

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARIA DE SALUD DEL ESTADO DE SONORA

HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO

"DR. ERNESTO RAMOS BOURSJ2"



“Valoración de niveles cuantitativos seriados de procalcitonina en pacientes con diagnostico de sepsis en la unidad de terapia intermedia del Hospital General del Estado de Sonora como método para valorar respuesta a manejo con antibiótico”

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE

CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA:

DR JONATHAN MURO ECOBEDO

ASESOR:

DR ERNESTO DUARTE TAGLES

HERMOSILLO, SONORA

AGOSTO DEL 2011



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.

DEDICATORIA

A mis padres Josefina y Juan de Dios

A mi esposa Carmen Alicia

A mi hijo Maximiliano

AGRADECIMIENTOS

A mis mentores a lo largo de estos años dedicados a la medicina
A mis compañeros y colegas que tantas horas de trabajo compartimos
Al siempre dispuesto cuerpo de enfermería del cual siempre aprendimos
A mis hermanos que siempre brindaron su incondicional apoyo y ciega confianza

HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO

“DR. ERNESTO RAMOS BOURS”

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA GENERAL

Dr. RENÉ FRANCISCO PESQUEIRA FONTES

DIRECTOR GENERAL.

Dr. JORGE ISAAC CARDOZA AMADOR

DIRECTOR MÉDICO.

Dra. CARMEN A. ZAMUDIO REYES

JEFA DE LA DIVISIÓN. DE CAPACITACIÓN, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

Dr. FRANCISCO CÉSAR GRACIA GÓMEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGÍA GENERAL.

Dr. MARCOS JOSÉ SERRATO FÉLIX

JEFE DE DIVISIÓN DE CIRUGÍA GENERAL.

Dr. ERNESTO DUARTE TAGLES

ASESOR DE TESIS.

Dr. JOAQUIN SANCHEZ GONZALEZ

JEFE DEL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL.

PROFESOR JOSÉ MIGUEL NORZAGARAY MENDIVIL

ASESOR METODOLÓGICO.

Dr. JONATHAN MURO ESCOBEDO

RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE CIRUGÍA GENERAL.

INDICE

INDICE GENERAL

- 1. INTRODUCCION.....9
 - a. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.....10
 - b. Procalcitonina.....10
 - i. Definición y característica.....10
 - ii. Historia.....11
 - iii. Bioquímica molecular.....12
- 2. HIPOTESIS.....13
- 3. OBJETIVOS.....14
- 4. JUSTIFICACION.....18
- 5. DISEÑO.....19
 - a. Tipo de investigación.....20
 - b. Grupo de estudio.....20
 - c. Muestreo.....20
 - d. Variables.....20
 - e. Criterios de inclusión.....20
 - f. Criterios de exclusión.....21
 - g. Límite de tiempo.....21
 - h. Limite de espacio.....21
 - i. Descripción general del estudio.....21
- 6. RESULTADOS.....24
- 7. DISCUSION.....26
- 8. CONCLUSION.....28
- 9. BIBLIOGRAFIA.....30
- 10. ANEXOS.....32
 - a. Hoja de recolección de datos.....33
 - b. Curva de procalcitonina.....34
 - c. Curva de FC.....34
 - d. Curva de FR.....35
 - e. Curva de Temperatura.....35

INTRODUCCION

1. Introducción

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Se introdujo dentro del lenguaje común el término Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), definido como las manifestaciones clínicas de la respuesta inflamatoria, ocasionadas por causas infecciosas y no infecciosas (por ejemplo quemaduras, lesión por isquemia / reperfusión, trauma múltiple, pancreatitis, cirugía mayor e infección sistémica). Dos o más de las siguientes condiciones o criterios deben estar presentes para el diagnóstico de SIRS o sepsis:

1. Temperatura corporal mayor de 38°C ó menor de 36°C.
2. Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto.
3. Frecuencia respiratoria superior a 20 por minuto ó PaCO₂ menor de 32 mmHg.
4. Recuento de leucocitos mayor de 12.000 por mm³ ó menor a 4.000 por mm³ ó mas de 10% de formas inmaduras.

