



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA



HOSPITAL ANGELES LOMAS

ESPECIALIDAD EN MEDICINA CRITICA

TITULO:

**ACLARAMIENTO DE PROCALCITONINA COMO PREDICTOR DE
MORTALIDAD EN SEPSIS**

TESIS

DR. JORGE ALBERTO FLORES PASALAGUA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA
CRITICA

ASESORES

DR ERICK ROLANDO VIDAL ANDRADE

DR JEAN PAUL VAZQUEZ MATHIEU

DR ALFREDO SIERRA UNZUETA

Ciudad de México a Febrero del 2018



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.

HOJA DE FIRMAS Y ACEPTACION DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

Doy Gracias a mis padres:

Por mostrarme que este mundo está lleno de retos los cuales con esmero dedicación y empeño se pueden lograr, así como por también enseñarme que de los logros se aprende, pero que sin duda parte importante de nuestro crecimiento se obtiene de los fracasos.

Hospital Angeles Lomas

Por permitirme formar parte de sus filas de trabajo, así como brindarme el espacio profesional para poderme desarrollar y crecer como especialista, por permitir aprender de su amplia población de pacientes.

DEDICATORIA

A mis padres:

Porque me hicieron creer en mí, por esas noches de desvelo que compartimos, por haber sembrado en mi la inquietud del saber, por ser el motor que me hace seguir adelante y enseñarme a nunca conformarme, a siempre buscar el crecimiento profesional y personal, pero lo más importante por haberme enseñado e inculcado los valores de honestidad , rectitud, lealtad , disciplina y jamás buscar el bien propio haciendo el daño a los demás .

A mis Hermanas Anali y Rosario:

Por ser siempre un ejemplo a seguir. Una guía de constancia, disciplina, honor y compromiso, por siempre enseñarme a luchar por mis objetivos y jamás rendirme no importando lo difícil que se torne el camino.

A mis sobrinos Monsse, Yolotl y Eustac:

Por siempre recibirme con un abrazo de cariño y una sonrisa en sus labios no importando lo cansado, mal humorado o lo séptico que me encontrara.

HOJA DE DATOS

DATOS DEL ALUMNO:

Nombre: Flores Pasalagua Jorge Alberto

Teléfono: 5560704851

Universidad: Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad o Escuela: Facultad de Medicina

Carrera: Medicina Crítica

Número de cuenta: 302294918

Correo electrónico: alflopa@hotmail.com

DATOS DEL ASESOR:

Nombre: Erick Rolando Vidal Andrade

Adscripción: Médico Adscrito de la unidad de Terapia Intensiva Hospital Ángeles Lomas

Teléfono: 5510695047

Correo electrónico: erickvidalandrade@gmail.com

DATOS DEL ASESOR:

Nombre: Jean Paul Vázquez Mathieu

Adscripción: Médico Adscrito de la unidad de Terapia Intensiva Hospital Ángeles Lomas

Teléfono: 5554135887

Correo electrónico: vazquezmathieu@hotmail.com

DATOS DEL ASESOR:

Nombre: Alfredo Sierra Unzueta

Adscripción: Jefe del servicio de Terapia Intensiva del Hospital Ángeles Lomas.
Coordinador de la especialidad de Medicina Crítica del Hospital Ángeles Lomas.
Coordinador del subcomité académico de la especialidad en Medicina Crítica de la UNAM.

Teléfono: 5517934253

Correo electrónico: asierrav@prodigy.net.mx

ÍNDICE

Página

Título

1

Hoja de firmas y aceptación de tesis

2

Dedicatoria y agradecimientos

3

Hoja de datos

4

Índice

6

Resumen

8

Abstract

11

Marco Teórico

12

Coagulopatía en sepsis

18

Activación de la coagulación inducida por inflamación

18

Daño endotelial

19

Micropartículas

20

Plaquetas

20

Redes de atrapamiento microbiano

20

Disfunción de los mecanismos anticoagulantes

21

	Disfunción de los mecanismos fibrinolíticos
21	
	Incidencia de las anomalías de la coagulación en sepsis
22	
	Tromboelastograma
22	
	Patrones tromboelastográficos
28	
	Hipo/hiper coagulabilidad en TEG
29	
	Estado procoagulable
30	
	Estado hipocoagulable
31	
	TEG y coagulación intravascular diseminada
34	
	Situaciones / patologías donde es aplicable el TEG
35	
	TEG y heparinas de bajo peso molecular
37	
	Limitaciones del TEG
41	
	Monitoreo de la coagulación en sepsis
42	
	Justificación
44	
	Planteamiento del problema
46	
	Pregunta de investigación
46	
	Material y métodos
47	

	Diseño del estudio
47	
	Universo de estudio
47	
	Población
47	
	Muestra
47	
	Toma de muestra
47	
	Criterios de inclusión
48	
	Criterios de exclusión
48	
	Objetivos
49	
	Consideraciones éticas
50	
	Recursos, financiamiento y facilidad
50	
	Resultados
52	
	Características clínicas de la población estudiada
52	
	Discusión
58	
	Conclusiones
60	
	Hoja de cronograma de actividades
62	
	Bibliografía
63	
	Anexos

RESUMEN

Título: Aclaramiento de procalcitonina como predictor de mortalidad en Sepsis

Antecedentes: La sepsis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la unidad de cuidados intensivos. Durante los últimos años, la frecuencia de sepsis se ha incrementado a nivel mundial a pesar del establecimiento de lineamientos terapéuticos. Entre 6% y 15% de los pacientes en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) cuentan con diagnóstico de sepsis. La elevación de los niveles séricos de PCT correlaciona con complicaciones asociadas a infección, tales como disfunción orgánica o trastornos metabólicos y es útil para detectar sepsis grave o choque séptico. Los cambios dinámicos en las concentraciones plasmáticas de procalcitonina mostraron ser más predictivos del resultado en sepsis que un solo valor absoluto. Los cambios dinámicos en las concentraciones plasmáticas de procalcitonina mostraron ser más predictivos del resultado en sepsis que un solo valor absoluto.

