gram negativas)
TLR2	Peptidoglicanos y ácido lipoteicoico (bacterias Gram positivas) Componentes de pared celular de hongos y mycobacterias.
TLR5	Flagelina
TLR9	DNA bacteriano

Otros receptores presentes en células inmunológicas involucradas en la respuesta inflamatoria y activación de monocitos y neutrofilos son TREM-1 (triggering Receptor Expressed Myeloid Cells-1) y MDL-1 (Myeloid DAP12-associating lectina); aunque el ligando del primero no se conoce aún en presencia de microorganismos aumenta su expresión. (1,10).

El proceso inflamatorio está regulado principalmente por la producción de citocinas. Se reconocen cerca de 50 diferentes. Las más relevantes por ser las más conocidas en la respuesta inflamatoria son: IL-1, FAP, IL-2, IL-6, IL-8 E IL-10, IL-12, TNF-alfa e interferones tipos 1 y 2 (alfa y beta para los primeros y gamma para los segundos). (1,11).

Las células mononucleares juegan un papel clave en la producción de citocinas proinflamatorias: IL-1, IL-6 y TNF alfa, junto con IL-12, IL-15 e IL-18, entre otras. La IL-18 induce la producción de interferon alfa y este a su vez induce la expresión de TLR4, sensibilizando a las células mononucleares a los efectos de los LPS.

TNF alfa e IL-1, son las citocinas proinflamatorias prototípicas, que median muchas de las características inmunopatológicas de el estado de choque inducido por LPS. Estas a su vez activan la producción de mas citocinas, mediadores lipidicos, especies reactivas de oxígeno y expresión de moléculas de adhesión celular. Estas últimas inician y favorecen la migración de células inmunes hacia el interior de los tejidos.

El TNF alfa, es secretado por los macrófagos activados dentro del microambiente celular. Una de las funciones de este junto con la IL-1 e IL-6, es inducir la síntesis de **proteína C reactiva en los hepatocitos.** (1,12).

Otro complejo molecular que forma parte de la respuesta inflamatoria en pacientes con sepsis, es el sistema del complemento, que a través de la vías de las lectinas, la via alterna y la via clásica, promueven la destrucción de microorganismos, mediante el complejo de ataque a la membrana (fragmentos C5 a C9), opsonización (mediante los receptores para C3 y C5 presentes en fagocitos, entre otros), quimiotaxis de células inmunológicas y degranulación de polimorfonucleares (con la subsiguiente liberación de sustancias vasocactivas). (17).

Su papel en sepsis se demuestra gracias a que la inhibición del complemento disminuye el fenómeno inflamatorio y mejora la mortalidad en animales, como se demuestra en un modelo de roedores, al antagonizar el receptor del fragmento 5<sup>a</sup> (C5aR), disminuye la inflamación, mortalidad y permeabilidad vascular. (18,19,20).

Los trastornos de la coagulación son frecuentes en pacientes con sepsis, entre el 30-50% de los pacientes presentan coagulación intravascular diseminada.

El estado procoagulante en la sepsis, esta mediado por múltiples causas:

- a) Las citocinas principalmente IL-1 e IL-6 que son poderosos inductores de la coagulación.
- b) La activación de las vías de coagulación por LPS y otros componentes microbianos, al inducir la expresión de factor tisular en células mononucleares y endoteliales. El factor tisular inicia la activación de los factores Va y Xa y estos a su vez culminan con la generación de fibrina. Simultáneamente los mecanismos fibrinolíticos se ven afectados por altos niveles del inhibidor plasmático del activador tisular del plasminógeno-1 (PAI-1). El resultado por lo tanto es la producción aumentada y la degradación disminuida de fibrina con el subsiguiente depósito de esta, en la microcirculación, llevando al paciente a un estado de hipoperfusión tisular y falla orgánica.

- c) La disminución en la producción de 3 proteínas anticoagulantes endógenas (proteína C, antitrombina III e inhibidor del factor tisular).

Estas 3 moléculas anticoagulantes son de particular interés debido a que además de sus efectos en la producción de trombina, tienen efectos antiinflamatorios, incluyendo la inhibición de la activación de factores de transcripción y el activador de proteína-1, que a su vez disminuye la producción de TNF-alfa.

La proteína C es convertida a su forma activa al interactuar con el complejo trombins –trombomodulina, a esta se une el receptor endotelial de proteína c , resultando en la inactivación de los factores Va y VIIIa y bloqueando la cascada de coagulación. Otra de las funciones de esta proteína es que a través de su co-receptor EPCR, activan al PAR1 y este a su vez induce la expresión de genes protectores, como el gen MCPO-1, que modulan la actividad de los monocitos.

En los pacientes sépticos la proteína C activada esta disminuida y la expresión de trombomodulina endotelial y EPCR alteradas, lo que sustenta la administración de proteína C activada en los pacientes con sepsis grave y choque séptico. La síntesis de proteína C se efectúa en los hepatocitos estimulados por TNF-alfa, el cual deriva de los macrófagos activados.

La respuesta proinflamatoria que ocurre en sepsis se encuentra equilibrada por moléculas reguladoras que intentan restaurar el equilibrio inmunológico. Algunas de estas moléculas son los receptores solubles de TNF alfa, los antagonistas de los receptores de IL-1, inactivadores del complemento y las interleucinas antiinflamatorias como la IL-10. Sin embargo estas últimas pueden llevar al paciente a un estado de inmunosupresión en parte por la inducción de apoptosis de linfocitos , con una depleción selectiva de linfocitos B y TCD4, generando leucopenia muchas veces observada como una respuesta compensadora después de un estado proinflamatorio.

Una vez que se ha llevado acabo la interacción inicial entre el huésped y el microorganismo la respuesta innata se continua activando iniciándose a su vez, una respuesta adaptativa.

En conjunto con lo anterior , la respuesta del huésped a la adhesión incluye cambios metabólicos secundarios al incremento en la producción de cortisol, hormona del crecimiento, glucágon y liberación de catecolaminas así como la inducción de proteínas de fase aguda, activación endotelial con expresión de moléculas de adhesión y liberación de prostanoïdes y factor activador de plaquetas (13).

