

Valor diagnóstico y pronóstico de la procalcitonina en pacientes con sepsis hospitalizados en el Centro Médico Docente La Trinidad

Valentina Medina¹ , María Mercedes Morante¹ , José Luis Ferrer¹ .

Resumen

Sepsis se define como un síndrome de anormalidades fisiológicas, bioquímicas y patológicas en respuesta a un agente infeccioso, el cual representa mortalidad y riesgo de complicaciones y discapacidades. Para su diagnóstico, se emplea la escala de SOFA, la cual presenta resultados de laboratorio y características clínicas. Considerando la gran cantidad de elementos que incluye, y la necesidad de abordar de manera expedita a estos pacientes por su mortalidad y repercusión sobre calidad de vida, al igual que su impacto sobre la salud pública, se plantea el uso de la Procalcitonina (PCT) como marcador diagnóstico, por su rápida elevación en infecciones bacterianas y descenso oportuno en fase de resolución. Por la frecuencia hospitalaria de deterioro y complicaciones severas como consecuencia de sepsis en el CMDLT, se busca evaluar el rendimiento diagnóstico y pronóstico de la PCT como biomarcador de sepsis en pacientes con patología infecciosa a través de un estudio observacional, analítico, transversal, retrospectivo en los años 2019 y 2020. Se revisaron 243 historias clínicas de pacientes con patología infecciosa, se aplicó la escala de SOFA y se eligieron 73 pacientes y a 33 se les midió PCT al ingreso. El 24,2% pacientes presento PCT negativa y 75,8% pacientes PCT positiva. El foco más común de la sepsis fue el entero-biliar. La puntuación de la escala de SOFA guardó relación con un peor pronóstico de la sepsis. La positividad de la PCT se correlacionó con un peor desenlace de la enfermedad, como ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o muerte.

Palabras clave: sepsis, escala de SOFA, Procalcitonina, biomarcador, diagnóstico, pronóstico.

Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with sepsis hospitalized at Centro Medico Docente La Trinidad

Abstract

Sepsis is defined as a syndrome with physiological, biochemical and pathologic abnormalities in response to an infectious agent; which represents great mortality, along with risk of complications and disabilities. For its diagnosis, the SOFA score, from Sequential Organ Assessment Failure, is applied, which consists of laboratory and clinical findings. Considering the quantity of items it includes, and the expedite necessity to diagnose these patients in awe of its mortality and repercussion on life quality, along its impact on the healthcare system, the use of Procalcitonin (PCT) as a diagnostic marker has been proposed, because of its quick elevation on bacterial infections and its decrease amongst resolution. Due to the frequency of deterioration and severe complications as consequence of sepsis in Centro Médico Docente La Trinidad (CMDLT), we aim to establish the performance of PCT as a biomarker for diagnosis and prognosis of hospitalized patients with sepsis through an analytical observational retrospective study between the years 2019 and 2020. The medical records from 243 patients with infectious disease were examined, then, SOFA Scale was applied, electing 73 patients, to whom 33 of them were solicited Procalcitonin levels. We found that 24.2% of patients had negative PCT levels, while 75.8% were positive. The most common infection site was abdominal. The SOFA score showed correlation to a worse prognosis in these patients. It was determined that PCT positivation was related to a worse outcome of the disease, like admission to the Intensive Care Unit (ICU) or death.

Keywords: sepsis, SOFA score, Procalcitonin, biomarker, diagnosis, prognosis.

¹Centro Médico Docente La Trinidad.

Autor Correspondiente: María Mercedes Morante. Email: morantetinoco@gmail.com

Recibido: 24/01/22 - Aceptado: 10/12/22

Introducción

La sepsis, definida como una disfunción orgánica potencialmente mortal, causada por una respuesta desregulada del huésped a infección^{1,3}, engloba a un síndrome de anormalidades fisiológicas, bioquímicas y patológicas, en respuesta a un agente infeccioso⁴, que representa gran mortalidad y riesgo de complicaciones y discapacidades, generando un impacto en la salud pública^{1,2}. Si bien se desconocen los datos epidemiológicos que conciernen su incidencia, con datos escasos en países de bajos y medios ingresos², se estima que representa una de las causas más importantes de mortalidad a nivel mundial, y una de las principales causas de muerte por infección.^{1,2}

En la sepsis influyen tanto características y condiciones de los microorganismos asociados, sean virus, bacterias, hongos o parásitos, con mayor frecuencia implicadas bacterias³, y factores inherentes al huésped, como la edad, comorbilidades, raza, focos de infección, medicación, entre otros¹. Durante la sepsis, la respuesta inflamatoria se da por la presencia de microorganismos y liberación de factores de virulencia, los cuales a su vez estimulan la síntesis y liberación de citoquinas proinflamatorias que, en condiciones como la sepsis, pueden conllevar a lesión tisular y orgánica.^{1,3}