Objetivo: Analizar el aclaramiento de procalcitonina como predictor de mortalidad en sepsis

Material y Método: Se realizará un estudio prospectivo longitudinal analítico observacional, incluyendo a los pacientes que hayan estado hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Angeles Lomas con el diagnóstico de sepsis en los cuáles se valorará el aclaramiento de procalcitonina durante el periodo comprendido entre enero y diciembre del 2017

Análisis Estadístico: Las variables categóricas se compararan con Chi cuadrada, Las variables continuas se expresaran con media y desviación estándar cuando la distribución sea normal y con mediana y rango intercuartil cuando la distribución sea anormal. Y para la comparación entre grupos se utilizara t Student y Anova según sea el caso. Para la evaluación de la prueba pronostica se utilizara sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razones de verosimilitud positivas y negativas y probabilidad post prueba. Con un intervalo de confianza de 95%

Resultados: Se incluyeron un total de 52 pacientes. Se dividieron en dos grupos: 1) grupo de sobrevivientes y 2) grupo de no sobrevivientes. De las características demográficas solo el motivo de ingreso de tipo quirúrgico fue superior en el grupo no sobrevivientes con $p < 0.01$. En el resto de las características demográficas no se encontraron diferencias entre grupos.

En los marcadores estudiados la procalcitonina no tuvo diferencias entre grupos en las mediciones al ingreso y a las 72 horas. Sin embargo las cifras de leucocitos y PCR en el grupo de no sobrevivientes fue superior con diferencia estadística entre grupos. La procalcitonina al ingreso con valores superiores a 8 encontramos un área debajo de la curva de 0.678 con sensibilidad de 54% con especificidad de 63%. La procalcitonina a las 72 horas con un punto de corte de 9 se encuentra un área debajo de la curva de 0.745 con sensibilidad de 63% con especificidad de 75 %

En la evaluación del aclaramiento de procalcitonina se realizó con aclaramiento en tres categorías al 20, 30 y 40% de aclaramiento a las 72 horas del ingreso encontrando que el aclaramiento del 40% tiene la mejor sensibilidad y especificidad con sensibilidad de 81% , especificidad de 51%, VPP DE 72% y VPN de 39%, con RV + menor de 3 y RV- superior a 0.3. Y con probabilidad post prueba de 0.70.

Conclusiones; En el presente estudio los resultados no sugieren que el aclaramiento de procalcitonina no es un predictor de mortalidad en Sepsis

ABSTRACT

Title: Clearance of procalcitonin as a predictor of mortality in Sepsis

Background: Sepsis is one of the main causes of morbidity and mortality in the intensive care unit. In recent years, the frequency of sepsis has increased worldwide despite the establishment of therapeutic guidelines. Between 6% and 15% of patients in the Intensive Care Units (ICU) have a diagnosis of sepsis. The elevation of serum PCT levels correlates with complications associated with infection, such as organ dysfunction or metabolic disorders and is useful for detecting severe sepsis or septic shock. The dynamic changes in plasma concentrations of procalcitonin were shown to be more predictive of the outcome in sepsis than a single absolute value. The dynamic changes in plasma concentrations of procalcitonin were shown to be more predictive of the outcome in sepsis than a single absolute value.

Objective: To analyze the clearance of procalcitonin as a predictor of mortality in sepsis

Material and Method: A prospective observational analytical longitudinal study will be conducted, including patients who have been hospitalized in the Intensive Care Unit of Angeles Lomas Hospital with the diagnosis of sepsis in which the clearance of procalcitonin will be assessed during the period between January and December of 2017

Statistical Analysis: The categorical variables will be compared with Chi cuadrada, the continuous variables will be expressed with mean and standard deviation when the distribution is normal and with median and interquartile range when the distribution is abnormal. And for the comparison between groups t Student and Anova will be used as the case may be. For the evaluation of the prognostic test, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, positive and negative likelihood ratios and post-test probability will be used. With a confidence interval of 95%

Results: A total of 52 patients were included. They were divided into two groups: 1) group of survivors and 2) group of non-survivors. Of the demographic characteristics, only the surgical type was higher in the non-survivors group with $p < 0.01$. In the rest of the demographic characteristics, no differences were found between groups.

In the studied markers, procalcitonin did not have differences between groups in the measurements at admission and at 72 hours. However, leukocyte and CRP figures in the group of non-survivors were higher with statistical difference between groups. The procalcitonin at admission with values above 8 we found an area under the curve of 0.678 with sensitivity of 54% with specificity of 63%. Procalcitonin at 72 hours with a cutoff of 9 is an area under the curve of 0.745 with sensitivity of 63% with specificity of 75%

In the evaluation of the clearance of procalcitonin, it was carried out with clearance in three categories at 20, 30 and 40% clearance after 72 hours of admission, finding that the clearance of 40% had the best sensitivity and specificity with sensitivity of 81%, specificity of 51%, PPV of 72% and NPV of 39%, with RV + less than 3 and RV- greater than 0.3. and with probability post test of 0.70.

Conclusions In the present study, the results do not suggest that procalcitonin clearance is not a predictor of mortality in Sepsis

MARCO TEORICO

La sepsis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la unidad de cuidados intensivos. Durante los últimos años, la frecuencia de sepsis se ha incrementado a nivel mundial a pesar del establecimiento de lineamientos terapéuticos. Entre 6% y 15% de los pacientes en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) cuentan con diagnóstico de sepsis.(1)

Se han creado diversas iniciativas encaminadas al diagnóstico y tratamiento temprano del paciente séptico. Sin embargo, la complejidad de este tipo de enfermos dificulta el tratamiento oportuno. La detección precoz puede lograr prevenir la progresión a disfunción orgánica múltiple. Aunque el empleo de pruebas complementarias facilita la detección, la utilidad de estas es limitada.

Los marcadores de inflamación, como lo son proteína C reactiva (PCR) y el conteo de leucocitos, pueden identificar a pacientes críticamente enfermos; esto no diferencia un estado sólo inflamatorio vs procesos infecciosos, en los cuales sin duda será necesario el empleo de terapia antimicrobiana, sin embargo la sensibilidad y especificidad es muy baja para infecciones bacterianas. La medición de otros marcadores bioquímicos más sofisticados, como son el factor de necrosis tumoral (FNT), interleucinas IL1, IL-6, IL-8 tampoco son específicas.(2)

La procalcitonina es un reactante de fase aguda, útil en la diferenciación de enfermedades infecciosas bacterianas graves de otros procesos inflamatorios de etiología no infecciosa, siendo el principal estímulo la presencia de endotoxinas en sangre, aunque también se describe su elevación leve en respuesta a infecciones virales, infección bacteriana localizada, neoplasias y padecimientos autoinmunes. Su grado de elevación es dependiente de la

gravedad del cuadro clínico. No se conocen con claridad los efectos sistémicos de la procalcitonina, pero se reconoce como parte de la respuesta inflamatoria sistémica y sus relaciones con citocinas o su aumento como respuesta a endotoxinas.