Todos estos mecanismo mencionados anteriormente, llevan a la respuesta de defensa que idealmente sería localizada y limitada, se perpetúe y se propague.

La fisiopatología de la lesión celular no se comprende en su totalidad, sin embargo se han propuesto los siguientes mecanismos:

1. Isquemia celular.
2. Lesión citopática.
3. Incremento en apoptosis.

La interacción entre células endoteliales y polimorfonucleares esta directamente involucrada en un estado inflamatorio no controlado en pacientes con sepsis. El incremento en las concentraciones de citocinas de manera local inicia el proceso de activación de las células endoteliales las cuales además de incrementar la expresión de moléculas de adhesión para favorecer la llegada de leucocitos polimorfonucleares a la zona de lesión, inicia la producción de especies reactivas de oxígeno, así como la síntesis y secreción de enzimas líticas y sustancias vasoactivas hacia el espacio extracelular. La lesión microvascular generada por estas moléculas altera la difusión celular de oxígeno.(11,14,16).

La apoptosis es el principal mecanismo por el cual las células senescentes o disfuncionales son normalmente eliminadas. es el principal proceso responsable en la terminación de la inflamación, una vez que la infección ha cedido. Las citocinas pro-inflamatorias pueden retrasar la apoptosis en macrófagos y neutrófilos activados.

Este efecto puede prolongar o aumentar la respuesta inflamatoria contribuyendo al desarrollo de falla orgánica múltiple. Se considera que las alteraciones en la apoptosis juegan un papel crítico en la lesión tisular en sepsis. (11,14).

El parenquima y las células endoteliales, durante la exposición a mediadores inflamatorios como endotoxinas, citocinas y especies reactivas de oxígeno responden con la inducción en la expresión de genes de estrés y sufren apoptosis acelerada. En un estudio realizado con ratones transgénicos que sobreexpresan Bcl-2 (Gen antiapoptosis), la mortalidad por sepsis está disminuida en comparación con los controles.(12,19).

La causa de muerte en pacientes con sepsis es falla orgánica múltiple. Los pacientes típicamente desarrollan la falla de un órgano y progresan al desarrollo de fallas en otros órganos. Existe una clara relación entre la falla orgánica, la admisión a la UCI y la probabilidad de supervivencia.

La patogenesis de la disfunción orgánica es multifactorial y no completamente entendida. Los factores dominantes son la hipoperfusión tisular y la hipoxia. El mecanismo involucra el extenso depósito de fibrina con oclusión de la microcirculación y el compromiso de la perfusión tisular. Estos trastornos de la homeostasis de la microcirculación generan sustancias vasoactivas como PAF, histamina y prostanoïdes. Los infiltrados celulares en los focos sépticos, particularmente los neutrófilos, dañan el tejido directamente por la liberación de enzimas lisosomales y radicales libres.

TNF alfa y otras citocinas incrementan la expresión de la sintetasa inducible del óxido nítrico favoreciendo así la vasodilación y por ende generando un estado de inestabilidad vascular y depresión miocárdica. El exceso de óxido nítrico puede generar también disoxia inducida por alteraciones a nivel de la cadena respiratoria a nivel mitocondrial.

### **RESPUESTA PROINFLAMATORIA EXAGERADA E INMUNOSUPRESIÓN**

La diferencia en la respuesta inflamatoria del huésped y la interacción de los mediadores pro-inflamatorios y anti-inflamatorios determina la forma de presentación en el paciente con sepsis.(7,11,14).

- a) Si existe un balance entre los mediadores pro y anti-inflamatorios y el proceso infeccioso inicial termina y la homeostasis se restablece.
- b) Si la respuesta inmunológica es predominantemente pro-inflamatoria durante la lesión inicial, puede inducirse un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con falla orgánica múltiple.

### **MARCADORES BIOQUÍMICOS DE SEPSIS:**

Existen múltiples marcadores bioquímicos utilizados en pacientes con sepsis, principalmente con fines pronósticos. La mayoría son moléculas generadas como parte de la respuesta inflamatoria sistémica.

En esta tesis únicamente se describirán la procalcitonina, la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva debido a que su determinación se considera como rutinaria en las unidades de terapia intensiva debido a la rapidez con que se obtienen los resultados, así como su bajo costo.

### **PROCALCITONINA:**

Pertenece a un grupo de proteínas relacionadas entre sí, como por ejemplo los péptidos relacionados a calcitonina, amilina, adrenomodulina, calcitonina y sus precursores.

La PCT es una prohormona de origen proteico, conformada por una cadena larga (116 aminoácidos) que al ser catalizada por una serin-proteasa libera un péptido de 32 aminoácidos, la llamada calcitonina. En condiciones normales la calcitonina es producida y secretada por las células C en la glándula tiroides.(24).

Existen 2 tipos de procalcitoninas hasta el momento reconocidas PCT1 y PCTII y ambas con la calcitonina y otras proteínas relacionadas son codificadas por el gen de la calcitonina, localizado en el cromosoma 11. La PCT I y la PCT II exhiben una diferencia de 8 aminoácidos en el fragmento C aminoterminal. Cada una de estas difiere en el tipo de célula que las sintetizan y en la sensibilidad de estas a este estímulo.(25).

En sujetos sanos la transcripción del gen CALC-1 es suprimida y restringida selectivamente para su expresión en células neuroendocrinas en tiroides y

pulmón.

En estas células la calcitonina madura es procesada y almacenada en gránulos secretorios citoplasmáticos. Es secretada de estos gránulos en base a estímulos hormonales y metabólicos.

La transcripción de la PCT I y PCT II es mínima en ausencia de un estímulo infeccioso.

Los niveles séricos de PCT en sujetos sanos son muy bajos, usualmente de 10 a 50 pg/ml. El RNAm de la PCT I y II se encuentra principalmente en el hígado, pero también en pulmón, testículos y riñón.