Se define a sepsis como la respuesta inflamatoria sistémica frente a la infección. La enfermedad y sus secuelas se manifiestan como estadios progresivos de un mismo proceso, en el cual la respuesta sistémica a la infección puede generar una reacción inflamatoria generalizada en órganos distantes a la lesión inicial y eventualmente inducir disfunción multiorgánica. Un hecho importante de esta nueva terminología es que reconoce el rol fundamental que la inflamación sistémica juega en la sepsis aceptando que las manifestaciones clínicas no están causadas solamente por factores relacionados a la patogenicidad microbiana. Implica una modificación conceptual en la evaluación de los pacientes críticos con infección, un cambio de perspectiva y no una nueva entidad clínica.

Procalcitonina

Definición y característica.-

La procalcitonina (PCT) es un péptidoprecursor de la calcitonina, de 116 aminoácidos sintetizado a partir del genCALC-I situado en el cromosoma 11. En condiciones normales es sintetizada en pequeñas cantidades en las células C de la glándula tiroides y en células neuroendocrinas del pulmón. Sin embargo, en situaciones de infección bacteriana severa y sepsis se sintetiza en tejidos y órganos tan dispares como el bazo, hígado, testículos,

grasa o cerebro, por lo que sus niveles en sangre se disparan. Curiosamente el gran incremento en la producción de procalcitonina no se acompaña de un aumento paralelo de los niveles de calcitonina, que apenas se modifican.

Historia.-

Una posibilidad que ha surgido en los últimos años, después del hallazgo en 1983 de que niveles altos de su producto final como es la calcitonina en pacientes sépticos se relacionaban a mayor letalidad, volvió la mirada a la posibilidad de un indicador bioquímico relativamente nuevo, que pueda servir de prueba temprana para procesos “sépticos” ocultos como es la procalcitonina que es un precursor de la hormona activa biológica.

Estudios recientes de las concentraciones de esta molécula en pacientes con infecciones producidas por bacterias u hongos con sepsis han demostrado elevaciones significativas en su nivel, que no sólo detectan de manera temprana en la infección, sino que pudieran tener posibilidad de servir como marcador pronóstico, al revelar aquellos pacientes que no sobrevivieron al estado séptico severo.

La procalcitonina corresponde a un grupo de proteínas relacionada al gen de la calcitonina(CGRP) I y II, que son catalogados como precursores de calcitonina. Se produce normalmente en las células C de la glándula tiroides y su nivel en condiciones normales en el sujeto sano es prácticamente indetectable; pero en condiciones de infección grave se origina también en los macrófagos, especialmente de origen hepático, así como en las células neuroendocrinas del pulmón e intestino, por una inducción debida a FNT e IL-2.

Fue a partir de 1993 en que se identificó por primera vez la elevación de los niveles de Procalcitonina en 79 pacientes pediátricos, donde los que presentaban infección grave mostraron niveles elevados (6 – 53 ng/ml)que además regresaron a valores normales con el tratamiento antibiótico adecuado.

Este fue el inicio para que existan varios reportes contradictorios en cuanto al papel pronóstico temprano de la PCT en pacientes sépticos graves.

Bioquímica molecular.-

No se conoce el papel exacto bioquímico específico de la Procalcitonina en el organismo humano, estudios in vitro han demostrado que inhibe la síntesis de tromboxano por los linfocitos humanos. Se ha demostrado también que en voluntarios sanos la inyección de endotoxina de E. coli produce incrementos del nivel de PCT detectable a las 4 hrs. de la prueba, manteniendo una meseta por 8 a 24 hrs. Y regresando a niveles normales antes que la PCR.

En muchos otros padecimientos que producen como parte importante de su fisiopatología la inflamación, como son la pancreatitis aguda grave, el paciente con politraumatismos y los procesos como neumonías atípicas, la detección de persistencia de niveles altos de PCT diferencian los pacientes infectados, de aquellos que no los están. Meisner demostró además que la proteína disminuye más rápidamente que la PCR, pero su constancia de valores elevados de Procalcitonina habla de infección activa.