Existen recomendaciones para su análisis cuando se requiere de apoyo diagnóstico en estados de respuesta inflamatoria sistémica, como auxiliar de monitoreo en la evolución y tratamiento de enfermedades infecciosas bacterianas, como instrumento diagnóstico en fiebre de origen desconocido, monitorización de estados inflamatorios no infecciosos y como indicador pronóstico en casos de sepsis grave y falla orgánica múltiple. (3)

La importancia de este marcador en la determinación de un proceso infeccioso de forma temprana radica en la disminución del uso de antibióticos en forma indiscriminada en casos donde todavía no son requeridos, y sobre todo en aquellos que sí lo requieren al inicio del tratamiento, principalmente en procesos infecciosos severos.

La procalcitonina (PCT) corresponde a un grupo de proteínas relacionadas con el gen de la calcitonina (CGRP) I y II, que son catalogados como precursores de calcitonina; es una proteína de 116 aminoácidos, con peso molecular de 13 kDa. Después de la transcripción del gen CALC-1, el RNA mensajero codifica una proteína de 16 kDa y 141 aminoácidos llamada preprocalcitonina, la cual comprende una secuencia de señalización que al ser separada de la molécula en el retículo endoplásmico da origen a la PCT. La PCT es precursor de tres moléculas distintas: calcitonina (32 aminoácidos), Katalcina (segmento carboxi-terminal de PCT, 21 aminoácidos), y aminoprocalcitonina (aminoterminal, 57 aminoácidos). Estas moléculas son resultado de un proceso

proteolítico intracelular, llevado a cabo por la enzima prohormona convertasa en las células C de la tiroides en condiciones metabólicas normales. Además, estas moléculas se encuentran en las células neuroendocrinas de pulmón y páncreas. En individuos sanos los niveles de procalcitonina son indetectables.

La PCT se degrada por proteasas específicas y tiene una vida media de 25 a 30 horas. No se ha establecido una vía específica de eliminación de PCT. Se sabe actualmente que su concentración se encuentra alterada en pacientes con insuficiencia renal. El principal estímulo para la liberación de PCT dentro de la circulación sistémica en procesos infecciosos es la presencia de endotoxinas, exotoxinas y citocinas. Los niveles de PCT se incrementan a las 3-4 horas, alcanzan un pico cerca de las 6 horas y una meseta después de 24 horas. Este tipo de respuesta a un estímulo bacteriano hace de la PCT un potencial marcador temprano de sepsis. (4)

Durante la infección, la PCT se libera a la circulación sin incrementar los niveles de calcitonina y corresponde a los aminoácidos del 3 al 116, con la remoción de 2 aminoácidos en el extremo N terminal. Es probable que las infecciones bacterianas, al ser un fenómeno inflamatorio, estimulen la producción de PCT. Sin embargo, a diferencia de otros fenómenos de inflamación, la presencia de endotoxinas inhibe la proteólisis al activar procesos de fosforilación, que son a su vez responsables de la incapacidad de la pro hormona convertasa para llevar a cabo la proteólisis de la PCT. Así se explicaría la presencia de la molécula íntegra en la sangre en casos de infección. En estos casos, las células C de la tiroides no son consideradas la fuente de liberación de la misma. Otras células, incluyendo macrófagos y células monocíticas de varios órganos, como el hígado, son consideradas las responsables de la síntesis y liberación de la PCT como respuesta a infecciones bacterianas. El sitio exacto de su producción en pacientes con sepsis se desconoce, pero se ha observado que el hígado o las células

neuroendocrinas del pulmón son los sitios probables de producción extratiroidea. (5)

La determinación de PCT puede realizarse en plasma o suero. Los valores normales en sangre son menores de 0.5 ng/mL. Valores mayores de 0.5 ng/mL son considerados anormales. Entre 0.5 ng/mL y 2 ng/mL representan una elevación leve, de 2 ng/mL a 5 ng/mL se consideran moderadamente elevados y valores mayores de 5 ng/mL son considerados niveles muy altos de PCT. Determinaciones mayores de 10 ng/mL son casi exclusivamente indicativas de sepsis grave, choque séptico y síndrome de disfunción orgánica múltiple.

También se han reportado incrementos ligeros en pacientes críticos o postquirúrgicos sin evidencia de infección. Niveles muy elevados de PCT indican infección bacteriana, aunque también pueden encontrarse en pacientes con malaria o con infecciones fúngicas sistémicas. Los valores de PCT en el rango de 5-10 ng/mL han sido propuestos por diversos autores como un valor límite para el diagnóstico de inflamación sistémica grave secundaria a infección. De acuerdo a Hammer y Lestin, los niveles plasmáticos de PCT mayores de 10 ng/mL son casi exclusivamente indicativos de infección generalizada. La PCT ha sido propuesta recientemente como un marcador de infección bacteriana en pacientes críticamente enfermos. La elevación de los niveles séricos de PCT correlaciona con complicaciones asociadas a infección, tales como disfunción orgánica o trastornos metabólicos y es útil para detectar sepsis grave o choque séptico.

Los primeros trabajos en donde se identificó la elevación de procalcitonina fueron en pacientes pediátricos, donde se presentaron infecciones graves con elevación de procalcitonina, la que además regresó a valores normales con el tratamiento antimicrobiano. (6)

Brunkhorst y colaboradores evaluaron la evolución de los niveles séricos de PCT en pacientes con SIRA temprano (dentro de 72 horas del inicio). Veintisiete pacientes con SIRA de causa conocida (17 con sepsis y 10 con SIRA de origen no séptico) fueron incluidos. Se realizó determinación de la concentración sérica de PCT, neopterinina, interleucina 6 (IL-6) y proteína C reactiva (PCR). La evaluación de los marcadores séricos de inflamación en pacientes con SIRA mostró que los niveles de PCT fueron significativamente mayores ($p = 0.0005$) en los pacientes con SIRA de origen séptico que en los pacientes con SIRA de origen no séptico. Los niveles séricos de neopterinina también permitieron establecer la diferenciación ($p = 0.005$), aunque se observó sobreposición sustancial entre los valores séricos en pacientes sépticos y no sépticos. Ningún tipo de discriminación pudo ser alcanzada con la determinación de PCR e IL-6. De Werra y cols. encontraron niveles de procalcitonina $>$ de 1.5 ng/mL relacionados con sepsis activa con especificidad de 72% y sensibilidad de 100%, mientras Muller y cols, con punto de corte de 5 ng/dL demostraron valores de procalcitonina predictivos en 101 pacientes.(7)

En un metaanálisis realizado por Uzzan et al, en donde se incluyeron 25 publicaciones sobre procalcitonina con un total de 2,966 pacientes se concluyó que la procalcitonina tiene 16 veces más poder predictivo para sepsis con un Odds ratio de 15.7 (IC 95% y 9.1 – 27-1, $p < 0.0001$) concluyendo que la procalcitonina permite decidir si un paciente adulto no inmunosuprimido está infectado.(8)

Repse y colaboradores evaluaron el valor predictivo de PCT como marcador de gravedad en pancreatitis aguda (PA). Incluyeron 56 pacientes con PA y de acuerdo al curso clínico de la enfermedad los dividieron en 3 grupos: I (PA leve), II (PA grave) y III (PA grave con disfunción orgánica). Los valores de PCT fueron comparados con otros indicadores de gravedad. Los pacientes en los grupos II y III tuvieron niveles más altos de PCT.