La PCT extratiroidea es sintetizada en respuesta a endotoxinas y otros mediadores proinflamatorios.

La ruta de eliminación de la PCT es a través de la deamidación de la molécula a través de la enzima diptidilpeptidasa IV. Esta enzima está presente en células renales, epiteliales y endoteliales y es inducida por mediadores proinflamatorios y endotoxinas. Después de la acción de esta enzima sobre la PCT, esta es degradada en múltiples fragmentos que pueden ser detectados en plasma N-terminal aminoprocalcitonina, calcicina la cual es también medida como pCT por las pruebas comerciales disponibles.

La excreción renal de la PCT es mínima pero se sabe que sus niveles están alterados en pacientes con insuficiencia renal (24,25).

La DP IV inactiva otras moléculas precursoras de calcitonina: procalcitonina I y II y calcicina, se determinan usando pruebas comercialmente disponibles.

1. **LUMITEST:** Esta prueba utiliza anticuerpos monoclonales de ratón contra calcitonina y cataclina para mediante un ensayo quimiolumincente determinar la molécula.
2. **TRACE Kryptor:** Esta basada en un ensayo conocido como sándwich en el cual se usan anticuerpos policlonales de oveja anto $\zeta$ icalcitonina y uno monoclonal contra cataclina. Esta tecnología usa un sistema mas sensible de detección a partir de emisión de criptato.
3. **Prueba rápida semicuantitativa PCT-Q:**

La sensibilidad analítica de estos métodos cuantitativos, varia entre 0.06 ng/ml (Kryptor) y 0.1 ng/ml (Lumitest). Estos estudios miden PCT I y II y varios productos precursores de calcitonina.

Durante los procesos infecciosos principalmente por endotoxinas bacterianas (LPS) se induce un incremento generalizado en la expresión del gen CALC-1 en numerosas poblaciones celulares y tejidos, lo cual lleva a un aumento en la síntesis y liberación de procalcitonina en los mismos. Se sabe que los macrófagos activados adheridos a endotelio así como las células neuroendocrinas de pulmón, intestino y adipocitos producen procalcitonina.

Llama la atención el hecho que los leucocitos circulantes no sintetizan PCT en cantidades detectadas por los estudios convencionales.

Los macrófagos activados secretan PCT durante el tiempo que el proceso inflamatorio siga activo, es decir son dependientes de la presencia de citocinas inflamatorias, muy probablemente la IL-1 y la IL-6; Además se sabe que la PCT actúa como quimiocina favoreciendo la llegada de células inflamatorias a la zona de daño.

En los procesos infecciosos fúngicos, virales y parasitarios enfermedades autoinmunes y rechazo de órganos, esta pro-hormona puede elevarse (14). La elevación de PCT no relacionada a infección también se ha reportado en recién nacidos y politraumatizados, en estos pacientes rara vez excede los 5 ng/ml y el descenso ocurre en 24 a 48 hrs si no se agrega un proceso infeccioso. Además también esta pro-hormona pueden no elevarse en procesos infecciosos bacterianos.

Es por esta razón que actualmente no se utiliza para descartar o confirmar la presencia de procesos infecciosos como causa de SRIS en unidades de terapia intensiva.

La vida media de esta pro-hormona es de 20 a 24 hrs con alta estabilidad sérica por lo que es ideal para su monitorización cada 24 hrs en pacientes sépticos.

Las indicaciones para la determinación de la PCT en adultos son: herramienta diagnóstica adicional de infección bacteriana en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y Monitorización de terapia antibiótica y evolución en pacientes con infección bacteriana. (25).

Se han identificado 2 grupos de receptores específicos: CR y CRLR, los cuales además de unirse a estas moléculas también se unen a miembros de CAPA con diferentes afinidades.

### **PROTEINA C REACTIVA:**

Sintetizada durante la respuesta inflamatoria sistémica. Los genes que codifican esta proteína se encuentra en el brazo corto del cromosoma 1.

La síntesis de proteína C reactiva en hepatocitos es principalmente regulada por la IL-6 y TNF-alfa.(29).Efecto que puede aumentar por la IL-1 beta . ambas controlan la expresión de múltiples proteínas de fase aguda a través de diversos factores de transcripción.

La PC es codificada por la activación de factores de transcripción nuclear. La síntesis extrahepática de PCR se ha reportado en neuronas, placas de aterosclerosis, monocitos y linfocitos. Los mecanismos que regulan la síntesis extrahepática son desconocidos. Sin embargo es poco probable que estos incrementen los niveles plasmáticos de PC substancialmente.

La PCR tiene efectos pro y anti-inflamatorios. La función de esta proteína es contexto dependiente y puede aumentar o disminuir la respuesta inflamatoria dependiendo de las circunstancias. Entre los efectos proinflamatorios, esta proteína se une a múltiples ligandos y activa el complemento por la vía clásica, también interactúa con inmunoglobulinas promoviendo la activación de los macrófagos, así como los fagocitos del complejo, aumenta la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales, estimula síntesis de IL-8 entre otras.

Entre las funciones antiinflamatorias induce la expresión de antagonistas del receptor de la IL-1 y el incremento en la liberación de la IL-10, disminuyendo la síntesis de INF gamma.

La elevación de la PCR puede observarse en situaciones que involucran inflamación crónica como enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólicos, neoplasias y enfermedades autoinmunes. También puede elevarse en condiciones no asociadas a inflamación como variabilidad genética, etnicidad, patrones alimenticios y obesidad.

### **VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR**

Prueba bioquímica en la que se mide la velocidad en la cual los eritrocitos precipitan en 1 hr. Es una medida inespecífica de inflamación. Se reporta en mm/hora.

La VSG esta dado por el balance entre los factores pro-sedimentación , principalmente el fibrinógeno y los factores de resistencia a la sedimentación como las cargas negativas de los eritrocitos, este último denominado potencial zeta. (30)

En presencia de cualquier proceso inflamatorio el aumento en las concentraciones de fibrinógeno sérico mantienen unidos a los eritrocitos aumentando la veocidad a la que estas células precipitan.