Considerando la severidad y alto riesgo de complicaciones que este síndrome acarrea, es inminente su detección oportuna y precoz, con la finalidad de establecer el diagnóstico y aplicar las medidas adecuadas como resucitación, terapia antibiótica y control del foco infeccioso^{4,5}. Previamente, para sospechar esta entidad, se aplicaban los criterios de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), dentro de los cuales se encuentran frecuencia cardíaca mayor a 90/minuto, temperatura mayor a 38°C o menor a 36°C, frecuencia respiratoria mayor a 20/minuto o PaCO₂ menor a 32 mmHg y leucocitos mayores a 12,000/mm³ o menores a 4,000/mm³ o más de 10% de bandas o cayados. Al cumplirse 2 de los 4 criterios mencionados, se podía plantear la sospecha de sepsis¹. Sin embargo, estos criterios del SIRS al no ser específicos de sepsis y que ponen en evidencia inflamación como respuesta adaptativa, a diferencia de la sepsis en la que la respuesta es anormal y hay disfunción orgánica, los mismos no deben ser aplicados para el diagnóstico de pacientes con sepsis.¹

La disfunción orgánica como expresión de sepsis puede ser evaluada a través de la escala de SOFA, abreviatura de *Sequential Organ Failure Assessment* (Tabla 1), la cual incluye parámetros clínicos y de laboratorio, que junto a la sospecha de infección, permiten determinar que estamos ante un paciente con sepsis cuando su puntaje es igual ó mayor a 2 puntos, directamente proporcionales a la mortalidad⁴. A pesar de que esta escala es completa y permite establecer el diagnóstico, severidad y pronóstico de sepsis, presenta muchos ítems, lo que nos lleva a buscar un marcador único de utilidad en el abordaje de estos pacientes^{1,5}. Considerando que las manifestaciones clínicas de disfunción orgánica no siempre son evidentes, la sepsis debe sospecharse en todo paciente con patología infecciosa, o al contrario, todo paciente que ponga en manifiesto disfunción orgánica sin causa evidente, debe sospecharse etiología infecciosa y sepsis.¹

La Procalcitonina (PCT) es un péptido de 116 aminoácidos, que corresponde a la prohormona de la calcitonina, producida por las células C o células parafoliculares de la tiroides^{1,3,6-9}. Ésta forma parte de la familia de proteínas CAPA, y su transcripción corresponde al gen CALC-1, ubicado en el cromosoma 11^{1,3,8,9}, y su síntesis se ve estimulada por niveles elevados de calcio, glucocorticoides, glucagon, gastrina, péptido relacionado al gen de la Calcitonina y estímulos beta adrenérgicos^{3,7}. Considerando su modificación por enzimas proteolíticas previo a su liberación, los niveles de PCT en adultos sanos son indetectables, con valores menores a 0,5 ng/mL.^{3,7-11}

Su síntesis extratiroidea, a nivel pulmonar, hepático, tejido adiposo y bazo, se da ante procesos inflamatorios^{3,4,6-13}, ya sea por un mecanismo directo, por toxinas y lipopolisacáridos microbianos, o indirecto, a través de la inmunidad celular mediada por citoquinas proinflamatorias como TNF-alfa, IL-1, IL-6^{3,4,6-8,10-13}, aumentando sus niveles séricos hasta 10,000 veces su valor normal en 24 horas⁶. Sus niveles alcanzan pico a las 24-48 horas de la sepsis¹⁰, con una vida media es de 24 a 30 horas, y sus concentraciones séricas retornan a los niveles basales en un promedio de 5 a 7 días, una vez finalizado el proceso infeccioso.⁶

Existen otras causas no infecciosas dentro de las cuales se puede evidenciar un aumento de la PCT, tal como: quemaduras^{8,9,13}, trauma severo^{3,7-9,13}, cirugía⁷⁻⁹,

Tabla 1. Escala SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment)¹

Criterio	0	+1	+2	+3	+4
Respiración PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) o SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
Coagulación Plaquetas 103/mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirrubina (mg/dL)	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	>12,0
Cardiovascular Tensión arterial	PAM ≥70 mmHg	PAM <70 mmHg	Dopamina a <5 o Dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5,1-15 o Epinefrina a ≤ 0,1 o Norepinefrina a ≤ 0,1	Dopamina a dosis de >15 o Epinefrina > 0,1 o Norepinefrina a > 0,1
Sistema Nervioso Central Escala de Glasgow	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) o Flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9 <500	>5,0 <200

PaO₂: presión arterial de oxígeno; FIO₂: fracción de oxígeno inspirado; SaO₂, Saturación arterial de oxígeno periférico; PAM, presión arterial media; a). PaO₂/FIO₂ es relación utilizada preferentemente, pero si no está disponible usaremos la SaO₂/FIO₂; b). Medicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina como ug/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.

carcinoma medular de tiroides y carcinoma de células pequeñas de pulmón^{7,8}, insuficiencia renal, circulación extracorpórea⁷, shock cardiogénico^{7,9}, y tratamiento con OKT3, IL y TNF alfa⁸. Su contrarregulación se da por citoquinas liberadas en procesos virales, tal como el IFN-gamma, motivo por el cual los valores de PCT permiten diferenciar procesos víricos de bacterianos, considerando que ésta no se eleva en dichas infecciones.^{4,6,7}