Sin embargo, en un estudio posterior, estos hallazgos no fueron reproducidos cuando las determinaciones de PCT fueron realizadas en las primeras 24 horas de evolución de los síntomas.(9)

Riche y cols, reportaron que los pacientes con pancreatitis aguda que desarrollan infección presentan elevaciones significativas de PCT e IL-6. PCT mostró sensibilidad del 75%, especificidad del 84% y valor predictivo negativo del 91% para el diagnóstico de infección.

Mandi y colaboradores compararon los valores de PCT de pacientes con necrosis pancreática infectada contra los valores de pacientes con necrosis estéril. Éstos encontraron diferencia significativa entre ambos grupos, los resultados precedieron la positividad de los cultivos bacterianos en los pacientes, con sensibilidad del 90%, especificidad del 100% y valor predictivo positivo del 100%.

La procalcitonina ha demostrado ser más útil y superior que otros biomarcadores y variables clínicas para el diagnóstico de sepsis y se correlaciona con la gravedad y extensión de la infección bacteriana. Se acepta ampliamente como un biomarcador de inflamación sistémica y por la misma razón se recomienda como parámetro de evaluación en las guías actuales de sepsis. Además, las concentraciones de procalcitonina en comparación con otros biomarcadores, como la proteína C reactiva, no se atenúan por la ingestión de antiinflamatorios.(10)

Un metanálisis reciente, que incluyó 3,244 pacientes de 30 estudios, calculó que la procalcitonina tiene sensibilidad de 0.77 y especificidad de 0.79 para discriminar la respuesta inflamatoria sistémica secundaria a sepsis de otras causas no infecciosas de respuesta inflamatoria sistémica.

Los cambios dinámicos en las concentraciones plasmáticas de procalcitonina mostraron ser más predictivos del resultado en sepsis que un solo valor absoluto. Un estudio realizado por Charles y su grupo demostró que un decremento significativo de las concentraciones de procalcitonina en un periodo de cuatro días se asoció con supervivencia hospitalaria, a diferencia de la procalcitonina de ingreso, que no logró discriminar entre los supervivientes y los no supervivientes.(11)

Los resultados de la depuración de procalcitonina se compararon contra diferentes escalas de gravedad, como las escalas APACHE II, SOFA y SAPS. Los resultados muestran que la depuración de procalcitonina a 24 y 48 horas se asocia con disminución en la mortalidad

En la actualidad las concentraciones de procalcitonina al ingreso no se correlacionan con el pronóstico; por estas razones se calcula la depuración de la procalcitonina

Un estudio realizado por Suberviola et al (2011) demostró que los pacientes con incremento en los valores de PCT presentaron una mayor mortalidad hospitalaria en comparación con los que presentaron un descenso de los mismos (58,8 frente al 15,4%, $p < 0,01$). Este efecto no se observó en las determinaciones de PCR ni los leucocitos. La mejor área bajo la curva ROC para el pronóstico correspondió al aclaramiento de PCT (0,79). El aclaramiento del 70% en los valores de PCT permitió discriminar la supervivencia hospitalaria con una sensibilidad del 94,7% y una especificidad del 53%.(12)

Janos Szederjesi y colaboradores (2015) demostraron que PCT y los niveles séricos de PCR tiene un valor pronóstico para la tasa de mortalidad (PCT $p=0.0180$, PCR $p=0.0195$). PTC esta correlacionada con los puntajes de severidad APACHE II ($p<0.0001$) y SAPS II ($p<0.0001$) y SOFA ($p<0.0001$) con los puntajes (13)

En la actualidad, los costos de sepsis a nivel mundial son muy elevados, a pesar de los múltiples estudios nacionales e internacionales publicados en los últimos años; sin embargo, nuestra contribución de este estudio es identificar tempranamente a pacientes con SIRS de origen infeccioso bacteriano y el comportamiento de la curva de PCT, a través de sus niveles séricos, antes de que éste evolucione hacia una etapa más severa (sepsis grave, choque séptico, etc.), ya que estamos convencidos de que el retraso en el diagnóstico y tratamiento de la sepsis incrementa la mortalidad e impacta los costos de atención médica.(14)

Planteamiento del problema

La sepsis es una entidad frecuente entre los pacientes críticos, su diagnóstico temprano así como su tratamiento oportuno impacta sobre la mortalidad.

La PCT se asocia con la severidad de la infección y la presencia de disfunción orgánica y los cambios dinámicos de PCT podrían ser predictivos de ciertos resultados

La estratificación y reconocimiento de pacientes con mayor riesgo de muerte plantean serios desafíos clínicos, ya que las decisiones oportunas sobre el mejor enfoque terapéutico y el sitio de atención apropiado, son cruciales en este entorno sanitario. (7)

Por lo tanto, es deseable encontrar predictores efectivos para el pronóstico de la sepsis en la etapa temprana.

¿ES EL ACLARAMIENTO DE PROCALCITONINA UN PREDICTOR DE MORTALIDAD EN SEPSIS?

Justificación

La sepsis y sus complicaciones son una de las principales causas de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos. La mortalidad incrementa de acuerdo a la severidad. Contar con predictores sobre la severidad de la enfermedad es de utilidad para estratificar al paciente y realizar intervenciones terapéuticas de manera oportuna.

Recientemente, los estudios han demostrado que los cambios en los niveles de proteína C reactiva (CRP) y procalcitonina (PCT) pueden predecir la gravedad de la sepsis, y las pruebas de CRP y PCT tienen ventajas de corto tiempo y alta sensibilidad, que son de gran importancia para el diagnóstico .