El uso clínico se limita a la monitorización terapéutica de las enfermedades que cursan con respuesta inflamatoria sistémica.

La VSG puede incrementarse por cualquier por cualquier proceso inflamatorio y puede disminuir en presencia de anemia de células falciformes, policitemia e insuficiencia cardiaca congestiva. Los niveles pueden incrementarse en mujeres o en pacientes tratados con coloides intravenosos.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Los altos costos que generan los métodos diagnósticos y el tratamiento de los pacientes con sepsis severa y choque séptico, así como la heterogeneidad en el abordaje médico, han creado la necesidad de formar guías terapéuticas y diagnósticas, así como de marcadores pronósticos con la finalidad de reducir de manera considerable los costos, la morbi-mortalidad de los pacientes y unificar criterios terapéuticos para el manejo de esta entidad.

El efecto de este padecimiento entorno a los cambios celulares y por lo tanto bioquímicos se ven reflejados en reacciones inflamatorias sistémicas, que pueden culminar con falla orgánica múltiple y muerte, si no se tratan de forma temprana y adecuada. Por lo tanto el uso de pruebas diagnósticas de tipo bioquímico que se correlacionan con la evolución del paciente o con el grado de respuesta inflamatoria sistémica que este genera, se han convertido en una herramienta útil y de gran apoyo para el personal de la salud.

Para fines de este estudio y por la variabilidad en términos de sensibilidad y la diferencia en la información que proporciona cada marcador, ha sido necesario plantearse cual de los marcadores bioquímicos disponibles en este Centro Médico tienen la mejor relación con la gravedad del paciente y los días de estancia hospitalaria.

#### **Pregunta de investigación.**

***¿Cuál de los siguientes marcadores bioquímicos: Volumen de sedimentación globular, Proteína C reactiva y los días de estancia hospitalaria en pacientes con sepsis en sus diferentes estadios?***

#### **IV. JUSTIFICACIÓN:**

Desde hace más de una década se utilizan diversos marcadores bioquímicos como parte del abordaje médico en pacientes sépticos, con la finalidad de:

- a) Correlacionar estos marcadores con el grado de respuesta inflamatoria sistémica.
- b) Relacionar el nivel de estos marcadores con la gravedad del paciente.
- c) Apoyar el diagnóstico de sepsis.
- d) Valorar la efectividad del tratamiento médico.<sup>(3)</sup>

Sin embargo hasta el momento actual no existe ningún marcador que aporte de manera precisa información sobre los cuatro puntos antes mencionados; La mayoría de los marcadores se utilizan como indicador de la severidad en el proceso inflamatorio sistémico, así como la efectividad del tratamiento; Aún no existe a nivel mundial una prueba, que usada de forma aislada confirme inmediatamente el diagnóstico de sepsis;

Uno de los marcadores más importantes que se ha investigado y utilizado en la última década, es la procalcitonina. Esta pro-hormona, tuvo un gran auge como herramienta diagnóstica adicional de sepsis, principalmente de origen bacteriano, sin embargo actualmente se sabe que puede elevarse en otros procesos inflamatorios de etiología no infecciosa, o incluso permanecer dentro de niveles séricos considerados como normales en presencia de sepsis, debido a esto su principal uso actual, es como marcador de respuesta al tratamiento médico utilizado en pacientes con sepsis.<sup>(27)</sup> La velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva también se siguen utilizando con los mismo fines.

La justificación de este estudio es comparar cual de los marcadores bioquímicos actualmente disponibles de forma inmediata, en el centro médico ABC, (PCR, VSG y PCT) se relacionan mejor con el grado de severidad de la respuesta inflamatoria sistémica, la gravedad del paciente, la mortalidad y el número de días de estancia intrahospitalaria.

## **V. OBJETIVOS:**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Determinar la relación existente entre proteína C reactiva, procalcitonina y velocidad de sedimentación globular, con la gravedad, mortalidad y los días de estancia hospitalaria y comparar los tres marcadores bioquímicos contra una escala pronóstica bien reconocida (APACHE II).

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- a) Correlacionar los niveles de PCR, PCT y VSG con los días de estancia hospitalaria.
- b) Determinar la complicación mas común en pacientes con estado de choque séptico en el Centro Médico ABC.

## **VI. HIPOTESIS:**

### **NULA:**

En los pacientes con diagnóstico de sepsis, en cualquiera de sus estadios, la relación de la proteína C reactiva, con la gravedad, mortalidad y días de estancia hospitalaria, es mayor que la procalcitonina y la velocidad de sedimentación globular.

### **ALTERNA:**

En los pacientes con diagnóstico de sepsis, en cualquiera de sus estadios, la relación de la proteína C reactiva y la procalcitonina, con la gravedad, mortalidad y días de estancia hospitalaria, son mayores a la VSG.

## **VII. DISEÑO DEL ESTUDIO:**

**TIPO DE ESTUDIO:** Estudio retrospectivo analítico.

### **VARIABLES**

**VARIABLES DEPENDIENTES:** Días de estancia hospitalaria, defunciones, escala APACHE II.

**VARIABLES INDEPENDIENTES:** Volumen de sedimentación globular, procalcitonina, proteína C reactiva, edad, sexo, comorbilidades.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

#### **a) CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Pacientes mayores de 18 años, que ingresan al Centro Médico ABC, con el diagnóstico de sepsis grave y choque séptico, de acuerdo al consenso de SCCM/ACCP.

#### **b) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- a) Pacientes con antecedentes médicos actuales de neoplasias malignas.
- b) Pacientes con antecedentes de insuficiencia renal crónica en tratamiento de sustitución renal (KDOQI V).
- c) Pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de etiología no infecciosa.
- d) Pacientes con antecedente en los últimos 3 meses de EVC, TEP o IAM.
- e) Pacientes con hepatopatía crónicas según criterios de Child-Pugh.
- f) Pacientes con enfermedades autoinmunes.
- g) Pacientes que ingresan con el diagnóstico de TEP.
- h) Pacientes con SCA al momento del ingreso.