La aplicación de PCT en sepsis ha sido estudiada considerando su rápida elevación y descenso oportuno ante respuestas satisfactorias del tratamiento empleado o de la mejoría o resolución del cuadro clínico infeccioso, y permitiendo monitorizar y guiar la terapia antibiótica^{3-5,8,14}, planteándose que al descender más de 30% de su valor inicial luego de 24 horas tras iniciar terapia con antibióticos, indicaría que el tratamiento indicado fue el adecuado y que se ha logrado un control del foco infeccioso, ya que al contrario, si ésta aumentara, sería sugestivo de falla terapéutica⁸. Además, se plantea su uso para establecer severidad de la sepsis, y predecir mortalidad.^{3,4,8}

Las ventajas del estudio de PCT en sepsis no solo abarcan sus beneficios al establecer el diagnóstico, orientar tratamiento, evaluar efectividad y respuesta al mismo, duración del régimen de terapia con

antibióticos^{3,5,8,10} y predecir mortalidad, sino que también, al ser un marcador único, permite realizarlo de manera rápida, sencilla^{5,8} y costo-efectiva¹⁴. Todo esto facilitaría la detección del paciente con sepsis, guiar la medicación, y evaluar la respuesta al tratamiento, por lo cual se pudiese intervenir y establecer cambios oportunos con la finalidad de abordar un cuadro clínico de gran complejidad, mortalidad e importantes complicaciones, sin mencionar el impacto económico que genera sobre el sistema de salud^{3-5,8,14}. Sin embargo, considerando los costos de su realización, sería pertinente la elaboración de protocolos y pautas que guíen y justifiquen su solicitud en otros ambientes, tal como el Departamento de Emergencia, con la finalidad de optimizar la utilización de recursos y monitorizar su administración, con el objetivo de reducir costos en relación al uso de medicamentos no justificados, número administrado de los mismos y días de duración del tratamiento^{10,15} y último pero no menos importante, prevenir la resistencia bacteriana.³

Problema a estudiar

La frecuencia hospitalaria de deterioro o de complicaciones severas en pacientes ingresados bajo el diagnóstico de sepsis en el área de hospitalización de adultos del Centro Médico Docente La Trinidad (CMDLT) condiciona la determinación de parámetros clínicos

o de laboratorio confiables que permita establecer el diagnóstico oportuno de sepsis, con la finalidad de aplicar el tratamiento de manera precoz y así evitar complicaciones y la muerte.

Por esta razón se evaluó el rendimiento diagnóstico de la PCT y su impacto sobre la morbilidad de los pacientes que ingresaron a la institución con patología infecciosa bajo la sospecha de sepsis, permitiendo correlacionar nuestros resultados con los reportados en la literatura, considerando que no se habían realizado estudios similares en nuestra población que establezcan su utilidad como biomarcador diagnóstico en sepsis y como predictor de morbilidad.

Importancia

El término sepsis persiste siendo utilizado de forma indiscriminada para describir procesos infecciosos que no cumplen con los criterios establecidos y pese a varios consensos internacionales, protocolos diagnósticos y terapéuticos, ésta sigue representando una amenaza para la vida, estimándose un incremento en su incidencia nivel mundial en la última década, sin considerar la escasez de datos epidemiológicos.²

En los últimos 20 años son pocas las contribuciones realizadas en nuestro país en esta área, por ello, se busca determinar el valor diagnóstico y pronóstico de la PCT en pacientes con sepsis.

Antecedentes

Si bien existen otros marcadores que en presencia de manifestaciones clínicas permiten establecer que se está ante un paciente con sepsis, tal como la Proteína C Reactiva (PCR)^{3,5,11} y Lactato^{3,5}, los cuales han sido estudiados y comparados con la PCT, diversos estudios han demostrado los beneficios de la PCT sobre los otros marcadores^{3,5,11}, ya que ésta en comparación con la PCR se eleva más rápido ante procesos infecciosos, alcanza su pico de manera más precoz, y ante respuestas satisfactorias al tratamiento desciende con mayor velocidad³. En pacientes con sepsis y shock séptico, basándose en los parámetros establecidos en SEPSIS-3, se ha evidenciado que la PCT y el lactato se encuentran más elevados en pacientes con shock séptico, a diferencia de la PCR, cuyos valores no fueron asociados

a la severidad de la infección⁵, mientras estudios han puesto en evidencia la correlación de los niveles de PCT con la extensión y severidad de la infección.³

Aunado a ello, se ha precisado que la PCT presenta un mejor valor predictivo para ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), e inicio de terapia antibiótica endovenosa, y que sus variaciones, al ser más rápidas, permiten realizar cambios pertinentes en el tratamiento, en contraste con la PCR¹¹, precisando que un descenso menor del 80% es un factor predictor independiente de mortalidad que requiere de intervención en el abordaje terapéutico, y que cuando ésta persiste elevada a pesar de iniciar el tratamiento, aumentaba el riesgo de ingreso a la UCI y mortalidad⁴. En pacientes en UCI críticamente enfermos, se ha recomendado su realización luego de iniciado el tratamiento y posterior al control del foco, con la finalidad de evaluar la inflamación sistémica y efectividad terapéutica.¹⁰

A pesar de que no se ha encontrado relación entre los niveles de PCT y la escala de SOFA, se han precisado mayores niveles de PCT en pacientes fallecidos, en comparación a aquellos que han sido egresados por mejoría, al igual que se han evidenciado niveles más altos en pacientes con bacteriemia e infecciones por bacterias Gram negativas.¹⁶