La procalcitonina es un marcador inflamatorio con gran valor predictivo positivo de sepsis de origen bacteriano cuando sus valores son superiores a 2 ng/mL,. Sin embargo, un resultado positivo carece de utilidad pronóstica sin importar el valor; es por eso que se ha sugerido que el grado de aclaramiento podría predecir la mortalidad.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

- Analizar el aclaramiento de procalcitonina como predictor de mortalidad en sepsis

OBJETIVO SECUNDARIO

- Analizar la relación entre el grado de aclaramiento de procalcitonina con la gravedad..

HIPÓTESIS DE TRABAJO

El aclaramiento de procalcitonina es un predictor de mortalidad en sepsis

HIPOTESIS NULA

Aclaramiento de procalcitonina no es un predictor de mortalidad en sepsis

MATERIAL Y METODO.

Tipo de estudio.

Estudio prospectivo longitudinal analítico observacional.

Definición del universo de estudio.

Paciente con diagnóstico de sepsis con medición de procalcitonina al ingreso y a las 48 hrs que se encuentren en el servicio terapia intensiva del Hospital Ángeles Lomas.

Criterios de inclusión.

Todos los pacientes hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva del HAL con diagnóstico de Sepsis y choque séptico

Pacientes mayores de 18 años de edad.

Todos los pacientes con procalcitonina al ingreso y a las 48 hrs.

Criterios de exclusión.

Cáncer de tiroides.

Cáncer pulmonar.

Cáncer renal.

Criterios de eliminación.

Pacientes que fallecen antes de las 72 hrs.

Traslado a otra unidad hospitalaria durante el periodo del estudio.

Tamaño de la muestra.

Todos los pacientes durante el periodo de estudio.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Nombre de la variable	Tipo de variable	Definición operacional	Escala de medición	Calificación
Edad.	Control	Cantidad en años desde el nacimiento hasta la fecha de realización del estudio.	Cuantitativa continua.	Número de años.
Genero.	Control	Características genotípicas y fenotípicas que permiten distinguir en hombre o mujer a los individuos.	Cualitativo nominal.	Hombre, Mujer.
Sepsis.	Independiente	La sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una Respuesta del huésped desregulado a la infección	Cualitativa nominal	PRESENTE AUSENTE
Sitio de infección.	Independiente	Lugar de infección	Cualitativa nominal	Pulmonar Abdominal Urinario
Admisión	Independiente	Lugar de procedencia	Cualitativa nominal	Quirúrgico Medico
Nivel de Procalcitonina al ingreso	Dependiente		Cuantitativa discreta	ng/ml
Nivel de procalcitonina a las 48 horas	Dependiente		Cuantitativa discreta	mg/dL
Porcentaje de aclaramiento de PTC	Dependiente	Porcentaje de variación del valor obtenido en la última determinación con respecto a la primera	Cuantitativa discreta	%
SOFA	Independiente	Sistema de evaluación de la aparición y evolución del fallo multiorgánico en enfermos de la UTI.	Cuantitativo discreto	Puntaje directamente proporcional a la gravedad que va de 0 a 24 puntos.
SAPS 3	Independiente	Simplified Acute Physiologic Score: un modelo de evaluación de la gravedad y pronóstico vital de los enfermos que ingresan en la UTI.	Cuantitativo discreto	Puntaje máximo 229

METODOLOGIA

El estudio incluirá a todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección previamente establecidos.

Una vez ingresado el paciente a UTI se realizaran la medición de procalcitonina al ingreso y a las 48 hrs.

Se calculara el aclaramiento de PTC con la formula $(\text{valor inicial}-\text{valor final}/\text{valor inicial}) \times 100$

Se recabaran la información en la hoja correspondiente de recolección de datos (Anexo 2).

ANALISIS ESTADISTICO

Las variables categóricas se compararan con Chi cuadrada

Las variables continuas se expresaran con media y desviación estándar cuando la distribución sea normal y con mediana y rango intercuartil cuando la distribución sea anormal. Y para la comparación entre grupos se utilizara t Student y Anova según sea el caso.

Para la evaluación de la prueba pronostica se utilizara sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razones de verosimilitud positivas y negativas y probabilidad post prueba. Con un intervalo de confianza de 95%

ASPECTOS ETICOS

De acuerdo con los principios establecidos en Declaración de Helsinki y las normas de las buenas prácticas clínicas, este estudio se desarrollará conforme a los siguientes criterios:

El estudio no se opone ni retrasa el tratamiento del paciente.

El presente estudio es observacional y pretende ver la calidad de atención de los pacientes con sepsis severa y choque séptico, no se realizara ninguna intervención el tratamiento habitual del paciente,

No hay riesgos para los pacientes que ingresen a este estudio.

Los pacientes deberán contar con el Consentimiento Informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal para la poder utilizar la información de su expediente. Se garantiza la confidencialidad de la información de acuerdo a la Ley Federal de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en el artículo 100 sobre investigación en seres humanos, respetándose la confidencialidad y autonomía del paciente ya que únicamente los investigadores conocerán y se analizará con fines estadísticos, sin expresar nombres. Se apega a lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en salud: Titulo segundo, Capítulo I, Artículo 17.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

FECHA	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE - FEBRERO	MARZO - JUNIO	JULIO 2018	AGOSTO 2018
ACTIVIDADES						
BUSQUEDA DE BIBLIOGRAFIA	XXXXX					
REDACCIÓN DEL PROTOCOLO		XXXX				
PRESENTACIÓN DE PROTOCOLO			XXX			
RECOLECCIÓN DE DATOS				XXX		
ANALISIS DE DATOS					XXXX	
PRESENTACIÓN DE TESIS						XXX

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 52 pacientes. Se dividieron en dos grupos: 1) grupo de sobrevivientes y 2) grupo de no sobrevivientes. De las características demográficas solo el motivo de ingreso de tipo quirúrgico fue superior en el grupo no sobrevivientes con $p < 0.01$. En el resto de las características demográficas no se encontraron diferencias entre grupos. (TABLA 1)

TABLA 1. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS.

VARIABLE	TOTAL	SOBREVIVIENTE N= 41	NO SOBREVIVIENTE N= 11	P
EDAD	66 ± 15.8	64.4 ± 15.13	74 ± 16.3	0.798
GENERO				
FEMENINO	31	24	7	0.261
MASCULINO	21	17	4	
TIPO DE DIAGNOSTICO				
MEDICO	36	32	4	0.11
QUIRURGICO	16	9	7	
SITIO DE INFECCION				
PULMONAR	22	17	5	0.143
GASTROINTESTINAL	18	12	6	0.32
URINARIO	11	11	0	0.22
COMORBILIDADES				
DM	30	22	8	0.171
HAS	37	29	8	0.199
EPOC	20	17	3	0.258
ICC	22	15	7	0.166
HIPOTIROIDISMO	3	3	0	0.329

En lo que respecta a las disfunciones orgánicas la neurológica y la respiratoria fueron diferentes entre grupos siendo superior en el grupo de los no sobrevivientes estadísticamente significativo con un valor de p de 0.03 y 0.02 respectivamente. (TABLA 2).