#### **c) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- Pacientes que no completen por lo menos una determinación de PCT, PCR y VSG, 1 vez por semana durante la estancia hospitalaria en la UCI.
- Pacientes en los que se detecte neoplasia maligna o enfermedad autoinmune durante el transcurso de la hospitalización.

## **METODOLOGÍA:**

El proyecto ***BIOMARCODERES EN SEPSIS: SENSIBILIDAD DE VSG, PCR Y PROCALCITONINA, COMO MARCADORES PRONOSTICOS DE MORTALIDAD Y ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA EN EL CENTRO MEDICO ABC***, será llevado a cabo en el departamento de Medicina Critica “Dr. Mario Shapiro” del Centro Médico ABC, campus observatorio y Santa Fe, en la ciudad de México.

Se revisaran un total de 213 expedientes solicitados s Archivo clínico del hospital ABC de ambos Campus (observatorio y Santa Fe) correspondientes a todos los pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva y terapia intermedia con el diagnóstico de sepsis durante el periodo 2005 a 2008. De los expedientes obtenidos se clasificarán a los pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión así como las definiciones de sepsis, sepsis severa y choque séptico, posteriormente se vaciaran a una base de datos que contiene las siguientes variables: edad, sexo, enfermedades concomitantes, diagnóstico de ingreso, días de estancia intrahospitalaria, complicaciones pulmonares, hematológicas, renales y cardiovasculares asociadas a sepsis y agentes causales del proceso infeccioso.

Se excluirán a los pacientes que no cumplan los criterios de inclusión ya antes descritos y se tomarán parámetros demográficos y de gravedad mediante la escala APACHE II, al ingreso del paciente y una vez cada 7 días con una desviación de 3 a 4 días hasta que el paciente haya sido egresado o haya fallecido.

Se determinarán las variables hemodinámicas y los marcadores bioquímicos (PCR; VSG y PCT) de los pacientes que hayan ingresado con el diagnóstico de sepsis y cumplan con los criterios de inclusión. Durante su evolución, una vez cada cuatro a diez días se les realizarán las determinaciones correspondientes hasta que los valores de estas se hayan normalizado , el paciente haya sido egresado o haya fallecido.

Se valorarán las pruebas de laboratorio que hayan sido tomadas durante la estancia intrahospitalaria de dichos pacientes como BH, QS, PFH, ES, EGO, tiempos de coagulación, gasometría arterial, EKG, estudios de imagen y cultivos, al ingreso y cada tercer a séptimo día, durante su hospitalización en la UCI.

Se determinaran los días de estancia intrahospitalaria, la causa de fallecimiento y las complicaciones secundarias al proceso séptico y se analizarán por medio de la prueba de Spearman y Pearson.

Por último se realizará la discusión y conclusión de dicha investigación.

### VIII. ASPECTOS ÉTICOS:

El presente diseño está clasificado dentro del rubro de los estudios observacionales por lo tanto no se realizaron intervenciones de ninguna naturaleza en los pacientes.

Solo se reduce a los términos de observación, elaboración y comprobación de hipótesis. Sin embargo los contenidos de este estudio están apegados a los lineamientos éticos.

## **IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

En el presente estudio se realizó un análisis descriptivo mediante frecuencias y medidas de tendencia central así como un análisis mediante la aplicación de correlación y regresión logística.

## X. RESULTADOS:

**DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA:** fueron revisados 213 expedientes del Hospital ABC de ambos campus. Estos representaron el total de los ingresos a terapia intensiva y terapia intermedia con el diagnóstico de sepsis del año 2006 a 2008, encontrándose únicamente 24 casos de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Los 189 restantes fueron eliminados en su mayoría por tener el antecedente médico de hepatopatías crónicas, enfermedades oncológicas, autoinmunes y renales.

### A) FASE DESCRIPTIVA:

#### 1. DEFUNCIONES

VARIABLES	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3
SEXO Y EDAD	F 83 AÑOS	M 92	M 66
DIAS EN UCI	19	3	4
ANTECEDENTES MEDICOS	Neumopatía crónica	Arritmia	Cardiopatía isquémica
ORIGEN DE SEPSIS	Respiratoria	Respiratoria	Tejidos blandos
COMPLICACIONES	Insuficiencia renal	IR	IR SIRPA
APACHE II (INGRESO)	24	35	25
LEU	18.4	4.5	27
PCT	1.13	39	1.6
PCR	6.82	16	23
VSG	16	23	42
APACHE II (1 SEMANA)	18		
LEU	24.8		
PCT	2.7		
PCR	1.7		
VSG	6		
APACHE II (2 SEMANA)	19		
LEU	13.5		
PCT	2		
PCR	4		
VSG	15		
APACHE II (3 SEMANA)	12		
LEU	13		
PCT	1		
PCR	0.7		
VSG	10		

Tabla 1: Muestra la evolución en APACHE II y marcadores bioquímicos de los pacientes finados.

## CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA EN LA PRIMERA SEMANA DE INGRESO.

	E	S	DEIH	AP	OS	A1	V1	PT1	PC1	A2	V2	PT2	PC2
1	83	F	19	NC	RESPIRATORIO	24	16	1.1	6.8	18	6	2	1.72
2	72	M	9	IC	PROSTATA	20	22	9.7	20	10	52	2	6
3	56	F	29	CI	ABDOMINAL	12	74	5.2	32	15	77	0.1	14
4	70	F	8	A	URINARIO	12	33	2.1	13	10	27	0.2	4
5	61	M	10	V	ABDOMINAL	12	36	1.3	18	10	30	0.5	8
6	54	M	6	HAS	ABDOMINAL	11	15	11.9	14	11	15	9	6
7	82	M	11	CI	RESPIRATORIO	20	58	6.8	10	19	28	1	6
8	90	M	6	A	ABDOMINAL	17	40	0.3	10	11	30	0.1	1
9	67	M	13	-	RESPIRATORIO	15	20	0.6	5	13	20	0.1	1
10	73	M	5	HAS	OSEO	6	55	0.1	9	-	-	-	-
11	41	M	17	-	ABDOMINAL	14	39	44	4.7	3	4	20	39
12	66	F	22	-	ABDOMINAL	14	18	46	27	18	18	0.6	10
13	58	M	9	A	OSEO	9	16	1.89	11	8	18	1	4
14	79	F	15	SEH	URINARIO	18	37	0.1	5	11	26	0.1	32
15	48	M	5	-	ABDOMINAL	2	40	1	25	2	35	0.5	4
16	56	M	7	-	TEJIDOS BLANDOS	5	28	0.2	7	4	39	0.4	10
17	79	F	16	HAS	TEJIDOS BLANDOS	17	44	5.8	26	14	11	0.8	9
18	72	M	28	CI	RESPIRATORIO	15	38	27	25	16	2	9	8
19	78	M	9	NC	ABDOMINAL	21	46	138	29	23	23	31	29
20	70	F	8	SEH	URINARIO	20	40	30.1	21	19	40	0.1	5
21	64	M	22	-	ABDOMINAL	17	33	1.2	15	10	30	3.9	10
22	92	F	3	A	RESPIRATORIO	35	23	39	16			-	
23	66	M	4	CI	TEJIDOS BLANDOS	25	42	1.6	23			-	
24	77	F	10	CI	ABDOMINAL	20	42	3.3	17	12	35	0.5	3.6

E: edad, S: sexo, DEIH: días de estancia intrahospitalaria, AP: antecedentes patológicos, DI: diagnóstico de ingreso, OS: origen de la sepsis, A1: APACHE II al ingreso, V1: VSG al ingreso, PC1: PCR al ingreso, PT1: PCT al ingreso; AII, VII, PCII, PTII: APACHE II, VSG, PC y PCT en la primera semana, NC: neuropatía crónica V: valvulopatías, A: arritmias, SHH: secuelas de encefalitis herpética, IC: insuficiencia cardíaca, CI: cardiopatía isquémica, HAS: Hipertensión arterial sistémica.

**2. EDAD:** La edad de los pacientes se encontró entre los 41 y 92 años (rango de 51 años), el promedio de edad fue de 68.92 años.

**3. SEXO:** El 62.5% de los pacientes eran varones.

**4. ANTECEDENTES MÉDICOS:**

ANTECEDENTES MEDICOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
NINGUNA	6	25
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA	3	12.5
CARDIOPATIA ISQUEMICA	5	20.8
NEUMOPATIA CRONICA	2	8.3
INSUFICIENCIA CARDIACA	1	4.1
ARRITMIAS	4	16.6
VALVULOPATIAS	1	4.1
ENCEFALITIS HERPETICA	2	8.3
TOTAL	24	100

Tabla 2. Muestra la frecuencia y distribución expresada en números totales y porcentajes de los antecedentes médicos de los pacientes.

**5. ORIGEN DE LA SEPSIS:**

	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
RESPIRATORIO	5	20.8
ABDOMINAL	10	41.6
URINARIO	3	12.5
PROSTATICO	1	4.1
OSEO	2	8.3
TEJIDOS BLANDOS	3	12.5
TOTAL	24	100

Tabla 3: muestra la frecuencia y distribución expresada en porcentaje del origen de la sepsis.

**6. MICROORGANISMO AISLADO:**

	FRECUENCIA
NINGUNO	12
E.coli	3
S. epidermidis	2
P.aeruginosa	3
Polimicrobiano	3
S. typhi	1
TOTAL	24

Tabla 4. Muestra la frecuencia de los microorganismos aislados.

**7. COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA SEPSIS:**

	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
INSUFICIENCIA RENAL	7	43.7
SIRPA	3	18.7
LESION PULMONAR AGUDA	4	25
NEUMONIA	1	6.2
SIRPA E INSUFICIENCIA RENAL	1	6.2
TOTAL	16	100

**8. DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA EN UCI:**

DEIH	DEIH
3,4,7,11,13,15,16,17,19,28,29	1 paciente por cada día
5,6,8,10,22	2 pacientes por cada día
9	3 pacientes
TOTAL.	24

Tabla 6. Los días de estancia promedio en la UCI, fueron 12.13 días con una moda de 10 días.

- El promedio de los niveles de la Velocidad de Sedimentación Globular en los pacientes al ingreso fue de 35.63 mm/hr.
- Para el caso de la Procalcitonina el promedio encontrado en los niveles fue de 14.51 ng/ml.
- Por último en relación a los niveles de Proteína C reactiva se encontró un promedio de 16.52 mg/ml.

## 2. FASE ANALÍTICA:

### DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA

VARIABLE	P
VSG	0.39
PCT	0.80
PCR	0.20

Cuadro A: Relación entre los marcadores bioquímicos y los días de estancia hospitalaria.

### MARCADORES Y APACHE II

VARIABLE	P
VSG	0.26
PCT	0.85
PCR	0.62

Cuadro B: Relación entre los marcadores bioquímicos y la escala APACHE II.

## XI. DISCUSIÓN:

Este estudio se realizó de forma retrospectiva, del año 2006 al 2008; determinándose este intervalo de tiempo por contar desde entonces con pacientes con el diagnóstico de sepsis, en los que se realizaban de manera rutinaria las mediciones de Procalcitonina, Proteína C reactiva y Velocidad de sedimentación globular.

### 1. DEFUNCIÓN:

Se presentaron 3 defunciones en nuestro grupo de estudio. Estos pacientes contaban a su ingreso con APACHE II mayor o igual a 24 y niveles elevados de PCT y PC. En 2 de los pacientes solo se realizó una determinación de APACHE II y de los marcadores bioquímicos debido a que fallecieron en los primeros cuatro días, el otro paciente permaneció internado 29 días y posteriormente falleció.

Uno de estos pacientes tuvo niveles de PCT iniciales de 39 ng/ml y de 16.7 mg/ml para la PC; Además contaba con un valor de APACHE II inicial de 35 y falleció a los 3 días de haber ingresa a la UCI.