Considerando estos hallazgos, la PCT no solo facilita el diagnóstico de sepsis, sino que en comparación a otros marcadores inflamatorios, también permite predecir evolución clínica y desenlace hospitalario^{3,5,11,16,17}, al igual que evaluar respuesta al tratamiento, permitiendo establecer decisiones oportunas en relación a la terapia antibiótica, detectar falla terapéutica^{3,4,10-12,14} y hacer uso racional de antibióticos.¹²

Delimitación

El estudio se realizó en el CMDLT (CMDLT), ubicado en la ciudad de Caracas, Venezuela, seleccionando los registros médicos de aquellos pacientes que ingresaron a la institución con patología infecciosa que cumplieron los criterios de sepsis, con un puntaje en la escala de SOFA mayor o igual a 2 puntos y determinación de PCT; en el periodo comprendido entre la semana epidemiológica No 1- No 52 del año 2019 y las semanas epidemiológicas No 1-No 26 del año 2020.

Hipótesis

H1: La PCT sérica es un biomarcador diagnóstico de sepsis, por lo que se encontrará elevada en los pacientes con patología infecciosa que cumplan con los criterios de SOFA.

Objetivos

Objetivo general

Evaluar el rendimiento diagnóstico y pronóstico de la PCT como biomarcador de sepsis en los pacientes con patología infecciosa.

Objetivos específicos

- Determinar si existe correlación entre los niveles de PCT y la escala de SOFA en pacientes con sepsis.
- Evaluar si los valores elevados de PCT guardan relación con el diagnóstico de sepsis.
- Establecer si la PCT permite determinar la severidad y morbimortalidad del paciente con sepsis.

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Estudio observacional, analítico, transversal, retrospectivo.

Población y muestra

La población está conformada por pacientes ingresados en el CMDLT con patología infecciosa en el periodo comprendido entre la semana epidemiológica No 1 y No 52 del año 2019 y la semana epidemiológica No 1 y No 26 del año 2020.

Se tomó una muestra no probabilística conformada por pacientes ingresados en el CMDLT con patología

infecciosa que cumplan los criterios de inclusión y exclusión, en el periodo comprendido entre la semana epidemiológica No 1 y No 52 del año 2019 y la semana epidemiológica No 1 y No 26 del año 2020.

Criterios de inclusión

- Edad mayor de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de sepsis con un puntaje en la escala de SOFA igual o mayor a 2 puntos.
- Medición de la PCT sérica en su hospitalización.

Criterios de exclusión

- Pacientes con patología infecciosa que se diagnosticaron como sepsis pero que no presenten un puntaje en la escala de SOFA igual o mayor a 2 puntos.
- Pacientes con diagnóstico de sepsis sin prueba de PCT.
- Pacientes con otras patologías o condiciones conocidas que produzcan una elevación de la PCT sérica como: trauma severo, cirugía mayor reciente, quemaduras severas, enfermedad renal crónica, carcinoma medular de tiroides y tratamiento con IL-2, globulinas antilinfocítica, alemtuzumab, OKT3.
- Pacientes obstétricas.

Procedimiento clínico (metodología clínica)

Variables

Las variables estudiadas fueron edad, niveles de PCT, escala de SOFA mayor o igual a 2 puntos y desenlace hospitalario. Se consideró el valor de PCT como variable dependiente, ya que se determinó su valor diagnóstico y pronóstico en pacientes con sepsis. Las variables independientes fueron la edad, escala de SOFA y desenlace hospitalario, ya que fueron establecidas y medidas para evaluar su relación y comportamiento en el diagnóstico y pronóstico de sepsis.

Descripción de la forma de ejecución del estudio

Aspectos éticos

El CMDLT, incluyendo a sus directivos junto con los miembros del servicio de Historias Médicas, fueron propiamente notificados acerca de los objetivos del trabajo de investigación antes de disponer del uso de las mismas, y de la inclusión de la pertinente información para los fines del estudio. Así mismo, se solicitó la autorización por escrito para acceder a las historias del CMDLT y posteriormente serán expuestos los resultados de la investigación a la Institución.

El estudio se rigió por las normas de bioética establecidas en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en su versión adoptada en la LII Asamblea General de Edimburgo del año 2000.

Tratamiento estadístico

Recursos humanos y materiales

Se obtuvo la información a través del registro diario de pacientes hospitalizados realizado por los médicos de la Residencia Asistencial Médico Hospitalaria (RAMH) 2019 y 2020 del sistema computarizado de informes médicos y de Infolab con la finalidad de acceder a las historias de aquellos pacientes que cumplieron los criterios de inclusión establecidos, de donde se obtuvo los datos necesarios para realizar el trabajo de investigación. Los datos fueron tabulados en la aplicación de Excel para su posterior procesamiento estadístico. Dentro de los recursos se encontraron: el sistema computarizado de Informes Médicos, Infolab y el registro diario de pacientes hospitalizados a cargo de la RAMH 2019 - 2020.