TABLA 2. DISFUNCIONES ORGANICAS

VARIABLE	TOTAL	SOBREVIVIENTE	NO SOBREVIVIENTE	P
SOFA PUNTUACION	10	4* (3-7)**	15* (14-16)**	0.005
DISFUNCION ORGANICA				
COAGULACION	31	26	5	0.18
HEPATICA	2	2	0	0.618
NEUROLOGICA	26	16	10	0.034
CARDIOVASCULAR	34	24	10	0.234
RENAL	4	2	2	0.176
RESPIRATORIA	34	24	10	0.003

*MEDIANA

**RANGO INTERCUARTIL

Los días de ventilación mecánica y los días (UCI) fueron superiores en el grupo de los no sobrevivientes con $p > 0.05$. TABLA 3

EVOLUCION	TOTAL	SOBREVIVIENTE	NO SOBREVIVIENTE	P
DIAS VENTILACIÓN MECANICA	6.5 ± 2	7 ± 2	6 ± 2	0.005
DIAS UCI	4 ± 2	3 ± 1.5	6 ± 2	0.005
DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	8.6 ± 3.3	6 ± 2	5 ± 2	0.369

TABLA 3. EVOLUCIÓN

UCI: unidad de cuidados intensivos.

En los marcadores estudiados la procalcitonina no tuvo diferencias entre grupos en las mediciones al ingreso y a las 72 horas. Sin embargo las cifras de leucocitos y PCR en el grupo de no sobrevivientes fue superior con diferencia estadística entre grupos. TABLA 4

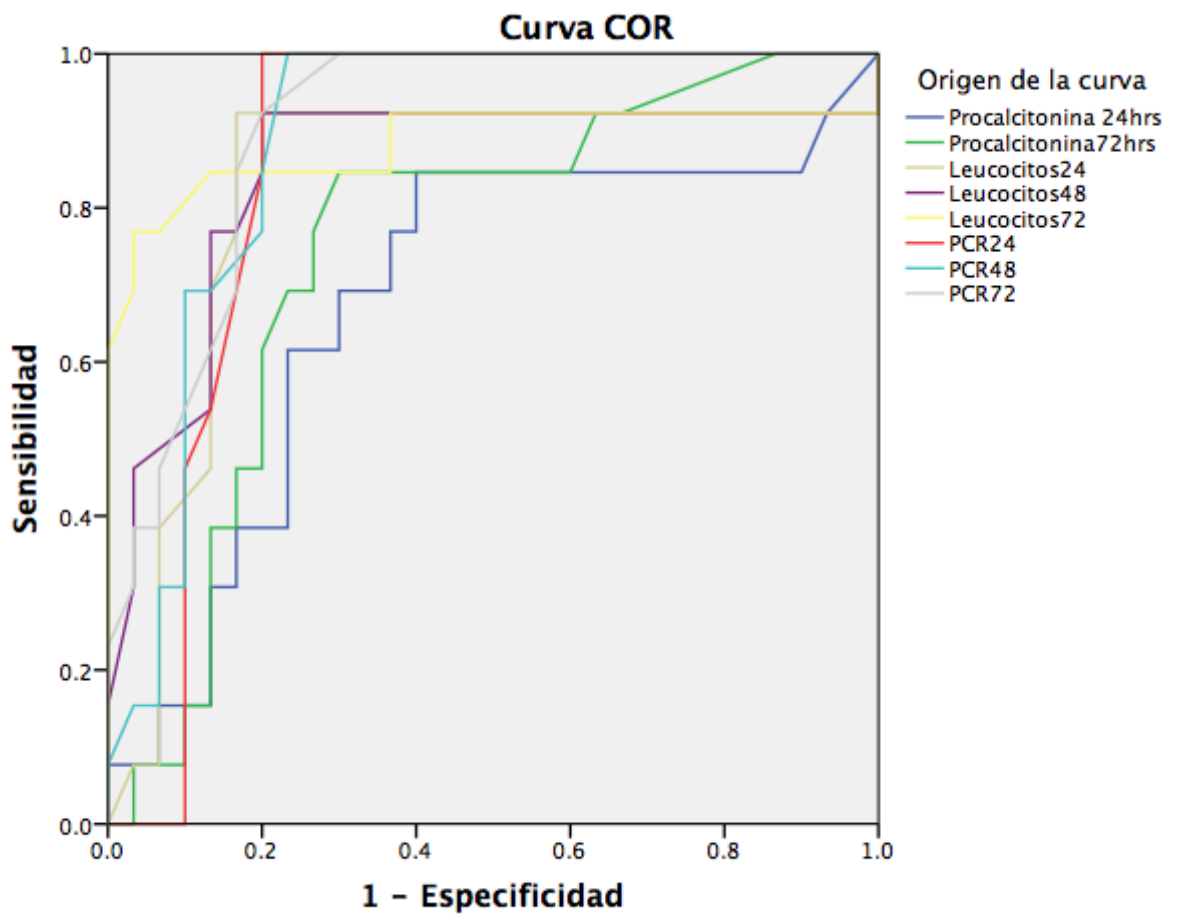
TABLA 4. CARACTERISTICAS BIOQUIMICAS

VARIABLE	TOTAL	SOBREVIENTE	NO SOBREVIENTE	P
PROCALCITONINA INGRESO	18.2 ± 9.9	16 ± 8	26 ± 9	0.337
PROCALCITONINA 72 HORAS	10.9 ± 9.9	3.5 ± 1.5	17 ± 9	0.193
LEUCOCITOS INGRESO(10 ³)	22.8 ± 8.2	21.3 ± 8,2	29.18 ± 5	0.004
LEUCOCITOS 48 HORAS (10 ³)	19.1 ± 7,8	17.2 ± 6.7	26 ± 7.8	0.003
LEUCOCITOS 72 HORAS (10 ³)	14.7 ± 7.4	12.4 ± 5.3	23.3 ± 7.7.	0.01
PCR INGRESO	17.4 ± 11	15.4 ± 10.9	24.6 ± 8.1	0.13
PCR 48 HORAS	19 ± 9.9	12.8 ± 9	23.9 ± 8.6	0.01
PCR 72 HORAS	11.1 ± 8,6	8.6 ± 6.9	20.09 ± 8,4	0.01