En un estudio realizado por **Clec'h y cols.(35)** se documentó que la procalcitonina a partir de una concentración de 6 ng/ml precedía la mortalidad en pacientes con sepsis; la sensibilidad en este estudio de la PCT fue de 87.5%. Estos datos no se reprodujeron en nuestro estudio ya que 2 de los pacientes que fallecieron en los primeros 4 días presentaron niveles de PCT menores a 2 ng/ml y solo 1 de ellos tuvo un valor inicial de 39 ng/ml. En base a estos hallazgos y a un meta-análisis realizado por **Kenneth y cols.(27)** podemos decir que el pronóstico definitivo basado en una sola determinación elevada o no de los niveles de procalcitonina, no predicen la mortalidad. Esto se puede explicar debido a que los valores de esta prohormona, pueden estar disminuidos o dentro de valores normales, por diversas causas, como el origen y la etiología de la sepsis, sin que esto se asocie a una mortalidad menor, como se puede ver en los estudios realizados por Liaudat y cols.<sup>(36)</sup> Suprin E. y cols.<sup>(37)</sup>.

Es importante señalar que los niveles iniciales de PCT aún encontrándose en valores normales no predicen las complicaciones tardías en pacientes con sepsis, por lo cual no pueden predecir la mortalidad.

Jensen y cols. <sup>(38)</sup> documentaron que el aumento progresivo de la procalcitonina en pacientes con choque séptico y sepsis grave aumentaba la mortalidad, sin embargo esto tampoco lo observamos en nuestro estudio ya que uno de nuestros pacientes a pesar de mostrar una disminución progresiva de los niveles de procalcitonina falleció a los 29 días.

Los niveles séricos de PCT se elevaron más que la PC en el paciente cuyo valor de APACHE II inicial fue de 35; Este paciente ingreso por un cuadro de sepsis de origen respiratorio y hemocultivos negativos; los otros 2 pacientes cuyos diagnósticos de ingreso fueron absceso retro-faríngeo y neumonía adquirida en la comunidad (el primero de ellos con hemocultivos positivos) tuvieron valores de PCT menores a 2 ng/ml y PC elevada a concentraciones mayores que el primer paciente. La velocidad de sedimentación globular solo se elevó por arriba de 23 mm/hr (valor elevado correspondiente a su edad y sexo) en el absceso retro-faríngeo; los otros 2 pacientes tuvieron valores de VSG dentro de límites normales. En diversos estudios se menciona la superioridad de la PCT sobre la PC en relación a la gravedad de pacientes con choque séptico <sup>(35) (39)</sup> sin embargo en este estudio encontré que ambos marcadores estaban elevados al ingreso y disminuyeron de forma progresiva y paralela, sin identificarse que la PCT fuera superior a la PC.

Se ha comprobado que los niveles de procalcitonina pueden estar elevados sin relación a un proceso infeccioso, en pacientes con neoplasias neuroendocrinas, politraumatizados, quemaduras, enfermedades autoinmunes, recién nacidos, lesiones por inhalación, pancreatitis, etc. (40) Este factor deberá ser considerado antes de iniciar proyectos que analicen el valor predictivo de la PCT en unidades de cuidados intensivos.

Es importante hacer notar que los tres pacientes que fallecieron presentaban valores de APACHE II superiores o iguales a 24. Estos valores se asociaban a una mortalidad superior al 50%, por lo que queda claro que en relación a las defunciones, el APACHE II, escala que incluye varios parámetros clínicos y de laboratorio, tuvo una mejor correlación con el pronóstico de los pacientes que los marcadores séricos.

2. EDAD: Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, debido a que la población pediátrica presenta valores de PC que varían según la edad y por tal motivo es difícil correlacionarlos de forma adecuada con la gravedad del proceso infeccioso, como lo demuestra el estudio de Casado-Flores (2003) <sup>(41)</sup>.

En nuestro estudio decidimos utilizar los valores de adultos. La edad de nuestros pacientes osciló entre los 42 y 01 años; encontré que los pacientes mayores de 70 años tenían un valor en la escala de APACHE II mayor, presentaron mas complicaciones y tuvieron estancias más prolongadas de hospitalización. Estos datos concuerdan con los reportes de Martín (2003) y Angus (2001) (40,41). En donde se pueden observar que los pacientes de la tercera edad tienen mayor morbi-mortalidad por sepsis debido en parte a las comorbilidades (Diabetes mellitus, HAS, cardiopatía isquémica, etc) y a las alteraciones en la respuesta inmune que conllevan, todas ellas a una disminución en la respuesta a la infección.

## MARCADORES BIOQUÍMICOS:

La VSG no tuvo relación con los días de estancia hospitalaria y con la escala de APACHE II (p 0.39 para la primera y 0.26 para la segunda). Algunas de las razones que podrían explicarlo es que este marcador debe interpretarse de acuerdo a los valores corregidos para la edad y sexo, además de que existen demasiados factores que pueden modificar su valor como policitemia e insuficiencia cardíaca congestiva, tamaño de los eritrocitos y por otros constituyentes del plasma como inmunoglobulinas, así como el tratamiento con coloides intravenosos, ampliamente usados en las unidades de terapia intensiva. (30,31,32,34). Además los cambios en el valor de VSG son lentos comparados con los cambios rápidos de la proteína C reactiva o la PCT.

En cuanto a la PCT, tampoco se encontró relación entre los días de estancia hospitalaria y el APACHE II (p 0.80 y p 0.85 respectivamente). Este marcador como ya se ha mencionado anteriormente no siempre se eleva en pacientes sépticos y en parte esto parece estar relacionado al agente causal como se demuestra en algunos estudios (44). Además tampoco puede relacionarse con la gravedad del paciente por que como ya se menciona anteriormente las mediciones iniciales de PCT no predicen el desarrollo de complicaciones tardías.