Registro de Datos

Posterior a la revisión de las historias clínicas de aquellos pacientes que formaron parte de la muestra seleccionada, se procedió a realizar el registro de los datos, los cuales fueron compilados en un formulario de Google y posteriormente vaciados en un documento *Google Sheets*, para realizar el procesamiento y análisis estadístico. El

link para acceder al formulario de base de datos es el siguiente: <https://forms.gle/2FAifw95yLJYo2K49>.

Procesamiento Estadístico

Los datos recolectados fueron organizados en distribuciones de frecuencias, y presentados en tablas de contingencia y gráficos de barras simples. El análisis estadístico se realizó partiendo del cálculo de parámetros como: porcentajes, medidas de centralización: media, medidas de dispersión: desviación estándar y como prueba de contraste de hipótesis se utilizó atrición muestral y P.

Resultados

Se realizó la revisión de 243 historias clínicas, de las cuales 73 cumplieron con los criterios de la escala de SOFA para el diagnóstico de sepsis. De éstas, a 33 pacientes se les midió la PCT en el momento de su ingreso, por lo que estas últimas conformaron la muestra.

Se registró una media de edad de 70 años, con desviación estándar de 18,20 años y un intervalo de confianza de 6,2123. Se encontraron 8 (24,2%) pacientes con PCT negativa y 25 (75,8%) pacientes con PCT positiva, de los cuales 12 (36,4%) presentaron valores entre 0,5-2 ng/mL, 7 (21,2%) entre 2-10 ng/mL y 6 (18,2%) PCT >10 ng/mL. Por otro lado, de las historias evaluadas, 16 pacientes (48,48%) egresaron de la institución por mejoría clínica, mientras que 12 (36,36%) ameritaron ingreso a UCI en algún momento de su hospitalización, 4 (12,12%) fallecieron y 1 (3,03%) fue trasladado a otro centro, por lo que se desconoce el desenlace final de su enfermedad.

Tomando en cuenta el punto de partida de la sepsis, el foco más frecuente fue el entero-biliar, con un total de 11 pacientes, de los cuales 4 presentaron PCT negativa, de los cuales 3 egresaron por mejoría clínica del cuadro; 3 pacientes presentaron PCT >10 ng/mL y requirieron ingreso a UCI. En segundo lugar de frecuencia, el punto de partida mixto, con un total de 10 pacientes de los cuales todos tuvieron PCT positiva, 3 presentaron PCT >10 ng/mL, mientras que los 7 pacientes restantes presentaron PCT <10 ng/mL. Otros puntos de partida encontrados

Tabla 2. Correlación entre el punto de partida de la Sepsis, valores de PCT al ingreso y evolución clínica.

Foco primario	PCT	Egreso por Mejoría		Ingreso a UCI		Muerte		n: 32	
		N	%	N	%	N	%	RR	IC95%
Mixto	Negativa	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2,23	1,78-4,61
	< 10	2	6,06	3	9,09	2	6,06		
	≥10	0	0,00	2	6,06	1	3,03		
Respiratorio	Negativa	1	3,03	1	3,03	0	0,00	1,93	0,88-3,21
	< 10	1	3,03	1	3,03	0	0,00		
	≥10	0	0,00	0	0,00	0	0,00		
Urinario	Negativa	1	3,03	2	6,06	0	0,00	NA	
	< 10	4	12,12	0	0,00	0	0,00		
	≥10	0	0,00	0	0,00	0	0,00		
Entero-biliar	Negativa	3	9,09	1	3,03	0	0,00	1,41	0,56-2,59
	< 10	2	6,06	1	3,03	1	3,03		
	≥10	0	0,00	3	9,09	1	3,03		
Otros	Negativa	1	3,03	0	0,00	0	0,00	0,87	0,46-1,47
	< 10	1	3,03	1	3,03	0	0,00		
	≥10	0	0,00	0	0,00	0	0,00		

NA: No aplica.

Otros Focos Primarios: Piel y tejidos blandos, Endovascular y ginecológico.

Atrición Muestral: 1,92

P: 0,0054

Se omitió un paciente del análisis en vista que fue trasladado a otro centro y se desconoce su desenlace

fueron el urinario con un total de 5 pacientes; respiratorio 4 pacientes (2 PCT negativa, 2 PCT <10 ng/mL); otros, en los que se engloban piel y tejidos blandos, endovascular y ginecológico, 3 pacientes (1 con PCT negativa, 2 con PCT <10 ng/mL). (Tabla 2)

Dentro de los hallazgos, también se precisó relación

entre el punto de partida, la puntuación en la escala de SOFA y desenlace final de la enfermedad, evidenciándose que los 4 (12,12%) pacientes que fallecieron presentaron más de 2 puntos en la escala de SOFA, 3 tuvieron punto de partida mixto y 1 entero-biliar. Por otro lado, 12 (36,36%) pacientes ingresaron a la UCI (Tabla 3).

Tabla 3. Correlación entre el punto de partida de la Sepsis, valor al ingreso del score SOFA y evolución clínica.