PCR: PROTEINA C REACTIVA

De los marcadores estudiados la procalcitonina al ingreso con valores superiores a 8 encontramos un área debajo de la curva de 0.678 con sensibilidad de 54% con especificidad de 63%. La procalcitonina a las 72 horas con un punto de corte de 9 se encuentra un área debajo de la curva de 0.745 con sensibilidad de 63% con especificidad de 75 %. En cuanto al análisis de leucocitos en valor de corte al ingreso es de 30 mil a las 48 horas de 27 mil y a las 72 horas de 25 mil. El análisis de PCR al ingreso el punto de corte es 25, a las 48 horas de 28 y a las 72 horas de 21. TABLA 5

FIGURA 1. CURVA DE ROC DE MARCADORES



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

TABLA 5. AREA DEBAJO DE LA CURVA DE LOS MARCADORES

VARIABLE	AREA DEBAJO DE LA CURVA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
PROCALCITONINA INGRESO	0.689	0.545	0.634
PROCALCITONINA 72 HORAS	0.745	0.635	0.756
LEUCOCITOS INGRESO	0.817	0.636	0.897
LEUCOCITOS 48 HORAS	0.829	0.544	0.923
LEUCOCITOS 72 HORAS	0.920	0.635	1
PCR INGRESO	0.825	0.636	0.872
PCR 48 HORAS	0.867	0.727	0.923
PCR 72 HORAS	0.894	9.636	0.950

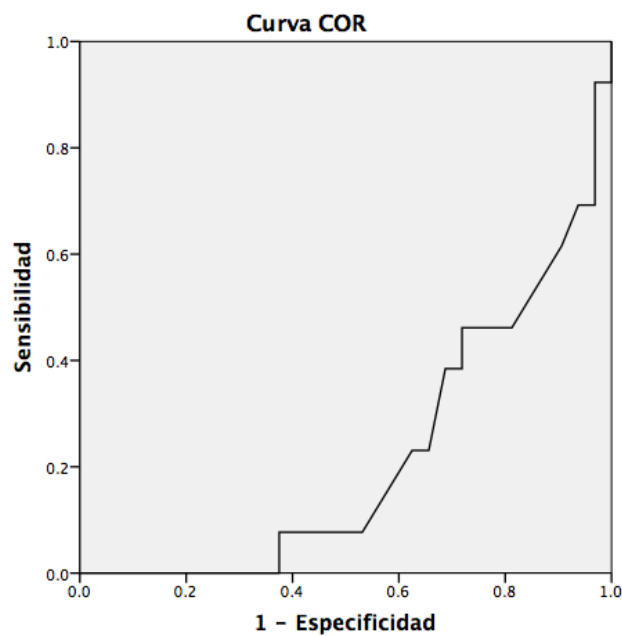
TABLA 6. ACLARAMIENTO DE PROCALCITONINA

VARIABLE	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN	RV+	RV-	*PPP
Aclaramiento del 20%	0.375	0,87	0.375	0.810	2.8	0.7	0.8
Aclaramiento del 30	0.369	0.658	0.22	0.79	1	0.9	0.2
Aclaramiento del 40 %	0.816	0.51	0.72	0.39	1.6	0.35	0.70

*probabilidad post prueba.

En la evaluación del aclaramiento de procalcitonina se realizó con aclaramiento en tres categorías al 20, 30 y 40% de aclaramiento a las 72 horas del ingreso encontrando que el aclaramiento del 40% tiene la mejor sensibilidad y especificidad con sensibilidad de 81%, especificidad de 51%, VPP DE 72% y VPN de 39%, con RV + menor de 3 y RV- superior a 0.3. Y con probabilidad post prueba de 0.70. TABLA 6

FIGURA 2. CURVA ROC DE ACLARAMIENTO.



DISCUSION

La sepsis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la unidad de cuidados intensivos. Hasta el día de hoy el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno sigue siendo un reto.

Se han utilizado diversos marcadores para poder realizar el diagnóstico de manera temprana dentro de esos biomarcadores uno de los más utilizados es la procalcitonina

La procalcitonina es un reactante de fase aguda, útil en la diferenciación de enfermedades infecciosas bacterianas graves de otros procesos inflamatorios de etiología no infecciosa, siendo el principal estímulo la presencia de endotoxinas en sangre. El principal estímulo para la liberación de PCT dentro de la circulación sistémica en procesos infecciosos es la presencia de endotoxinas, exotoxinas y citocinas.

La procalcitonina ha demostrado ser más útil y superior que otros biomarcadores y variables clínicas para el diagnóstico de sepsis y se correlaciona con la gravedad y extensión de la infección bacteriana. Sin embargo en nuestro estudio no encontramos diferencias entre grupos de los niveles de procalcitonina. También encontramos que el incremento de leucocitos así como los niveles de PCR a las 72 horas se asoció con mayor mortalidad. Estos resultados los podemos explicar a que las tomas de procalcitonina solo se realizaron al ingreso y a las 72 horas. Y el pico inicial de procalcitonina es desde el inicio del proceso infeccioso y alcanza su meseta a las 6 a 24 horas siendo este momento cuando se observan los cambios significativos de los niveles de procalcitonina por lo que las concentraciones basales altas no son siempre asociado con mal pronóstico. La capacidad pronóstica de las concentraciones iniciales de PCT en la sepsis es controvertida y, aunque algunos estudios encuentran concentraciones iniciales

más altas en no sobrevivientes sin embargo en nuestro estudio no encontramos diferencias entre grupos.

Claeys et al. El descenso en los valores de PCT en las primeras 48 horas tras el ingreso en la UCI se asoció al doble de probabilidades de supervivencia.

Karlsson y colaboradores encontraron que ni los valores de PCT al ingreso ni a las 72 horas aportaron información sobre la supervivencia de los pacientes mismo resultados se obtuvieron en este estudio mismos resultado que encontramos en el presente estudio.

Un metanálisis reciente que incluyo 3,244 pacientes de 30 estudios encontraron que la procalcitonina tiene sensibilidad de 0.77 y especificidad de 0.79 para discriminar la respuesta inflamatoria sistémica secundaria a sepsis de otras causas no infecciosas de respuesta inflamatoria sistémica. En el presente estudio la sensibilidad y especificidad para predecir mortalidad fue de 68% y 54% respectivamente.