Este mismo autor en un reporte de 2005 identifica a la PCT como biomarcador bien establecido para infección, que llena criterios que permiten no sólo el seguimiento del proceso inflamatorio sino de la infección, guiando al mismo tiempo la antibioticoterapia. Mokart y col. Estudiaron pacientes oncológicos con infección postoperatoria y encontraron que tanto la PCT como la IL-6 son excelentes marcadores tempranos con un punto de corte para PCT de solo 1.1 ng/ml teniendo valores de sensibilidad de 81% y de especificidad de 72%. Uzzan y col. en un reporte muy reciente llevaron a efecto un meta análisis que incluyó 25 publicaciones sobre el tema y un total de 2.966 pacientes y concluyó que la Procalcitonina tiene 16 veces más poder predictivo de sepsis.

Sus conclusiones sobre Procalcitonina en sepsis son las siguientes: permite decidir en pacientes adultos no inmuno suprimidos, cuales están infectados, y con la base del marcador como medida de escrutinio permite plantear los estudios específicos como cultivos y guiar la prescripción de antibióticos, evidencia que junto con los trabajos de Becker identifican a la PCT como un futuro “blanco” de inmuno neutralización en los pacientes con sepsis.

HIPOTESIS

2. Hipótesis

Valorando los niveles cuantitativos seriados de procalcitonina en pacientes con sepsis de la unidad de terapia intermedia del Hospital General del Estado de Sonora podemos determinar de manera temprana si la respuesta al manejo con antibiótico es favorable o desfavorable.

OBJETIVOS

3. Objetivos

Tomando muestras seriadas de procalcitonina en pacientes con sepsis de la unidad de terapia intermedia del Hospital General del estado de Sonora podemos valorar cambio de antibiótico terapia de forma temprana en caso de no haber un descenso en los niveles de procalcitonina para el 5 día del estudio

Tomando muestras seriadas de procalcitonina en pacientes con sepsis de la unidad de terapia intermedia del Hospital General del estado de Sonora podemos correlacionarlo con datos de respuesta inflamatoria sistémica para determinar en qué momento existe una correlación directa en el descenso de niveles de procalcitonina y disminución de datos de respuesta inflamatoria sistémica.

JUSTIFICACION

4. Justificación

Determinando la ineffectividad del manejo medico de manera temprana nos permitirá realizar cambios en esquemas de antibiótico, pudiendo disminuir días de estancia intrahospitalaria.

Tomando niveles seriados de procalcitonina podemos diferenciar entre un proceso séptico activo y respuesta sistémica a la lesión.

DISEÑO

5. Diseño

a. Tipo de investigación

Observacional, prospectivo, descriptivo, abierto

b. Grupo de estudio

Pacientes ingresados a la UTI que se encuentren cursando con un proceso séptico y que se tomen niveles de procalcitonina dentro de las primeras 24hrs y de forma consecutiva y seriada durante 5 días.

c. Muestreo

Probabilístico aleatorio simple, Margen de error 10%, Nivel de confianza 95%, Marco muestral 715 Distribución de respuesta 5%, con un mínimo de casos 18

d. Variables

Pacientes que ingresen a la UTI con diagnostico de sepsis que se logre tomar la muestra para cuantificación de procalcitonina pero fallecen antes de cumplir los 5 días de recolección de muestra para cuantificación de procalcitonina

e. Criterios de inclusión

Todo paciente ingresado a la UTI que cumplen criterios diagnosticos para sepsis de cualquier origen al cual se tome muestra para cuantificación de procalcitonina de dentro de las primeras 24hrs de ingreso y cada 24hrs durante los siguientes 5 días.

Todo paciente que ingresa a UTI por cualquier motivo y posteriormente se agregue sospecha proceso infeccioso, lográndose tomar muestras dentro de las primeras 24hrs de diagnostico de sepsis y los 5 días consecutivos.

f. Criterios de exclusión

Pacientes ingresados a la UTI con diagnóstico de sepsis al cual no se logre tomar la muestra para cuantificación de procalcitonina dentro de las primeras 24hrs de ingreso.

Pacientes que no cuenten con toda la información completa de signos vitales durante los 5 días de recolección de datos.