Foco primario	SOFA	Egreso por Mejoría		Ingreso a UCI		Muerte		n: 32	
		N	%	N	%	N	%	RR	IC95%
Mixto	Negativa	2 pts	2	6,06	1	3,03	0	1,12	0,41-2,93
	< 10	≥2 pts	0	0,00	4	12,12	3		
Respiratorio	Negativa	2 pts	0	0,00	1	3,03	0	1,60	0,37-1,95
	< 10	≥2 pts	2	6,06	1	3,03	0		
Urinario	Negativa	2 pts	2	6,06	0	0,00	0	0,74	0,07-1,58
	< 10	≥2 pts	3	9,09	0	0,00	0		
Entero-biliar	Negativa	2 pts	4	12,12	2	6,06	1	1,46	1,22-2,38
	< 10	≥2 pts	1	3,03	2	6,06	0		
Otros	Negativa	2 pts	2	6,06	0	0,00	0	1,19	0,55-1,42
	< 10	≥2 pts	0	0,00	1	3,03	0		

Otros Focos Primarios: Piel y tejidos blandos, Endovascular y ginecológico.

Atrición Muestral: 1,92

P: 0,0043

Se omitió un paciente del análisis en vista que fue trasladado a otro centro y se desconoce su desenlace

Tabla 4. Correlación entre el punto de partida de la Sepsis, valor al ingreso del score SOFA, PCT al ingreso y evolución clínica.

Variables	Egreso por Mejoría		Ingreso a UCI		Muerte		n: 33			
	N	%	N	%	N	%	RR	IC95%	% RAP	
PCT	Negativa	8	24,24	3	9,09	0	0,00	2,89	1,07-7,81	0,54
	< 10	4	12,12	2	6,06	0	0,00			
	≥10	0	0,00	9	27,27	4	12,12			
SOFA	2 pts	11	33,33	3	9,09	0	0,00	2,05	1,09-3,87	0,32
	≥2 pts	7	21,21	5	15,15	7	21,21			
Foco	Único	14	42,42	7	21,21	2	6,06	0,40	0,03-0,63	0,24
	Mixto	2	6,06	5	15,15	3	9,09			

NA: No aplica.

Otros Focos Primarios: Piel y tejidos blandos, Endovascular y ginecológico.

Atrición Muestral: 11,92

P: 0,003

Egresaron por mejoría clínica un total de 16 (48,48%) pacientes, 5 de ellos cursaron con sepsis punto de partida entero-biliar; 5 presentaron foco urinario; 2 pacientes con puntaje >2 puntos presentaron foco respiratorio y 2 presentaron otro foco.

Si se correlacionan el valor de PCT, el puntaje obtenido en la escala de SOFA y el punto de partida (Tabla 4), se pone en evidencia que un puntaje >2 puntos en la escala de SOFA demuestra un peor desenlace de la enfermedad, ya que el 21,21% de los pacientes con estas características fallecieron, y el 15,15% requirió ingreso a la UCI, mientras que los pacientes con puntaje de 2 puntos egresaron en su mayoría por mejoría clínica de la enfermedad representando el 33,33% de nuestra muestra. Aunado a ello, 24,24% de los pacientes

que egresaron por mejoría clínica presentaron PCT negativa y 12,12% y PCT con valores <10 ng/mL. Si bien la PCT >10 ng/mL se presentó en el 27,27% de los pacientes que requirieron ingreso a UCI, solo el 12,12% falleció, por lo que no se logra relacionar este marcador con el desenlace hospitalario del paciente con sepsis. Tomando en cuenta el foco, se evidencia que el 42,42% de los pacientes con foco único egresó de la institución por mejoría clínica, mientras que el 15,15% de los pacientes con foco mixto requirió hospitalización en UCI, demostrando un peor pronóstico en estos pacientes.

Comparando el rendimiento diagnóstico de las variables a estudiar (Tabla 5), se determinó que la positividad de la PCT se correlacionó con un peor pronóstico y desenlace de la enfermedad

Tabla 5. Rendimiento diagnóstico de la PCT, SOFA y el número de focos primario de pacientes con diagnóstico de Sepsis.

VARIABLE	Egreso por Mejoría		Ingreso a UCI/ muerte		Rendimiento Diagnóstico % (IC95%)						
	N	%	N	%	S	E	VPP	VPN	CPP	CPN	
PCT	Negativa	8	24,24	3	9,09	83,33	66,67	78,99	72,73	2,50	0,25
	< 10	4	12,12	15	45,45						
SOFA	2 pts	11	33,33	3	9,09	80,00	61,11	63,16	78,57	2,06	0,33
	≥2 pts	7	21,21	12	36,36						
Foco	Único	14	42,42	9	27,27	80,00	60,87	47,06	87,50	2,04	0,33
	Mixto	2	6,06	8	24,24						

P: 0,0001

S: Sensibilidad, E: Especificidad, VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, CPP: Coeficiente de probabilidades Positivo, CPN: Coeficiente de Probabilidades Negativo, IC95% Intervalo de Confianza al 95%

(VPP: 78,99%), ya que 15 (45,45%) de los pacientes estudiados que tenían PCT positiva y valores <10 ng/mL requirieron ingreso a la UCI (S: 83,33% E: 66,67%), sin embargo, no se logró establecer una relación entre los niveles de PCT y el pronóstico de la enfermedad. A pesar de esto, al evaluar la escala de SOFA, ésta parece guardar más relación con el pronóstico de la enfermedad (VPP: 63,17%), ya que 11 (33,33%) de los pacientes cuyo manejo se realizó en el área de hospitalización que egresaron por mejoría de la enfermedad presentaron un puntaje de 2 puntos en la escala de SOFA, en contraste con 12 (36,36%) pacientes que requirieron manejo en la UCI y/o fallecieron, los cuales presentaron un puntaje >2 puntos en la escala de SOFA (S: 80,00% E: 61,11%).