Los cambios dinámicos en las concentraciones plasmáticas de procalcitonina mostraron ser más predictivos del resultado en sepsis que un solo valor absoluto. Un estudio realizado por Charles y su grupo demostró que un decremento significativo de las concentraciones de procalcitonina en un periodo de cuatro días se asoció con supervivencia hospitalaria, a diferencia de la procalcitonina de ingreso, que no logró discriminar entre los supervivientes y los no supervivientes (11). Los resultados de la depuración de procalcitonina se compararon contra diferentes escalas de gravedad, como las escalas APACHE II, SOFA y SAPS. Los resultados muestran que la depuración de procalcitonina a 24 y 48 horas se asocia con disminución en la mortalidad. En nuestro estudio el aclaramiento de procalcitonina en diferentes niveles no fue un buen predictor de mortalidad en el paciente séptico.

Un estudio realizado por Suberviola et al (2011) demostró que los pacientes con incremento en los valores de PCT presentaron una mayor mortalidad hospitalaria en comparación con los que presentaron un descenso de los mismos (58,8 frente al 15,4%, $p < 0,01$). En el presente estudio no encontramos relación de los valores de procalcitonina con la mortalidad. La mejor área bajo la curva ROC para el pronóstico correspondió al aclaramiento de PCT (0,79). El aclaramiento del 70% en los valores de PCT permitió discriminar la supervivencia hospitalaria con una sensibilidad del 94,7% y una especificidad del 53%.(12), resultados muy similares a los encontrados en este estudio sin embargo al realizar todas las pruebas estadísticas necesarias para validar la prueba el aclaramiento de procalcitonina no fue útil para predecir la mortalidad en el paciente séptico.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Nuestro tamaño de muestra no es representativo.

Las mediciones realizadas de procalcitonina fue a las 72 horas y por la vida media y sus picos máximos la evaluación podría ser de mayor utilidad a las 24 y 48 horas.

No se realizó distinción entre sepsis y choque séptico que por definición la mortalidad es diferente.

No se realizó distinción entre el tipo de diagnóstico de ingreso, hasta el día de hoy la procalcitonina tiene su mayor utilidad en la paciente con neumonía y el paciente con neuroinfección.

CONCLUSIONES

EL PRESENTE ESTUDIO NO LOGRO DEMOSTRAR QUE EL ACLARAMIENTO DE PROCALCITONINA SEA UN BUEN PREDICTOR DE MORTALIDAD EN SEPSIS.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1.- B. Suberviola, A. Castellanos-Ortega, A. González-Castro, L.A. García-Astudillo y B. Fernández-Miret Valor pronóstico del aclaramiento de procalcitonina, PCR y leucocitos en el shock séptico, Med Intensiva. 2012;36(3):177-184

2.- José R.A. de Azevedo, MD, PhD, Orlando J.M. Torres, MD, PhD a, Rafael A. Beraldi, MD^b, Carmen A.P.M. Ribas, MD, PhD c, Osvaldo Malafaia, MD, PhD Prognostic evaluation of severe sepsis and septic shock: Procalcitonin clearance vs Sequential Organ Failure Assessment, Journal of Critical Care (2014)

3.- QINHAO LI¹ and XIAONA GONG ,Clinical significance of the detection of procalcitonin and C-reactive protein in the intensive care unit, February 15, 2018

4.- Domonkos Trásy, Krisztián Tánzos, Márton Németh,Péter Hankovszky, András Lovas, András Mikor, Edit Hajdú, Delta Procalcitonin Is a Better Indicator of Infection Than Absolute Procalcitonin Values in Critically Ill Patients: A Prospective Observational Study, Journal of Immunology Research, Volume 2016

5.- Janos Szederjesi, Eموke Almasy, Alexandra Lazar, Adina Huțanu, Iudita Badea, Anca Georgescu, An Evaluation of Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Diagnostic and Prognostic Biomarkers of Severe Sepsis The Journal of Critical Care Medicine 2015;1(4):147-153

6.- Luis Cabral, Vera Afreixo, Rita Meireles, Miguel Vaz, Catarina Chaves, Marisa Caetano⁵, Luís Almeida⁶ and José Artur Paiva⁷, Checking procalcitonin suitability for prognosis and antimicrobial therapy monitoring in burn patients, Cabral et al. Burns & Trauma (2018) 6:10

7.- Liqin Gao, Bin Yang, Hairong Zhang, Qishui Ou, Yulan Lin, Mei Zhang, Zhenhuan Zhang, Sunghee Kim, Bing Wu, Zeng Wang, Lengxi Fu, Jingan Lin, Ruiqing Chen, Ruilong Lan. A new biomarker for sepsis, correlates with infection severity and procalcitonin; Oncotarget, 2018, Vol. 9, (No. 13), pp: 10934-10944

8.- Cedillo-Fernández, Palma-Carbajal, Gómez-Gómez, Rodríguez- Weber, Díaz-Greene, Valor predictivo de la dinámica de depuración de procalcitonina en población adulta con sepsis; Med Int Méx. 2016 ene;32(1):89-92.

9.- Jing-jing Zhao†, Xiao-Li Lou†, Hong-wei Chen, Feng-ting Zhu and Yan-Qiang Hou, Diagnostic value of decoy receptor 3 combined with procalcitonin and soluble urokinase-type plasminogen activator receptor for sepsis; Cellular & Molecular Biology Letters (2018) 23:22

10.- Chenggong Hu, Yongfang Zhou, Chang Liu and Yan Kang, Pentraxin-3, procalcitonin and lactate as prognostic markers in patients with sepsis and septic shock; Oncotarget, 2018, Vol. 9, (No. 4), pp: 5125-5136

11.- David C. Chu, Anuj B. Mehta, and Allan J. Walkey Practice Patterns and Outcomes Associated With Procalcitonin Use in Critically Ill Patients With Sepsis; CID 2017:64 (1 June)

12.- B. Suberviola, A. Castellanos-Ortega, A. González-Castro, L.A. García-Astudillo y B. Fernández-Miret, Valor pronóstico del aclaramiento de procalcitonina, PCR y leucocitos en el shock séptico; Med Intensiva. 2012;36(3):177---184

13.- Philipp Schuetz, MD, MPH,; Robert Birkhahn, MD,; Robert Sherwin, MD, Alan E. Jones, MD; et al Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin MOnitoring SEpsis (MOSES) Study , Critical Care Medicine May 2017 • Volume 45 • Number 5

14.- Yan Shi, Jin-min Peng, Xiao-yun Hu² and Yao Wang; The utility of initial procalcitonin and procalcitonin clearance for prediction of bacterial infection and outcome in critically ill patients with autoimmune diseases: a prospective observational study; Anesthesiology (2015) 15:137