Pacientes ingresados con diagnóstico de sepsis que fallecen antes de la cuantificación consecutiva de las primeras 72hrs.

Pacientes a los cuales se les realice cambio o suspensión de antibiótico durante los 5 días de recolección de datos.

g. Límite de tiempo

Toma de muestreo del 01 de Abril al 15 Julio 2011

h. Límite de espacio

Pacientes ingresados en la unidad de terapia intermedia (UTI) del Hospital General del Estado

i. Descripción general del estudio

Se tomo muestra de sangre para valorar niveles de procalcitonina de cada paciente dentro de las primeras 24hrs de diagnóstico de sepsis y consecutivamente cada 24hrs con un total de 5 tomas para cada paciente; así mismo se tomaron los signos vitales (FC, FR, TA y Temp) al mismo tiempo de la toma de cada muestra de sangre y de la misma manera consecutiva.

Se analizaron los datos recopilados para realizar curvas de los niveles de manera comparativa e individualmente con cada paciente para el total de los días del estudio; de esta manera ejemplificamos objetivamente en qué momento hay aumento, descenso o meseta de cada parámetro.

Al final se realizo una curva comparativa de todos los niveles de procalcitonina para el día 1, 2, 3, 4 y 5 incluyendo a todos los pacientes, esto con la finalidad

de ejemplificar de manera objetiva el momento pico, meseta y descenso de los niveles cuantitativos.

También se realiza la curva comparativa de todos los parámetros de signos vitales de forma independiente para cada día del estudio; con la misma finalidad de ejemplificar objetivamente el pico, meseta y descenso de los mismos.

Al analizar los datos esperamos encontrar que la cuantificación de procalcitonina es un parámetro bioquímico que se normaliza de manera más temprana a los signos vitales al presentar una respuesta favorable al manejo medico y quirúrgico; de la misma manera la persistencia de los niveles elevados en pacientes con diagnostico de sepsis nos habla de respuesta poco favorable al manejo con antibiótico.

RESULTADOS

6. Resultados

Una vez obtenidos los valores para cada parámetro establecido y en cada una de sus tomas, se calculo un valor único por día de cada parámetro promediando los resultados de todos los pacientes en graficas(anexos) para representar de manera esquemática la respuesta cada 24hrs de valores de procalcitonina y los de signos de respuesta inflamatoria sistémica.

En todas las graficas se observa de manera descendiente los valores, indicando una respuesta favorable en promedio de todos los pacientes, sin embargo radican diferencias en cuanto al impacto de cada una de ellas.

De una manera más evidente vemos el descenso y hasta la normalización de valores de procalcitonina, del primer al tercer día, continuando hacia el quinto día.

De la misma manera se observa un descenso de los valores de la FC siendo el descenso evidente del primer al segundo día de la toma, posteriormente hacia el tercer día y al final de las tomas se aprecia una meseta con cambios menos importantes, sin embargo con tendencia a la disminución; presentando mayor variabilidad entre los sujetos.

Algo muy similar se observa que ocurre en la grafica de los valores de FR con disminución en los primeros dos días de capturada la toma, con poco cambio hacia el quinto día pero continuando tendencia a la disminución.

En la curva de la grafica de temperatura se registra un descenso desde el primer día aunque no de manera tan evidente como el resto de los parámetros, en esta curva se observa el descenso marcado hasta el cuarto día aproximadamente, siendo inconstante en todos los sujetos de estudio, con mayor variabilidad.

DISCUSION

7. Discusión

Se sabe que hoy por hoy el marcador bioquímico de mayor peso para diagnóstico preciso de un proceso séptico es la procalcitonina, así mismo se sabe que se puede utilizar para determinar que un proceso séptico no está resuelto o pudiera encontrarse perpetuado por otro agregado; en conclusión se utiliza solo para medir respuesta. Con estos resultados vemos que se presenta una normalización de una manera más precoz cuando existe una respuesta favorable y de manera más fidedigna que los parámetros clínicos de respuesta inflamatoria sistémica.