Por último, tomando en cuenta el punto de partida, parece ser el foco mixto el que guarda una mayor relación con un mayor ingreso en UCI y desenlace fatal (24,24%), mientras que aquellos que presentaron un foco único en su mayoría (42,42%) fueron manejados en el área de hospitalización y egresaron por mejoría de la enfermedad (S: 80,00% E: 60,87% VPP: 87,50%).

Discusión

Parece pertinente resaltar que el punto de partida más frecuente de la sepsis en los pacientes evaluados fue el entero-biliar, seguido del punto de partida mixto, en el que en muchos casos se incluía el anterior. En la literatura, se reporta la sepsis intraabdominal como el segundo foco más frecuente de sepsis, con una alta mortalidad¹⁸, tomando en cuenta que la mayoría de los casos de sepsis parten de la flora gastrointestinal del paciente, siendo el germen más reportado la *Escherichia coli* (56,7%), seguido de estreptococos del grupo A (25%), *Bacteroides fragilis* (22,8%)¹⁹, siendo en su mayoría gérmenes Gram negativos, concordando esto con lo descrito en un estudio de 1999, donde se afirma que en la mayoría de los cultivos positivos de pacientes con sepsis se aislaron bacterias Gram negativas, con una frecuencia discretamente mayor que los gérmenes Gram positivos. Sin embargo, la prevalencia de estos últimos va incrementando rápidamente.¹³

Tomando en cuenta la escala de SOFA, no se logró correlacionar los valores de PCT con el puntaje de ésta, ya que si bien valores de SOFA > 2 puntos se asociaron con mayor ingreso a la UCI y desenlace fatal, no se correlacionó este resultado con niveles más altos de PCT. Anteriormente ya se había establecido este planteamiento, en el cual los niveles de PCT no parecen guardar relación con la clínica del paciente.¹⁶

La PCT ha sido estudiada ampliamente en múltiples estudios observacionales con el objetivo de determinar su rendimiento diagnóstico en diferentes tipos y sitios de infección, motivados a esto, es cada vez más utilizada para guiar el tratamiento de los pacientes con sepsis¹². Se ha demostrado que los pacientes con niveles más altos de PCT o aquellos en los que los niveles permanecen elevados a pesar del tratamiento tienen un peor pronóstico que aquellos con niveles de PCT más bajo o que disminuyen posterior al inicio de la terapia antibiótica¹¹, de igual forma, múltiples autores señalan que los pacientes que ingresaron a UCI o que fallecieron presentaron niveles significativamente más altos que aquellos que fueron manejados en el área de hospitalización o que dichos valores de PCT disminuyeron posterior al tercer día (8), esto guarda relación con lo observado en nuestro estudio, ya que el 36,36% del total de pacientes fueron manejados en el área de hospitalización y egresaron por mejoría de la enfermedad, de los cuales 24,24% presentaron PCT negativa y 12,12% presentaron valores de PCT <10ng/mL, en contraposición, el 39,39% de los pacientes presentaron PCT >10ng/mL y requirieron ingreso a UCI (27,27%) o fallecieron (12,12%), guardando relación con lo antes expuesto.

En los pacientes del CMDLT, se determinó que la PCT positiva se correlacionó con un peor pronóstico de la enfermedad, ya que el 45,45% de los pacientes que presentaron valores de PCT entre 0,5 - <10ng/mL, requirieron ingreso a UCI o fallecieron, con una sensibilidad de 83,33%, especificidad de 66,67% y valor predictivo positivo de 78,99%. Considerado esto, la PCT parece ser un buen marcador para despistaje de sepsis y pronóstico de la misma. De igual forma, puede ser útil para distinguir la etiología de la infección, entre bacteriana y viral. En un estudio realizado en el 2010, en el cual se evaluaron niños con neumonía viral y neumonía bacteriana, se determinó que el 100% de los niños con neumonía bacteriana presentaron valores de PCT entre 0,64 - >10ng/mL, por lo que,

establecieron que una concentración de PCT >2 ng/mL tenía un 100% de sensibilidad, 98% de especificidad y un valor predictivo positivo de 93%⁸, por lo que sería interesante en estudios futuros realizar la comparación de los niveles de PCT en diferentes causas de infección, para determinar el comportamiento de la misma en las diferentes etiologías