La PCR tampoco tuvo relación con los parámetros antes mencionados (p 0.20 días de estancia hospitalaria y p 0.62 APACHE II). Se ha demostrado que múltiples enfermedades principalmente cardiovasculares y medicamentos pueden modificar sus valores, por lo cual este marcador debe ser interpretado siempre en el contexto clínico del paciente sobre todo considerando que los pacientes sépticos, principalmente aquellos de la tercera edad tienen múltiples comorbilidades y toman medicamentos que pueden modificar el valor de este marcador. (29)

## XII. CONCLUSIONES

No se observó correlación significativa entre las variables estudiadas y el desenlace clínico de los pacientes (gravedad, días de estancia hospitalaria y mortalidad).

Dentro de los factores que predicen las complicaciones en los pacientes no encontramos ninguna variable que nos permita saber a quien atribuir un mayor peso pronóstico excepto en la edad, por lo que podemos decir que los pacientes mayores de 65 a 70 años son aquéllos que tendrán un peor pronóstico.

El deterioro progresivo del paciente séptico en las primeras 48 hrs, es un predictor de mortalidad y la mejoría en la función cardiorespiratoria y renal en las primeras 24 a 72 hrs se asocian al aumento de sobrevida. Por lo tanto la intervención temprana a (primeras 6 hrs en la detección de sepsis) es esencial para prevenir el desarrollo de Falla orgánica múltiple, demostrando una disminución importante en la mortalidad a los 28 y 60 días. Es esta la razón por la cual sería importante contar en un futuro con un marcador que relacione de una manera mas especifica la intensidad y/o el grado de la respuesta inflamatoria sistémica con la evolución del paciente y que además su concentración sérica no se modifique con la terapéutica que normalmente se utiliza en la UCI.

### XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cohen Jonhatan. The inmunology of sepsis. Nature. 2002; vol 420:19-26
2. Schmidit A. Gregory, Mandel Jess. Management of severe sepsis and septic shock in adults. Uptodate, 2008.
3. Rivers. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. NEJM 2001; 345: 1368-1377.
4. Meisner. Biomarkers of sepsis.: Clinically useful?. Current Opinion in Critical Care 2005., 11:473-480.
5. Remi Neviere. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome. Definitions, epidemiology and prognosis. Uptodate, 2008.
6. Parrillo, Parker. Septic Shock in humans. Ann ltern Med 1990; 113:227-42.
7. Ronco. Adsorption in sepsis . Kidney International. 2000, 58:148-155.
8. Harrison. Principles of Internal Medicina. EdMcGrawHill., 16, 2005.
9. Matthew. Superantigens. Int J. Med. Microbiol. 2004, 293:529-537.
10. Nathan. TREM-1: A new regulator of innate inmunity in sepsis syndrome Nature Medicine. 7.530-532 (2001).
11. Neviere. Pathophysiology of sepsis. Uptodate, 2008.
12. Rusian. Toll-Like receptor and innate inmunity. Nature, 135-145, 2001.
13. Jan Buer. Mice and models of infection. Nature. 195-205,2003.
14. Richard. Apoptosis and caspasas regulate death and sepsis. Neture. 813-822.
15. Ennio De Gregorio. Sensors detectingoutside pathogens. Nature. 1099-1100, 2004.
16. Katalin. Inhibition of Toll-Like receptors and Cytokines. Journal of Ceerebral Blood Flow and Metabolism. 2004 24, 1288-1304.

17. Kindt. Inmunología de Kuby. Ed McGrawHill 2007.
18. Furebring. Expression of the C5a receptor (CD88) on granulocytes and monocytes in patients with severe sepsis. Crit Care 2002; 6:363.
19. Huber-Lang. Complement induced impairment of innate immunity during sepsis. J. Immunol. 2002 ; 169:3223.
20. David Sadava. Life: The Science of Biology, 4<sup>th</sup> edition.
21. Marshall. Apoptosis in the resolution of systemic inflammation. In year Book of Intensive Care and Emergency Medicine. 1997.
22. Coopersmith. Inhibition of intestinal epithelial apoptosis. JAMA 2002; 287:1716.
23. Bone. Immunologic dissonance. Ann Intern Med 1996; 125: 680.
24. Muller. Procalcitonina on the dusty way to the holy grail. Intensive care and emergency Medicine. 2005, 461-76.
25. Meisner, Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonina. Clinical Chimica Acta 323, 17-29.
26. Meisner. Procalcitonin. Biochemical and clinical aspects. 2000.
27. Kenneth. Procalcitonina assay in systemic inflammation, infection and sepsis. Crit care Med. 2008, 36:3.
28. Black Steven. C reactive protein. The journal of biological Chemistry, 279:48487-48490,2004.
29. Kailash. C reactive Protein. Drug reviews. Vol 24, No 1, 2006.
30. Hardwicke. Effect of Dextran of various molecular Sizes on erythrocyte sedimentation rate. Nature 166; 988-989.
31. Cem Gabay. Acute Phase proteins and other Systemic Responses to inflammation. 340:448-454, 1999.
32. Kushner I. Acute Phase reactants. Uptodate 2008.
33. Miller. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. Br. Med J 2:85-7.

34. Bottiger. Normal erythrocyte sedimentation rate and age. *Br. Med J*: 85-87.
35. Clec'h. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Critical Care Med* 2004; 32 116-1169.
36. Liaudat. Usefulness of procalcitonin serum level for diagnosis of bacteremia. *Euro Clin Microbiol infect dis* 2004.
37. Suprine. A valuable indicator of infection in a medical ICU?. *Intensive Care Med*. 2000.
38. Jensen. Procalcitonin increase in early identification in critical ill patients of risk of mortality. 2006.
39. Mitaka. Clinical Laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clinic Chim Acta* 2005.
40. Meisner, 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.
41. Casado-Flores. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis. *Pediatric Crit Care Med*, 2003.
42. Martin, The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *NEJM*. 2003.
43. Angus. Epidemiology of severe sepsis in the United States. *NEJM*.
44. Pracht C. Procalcitonin and neopterin correlation with the aetiology and severity of pneumonia. *J Infect*. 2006.