Se puede guiar para medir la respuesta a antibiótico de una manera exitosa y confiable, con esto determinaremos de forma más temprana la pobre o mala respuesta al antibiótico utilizado en ese momento, con el objetivo de cambiar o suspender el régimen ahorrándonos tiempo valioso para una terapéutica que diera mejores resultados; en el presente estudio no se logró comprobar de manera objetiva ya que para esto se requiere de cultivos con cuenta bacteriológica y antibiograma consecutivos de la misma manera que se cuantificó la procalcitonina para comprobarlo, lo cual no se obtuvo.

CONCLUSION

8. Conclusión

La procalcitonina es más sensible y específica que el resto de los parámetros de respuesta inflamatoria sistémica utilizados para medir respuesta a manejo antibiótico en pacientes con diagnóstico de sepsis.

La procalcitonina pudiera ser el parámetro ideal para marcar cambios en tratamiento antibiótico sin embargo requiere de estudios complementarios para corroborarse.

BIBLIOGRAFIA

9. Bibliografía

1. Lactate, procalcitonin, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide versus cytokine measurements and clinical severity scores for prognostication in septic shock. - Phua J - *Shock* - 01-MAR-2008; 29(3): 328-33
2. Changes in serum procalcitonin and C-reactive protein following antimicrobial therapy as a guide to antibiotic duration in the critically ill: a prospective evaluation. - Venkatesh B - *Anaesth Intensive Care* - 01-JAN-2009; 37(1): 20-6
3. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 341. 515-518.1993
4. Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al: Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 39. 206-217.2004
5. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al: Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 34. 1996-2003.2006
6. Tang BMP, Eslick GD, Craig JC, et al: Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 7. 210-217.2007
7. Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, et al: Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child* 91. 117-120.2006
8. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al: Procalcitonin-guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia—A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 174. 84-93.2006
9. Han YY, Doughty LA, Kofos D, et al: Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 4. 21-25.2003
10. Jensen JU, Lundgren B, Lundgren JD: Meta-analysis of procalcitonin for sepsis detection. *Lancet Infect Dis* 7. 499-500.2007
11. Biomarkers in the Critically Ill Patient: Procalcitonin Reinhart K - *Crit Care Clin* - April, 2011; 27(2); 253-263
12. Physiologic Parameters as Biomarkers: What Can We Learn from Physiologic Variables and Variation? Ferrer R - *Crit Care Clin* - April, 2011; 27(2); 229-240
13. Approach to the febrile patient in the ICU. Dimopoulos G - *Infect Dis Clin North Am* - 01-SEP-2009; 23(3): 471-84

14. Improving Outcomes for Severe Sepsis and Septic Shock: Tools for Early Identification of At-Risk Patients and Treatment Protocol Implementation Rivers E - *Crit Care Clin* - July 2008; 24(3 Suppl); 1-47
15. Sensitive, Specific, Predictive... Statistical Basics: How to Use Biomarkers Gerlach H - *Crit Care Clin* - April, 2011; 27(2); 215-227
16. Antibiotic De-Escalation Masterton RG - *Crit Care Clin* - January, 2011; 27(1); 149-162
17. Biomarkers: diagnosis and risk assessment in sepsis. Ventetuolo CE - *Clin Chest Med* - 01-DEC-2008; 29(4): 591-603, vii.
18. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. Hochreiter M - *Crit Care* - 01-JAN-2009; 13(3): R83.
19. Bone R et al. *Chest* 1992; 101:1644-55 y Opal SM et al. *Crit Care Med* 2000; 28:381-2.
20. Sepsis: Definiciones y Aspectos Fisiopatológicos; Indira Briseño MD, *Medicrit* 2005; 2(8):164-17.