Conclusiones

Se logró comprobar que valores positivos de PCT guardan relación con el diagnóstico de sepsis, tal como ha sido descrito en múltiples estudios previos. No obstante, no se lograron correlacionar los niveles de PCT con el puntaje de la escala de SOFA, la cual es actualmente la herramienta con mejor utilidad diagnóstica y pronóstica para el paciente con sepsis. Si bien la PCT en nuestro estudio no permite sustituir la aplicación de dicha escala, es una herramienta útil, rápida y única ante la sospecha de un paciente con sepsis, por lo que proponemos que su solicitud sea aplicada en el contexto clínico de pacientes con patología infecciosa luego de evaluar la historia clínica y realizar un examen físico exhaustivo. Sugerimos la aplicación de rutina de la escala de SOFA, ya que apoyándonos en ella se puede realizar un diagnóstico oportuno y en conjunto con los valores de PCT tomar las medidas pertinentes en el abordaje de esta entidad. Adicionalmente alentamos la realización de futuros estudios de investigación en los que se correlacionen los niveles de PCT con el uso de la terapia antibiótica y la evolución clínica de este biomarcador a lo largo de la enfermedad, en vista de que, se ha demostrado que la PCT es de utilidad para contemporizar el uso de antibióticos, y tomar decisiones en cuanto al tiempo de tratamiento, con el fin de hacer un mejor uso de recursos y aminorar gastos hospitalarios.

Limitaciones

Dado que nuestro estudio es retrospectivo y cuenta con una base de datos restringida, no permitió evaluar el momento preciso del inicio del tratamiento, respuesta al mismo y posibles cambios, al igual que su relación con niveles de PCT. Proponemos la realización

de estudios más extensos con evaluaciones seriadas de PCT, que permitan determinar su efectividad como método diagnóstico, pronóstico y de monitorización de respuesta al tratamiento, considerando los posibles beneficios que podría presentar el detectar de manera precoz al paciente con sepsis, hacer uso racional de recursos, evitar el uso indiscriminado de antibióticos y con ello, disminuir la morbilidad y mortalidad que la sepsis implica, al igual que prevenir resistencia bacteriana.

Conflicto de interés

Los autores no tienen conflictos de interés que declarar.

Referencias

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8): p. 801-10.
2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, *et al.* Assessment of Global Incident and Mortality of Hospital-Treated Sepsis. Current Estimation and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193(3): p. 259-72.
3. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran, S. *et al.* Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care.* 2017; 5: p. 51.
4. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, Jones AE, Singer A, *et al.* Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) Study. *Crit Care Med.* 2017; 45(5): p. 781-89.
5. Sun Ju K, Sung Oh H, Yong Won K, Jun Hyeok L, Kyoung-Chul C. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis/septic shock in the emergency department; a study based on Sepsis-3 definition. *Am J Emerg Med.* 2019; 37(9): p. 272-76.
6. Manzur-Jattin F, Ramos-Villegas Y, Quintana-Pájaro L, Corrales-Santander H, Muñoz-Báez K, *et al.* PCT como marcador pronóstico y diagnóstico en pacientes con injuria miocárdica. *Archivos de Medicina.* 2018; 14(3): p. 1-3.
7. Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res.* 2000; 49(1): p. 57-61.
8. Hatzistilianou M. Diagnostic and Prognostic Role of Procalcitonin in Infections. *TheScientificWorldJournal.* 2010; 10: p. 1941-6.

9. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica Chimica Acta*. 2002; 323: p. 17-29.
10. Meisner M. Update of Procalcitonin Measurements. *Ann Lab Med*. 2014; 34(4): p. 263-73.
11. Paudel R, Dogra P, Montgomery-Yates AA, Coz Yataco A. Procalcitonin: A promising tool or just another overhyped test? *Int J Med Sci*. 2020 Enero 18; 17(3): p. 332-37.
12. Schuetz, P., Albrich, W. & Mueller, B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med*. 2011 Septiembre 22; 9: p. 107.
13. Becker, K.L. Nylén, E.S. White, J.C. Müller, B. Snider R.H. Jr. Procalcitonin and de Calcitonin Gene Family of Peptides in Inflammation, Infection and Sepsis: A Journey from Calcitonin Back to its Precursors. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004; 89(4): p. 1512-25.
14. Kip MMA, van Oers JA, Shajiei A, Beishuizen A, Berghuis AMS, Girbes AR, de Jong E, de Lange DW, Nijsten MWN, IJzerman MJ, Koffijberg H, Kusters R. Cost-effectiveness of procalcitonin testing to guide antibiotic treatment duration in critically ill patients: results from a randomised controlled multicentre trial in the Netherlands. *Crit Care*. 2018 Noviembre 13; 22(1): p. 293.
15. Salinas M, López-Garrigós M, Flores E, Uris J, Leiva-Salinas C. Procalcitonin in the Emergency Department: A potencial expensive over-request that can be modulated to institutional protocols. *Am J Emerg Med*. 2018; 36(1): p. 158-60.
16. Yunus I, Fasih A, Wang Y. The use of procalcitonin in the determination of severity of sepsis, patient outcomes and infection characteristics. *PLoS One*. 2018 Noviembre 14; 13(11): p. e0206527.
17. Becker KL, Snider R, Nylén ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol*. 2010 Enero 1; 159(2): p. 253-364.
18. Hecker A, Reichert M, Reub C.J., Schmoch T, Riedel J.E, *et al*. Intra-abdominal sepsis: new definition and current clinical standards. *Langenbeck's Arch Surg*. 2019; 404: p. 257-71.
19. Gorordo-Delson LA, Pérez-Nieto OR, Porrás-Escorcía O, Altamirano-Arcos CA. Sepsis abdominal: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Rev Mex Cirug Apart Diges*. 2015; 4(3): p. 110-17.