A N E X O S

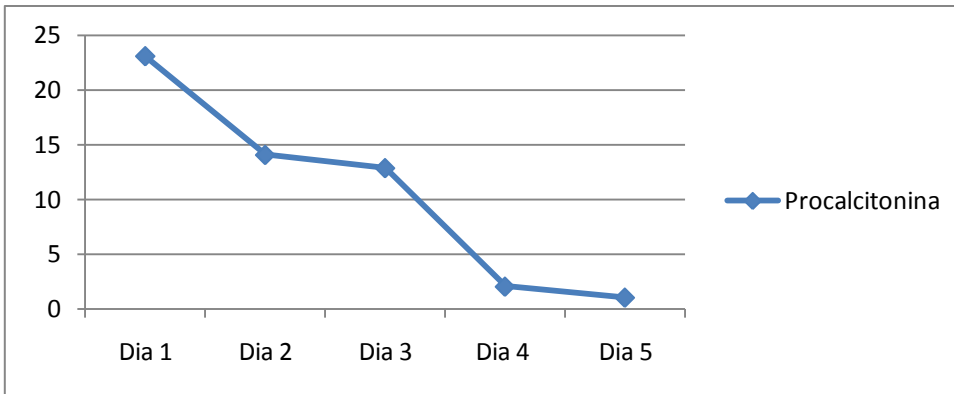
11. Anexos

a. Hoja de recolección de datos

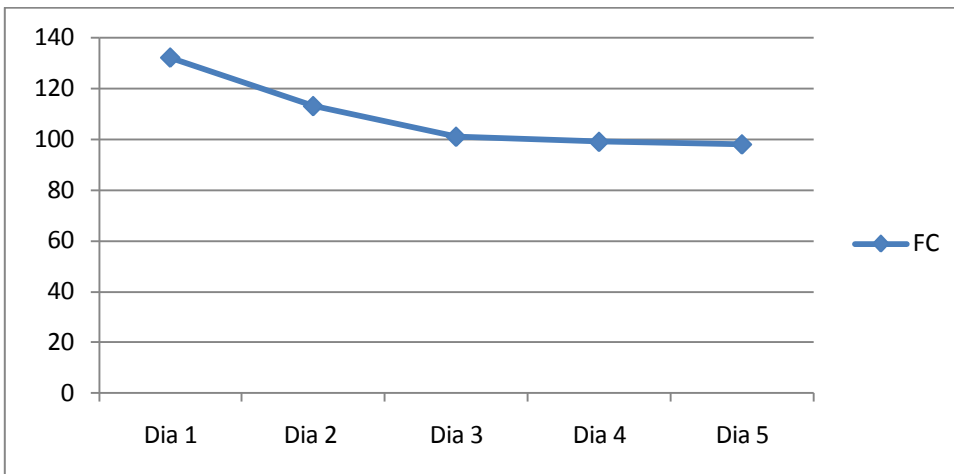
Paciente
Edad
Expediente
Diagnostico
Fecha inicio
Antibiotico

Fecha/Hora						
Procalcitonina						
FC						
FR						
Temp						
TA						

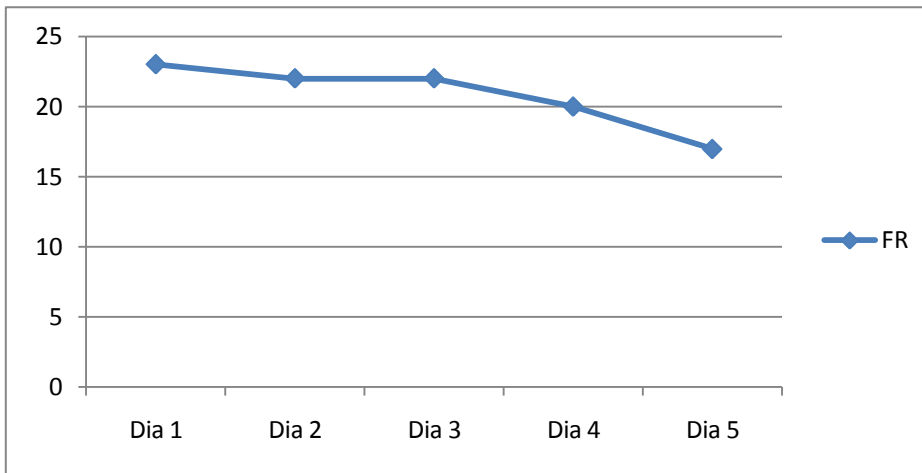
b.- Curva de procalcitonina



c.- Curva de FC



d.- Curva de FR



e.- Curva de temperatura

