# PROCALCITONINA COMO INDICADOR PRONÓSTICO DE EVOLUCIÓN EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE SEPSIS

**EMIRO JOSÉ MULETT FLÓREZ**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE MAGISTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA**

**DIRECTOR**

**RAIMUNDO CASTRO OROZCO QF; MSc; PhD(C)**

**UNIVERSIDAD DE SAN BUENAVENTURA**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA**

**MAESTRIA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA**

**CARTAGENA – BOLÍVAR**

**2018**

**TABLA DE CONTENIDO**

**Pág.**


1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA ..... 1
2. JUSTIFICACIÓN ..... 3
3. OBJETIVOS ..... 5
3.1. Objetivo general. ..... 5
3.2. Objetivos especificos. ..... 5
4. MARCO REFERENCIAL ..... 6
4.1. ANTECEDENTES ..... 6
4.2. MARCO TEÓRICO ..... 8
4.3. MARCO LEGAL ..... 11
4.4. MARCO CONTEXTUAL ..... 12
4.5. SISTEMA DE HIPOTESIS ..... 12
4.5.1 Hipótesis de Investigación. ..... 12
4.5.2 Operacionalización de las Variables ..... 12
5. METODOLOGÍA ..... 13
5.1. TIPO DE ESTUDIO ..... 13
5.2. POBLACIÓN Y MUESTRA ..... 13
5.2.1 Población: ..... 13
5.2.2 Muestra: ..... 13
5.2.3 Criterios de Inclusión y Exclusión ..... 13
6.RESULTADOS ..... 16
7.DISCUSIÓN ..... 21
8.CONCLUSIONES ..... 24
9.LIMITACIONES ..... 25
10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS ..... 26

## LISTA DE TABLAS

Pág.

**Tabla 1.Comportamiento** de las variables de interés en relación con la evolución clínica del cuadro de sepsis en la población de estudio. Montería 2014-2015. ..... 26

**Tabla 2.** Distribución de los pacientes críticos según la concentración de procalcitonina y la mortalidad asociada. Montería 2014-2015. 27

**Tabla 3.** Distribución de los pacientes críticos en relación con las concentraciones de procalcitonina y la severidad de sepsis. Montería, 2014-2015. ..... 27

## LISTA DE CUADROS

Pág.

**Cuadro 1.** Tabla de Operacionalización de Variables..... 20

## LISTA DE FIGURAS

Pág.

Figura 1. Análisis de correspondencia entre las concentraciones de procalcitonina en suero y la severidad de la sepsis en la cohorte de estudio. ..... 20

Figura 2. Curva ROC de las concentraciones de PCT en suero de pacientes con diagnóstico de sepsis no grave y sepsis grave.. ..... 20

## LISTA DE ANEXOS


| | Pág. |
|---|---|
| **Anexo 1.** Instrumento de recolección de datos. | 32 |
| **Anexo 2**. Carta de aval institucional | 33 |
| **Anexo 3** Carta de autorización | 34 |

## ABREVIATURAS

**PCT:** procalcitonina

**PCR:** proteína C-Reactiva

**IL-6:** interleucina-6

**UCIs:** unidades de cuidados intensivos

**SIRS:** síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

**ROC:** receiver operating characteristic Curve

**AUC:** área under the curve. Área bajo la curva

**WBC:** White blood cell count. Recuento de leucocitos

**ng:** nanogramos

**mL:** mililitros

**mm:** milímetros

**Hg:** mercurio

**KDa:** kilodaltons

## RESUMEN

**Objetivo.** Evaluar la capacidad pronóstica de la concentración de procalcitonina sobre la evolución de pacientes adultos con diagnóstico de sepsis en la unidad de cuidado intensivo de la Clínica La Esperanza de Montería Córdoba. **Metodología.** Estudio de cohorte retrospectivo, población de 105 pacientes con diagnóstico clínico de sepsis (59 hombres y 46 mujeres); en todos ellos se analizó niveles de procalcitonina. Se evaluó el poder o capacidad pronóstica de evolución mediante el cálculo del área bajo la curva ROC. **Resultados.** En la cohorte de estudio, concentraciones de PCT entre 2,0-10,0 ng/mL se asociaron con estadios de sepsis grave y valores de PCT superiores a 2,0 ng/mL incrementan el riesgo de mortalidad. Se estimó una área bajo la curva ROC de 0,695 (p=0,001), con un punto de corte óptimo para PCT de 2,85 ng/mL, con valores de sensibilidad de 75,8%, especificidad de 61,1%. **Conclusiones.** Las concentraciones de PCT (2,0 ng/mL y 2,85 ng/mL) en suero permiten pronosticar la evolución de la sepsis en pacientes críticos. La PCT predictor independiente de mortalidad en pacientes con sepsis. La elevación o el descenso de los valores de procalcitonina permitió estimar la evolución de los pacientes con sepsis. La PCT tiene una mayor correlación con el curso clínico del paciente séptico o evolución del cuadro de sepsis.



Palabras clave: Sepsis, Pronóstico, Unidad de Cuidados Intensivos, (Fuente: DeCS).

## INTRODUCCIÓN

Sepsis se define como la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para su supervivencia. La sepsis y el choque séptico son problemas de salud pública, que constituyen en la actualidad una de las primeras causa de mortalidad en los pacientes ingresados a unidades de cuidado intensivo (UCI) y su incidencia en aumento en preocupante, a pesar del uso de antimicrobianos modernos y terapias de reanimación. Se caracteriza por no presentar manifestaciones clínicas específicas y su evaluación tiene limitaciones al establecer la severidad y al predecir el pronóstico de la enfermedad de manera efectiva (1-8).

Por otro lado para seguir la clínica de la infección se emplean criterios clínicos y de laboratorio (9, 10). Que junto con el uso y el estudio de biomarcadores aportan información sobre la presencia bacteriana, evolución de la infección y pronóstico del paciente (11, 12). Mejorando por consiguiente el diagnóstico y pronóstico de sepsis. Por lo tanto es esencial ante este tipo de pacientes; al tratarse la sepsis de una patología tiempo-dependiente y en la que la rápida identificación del proceso, la administración de la terapia antibiótica adecuada, así como la categorización de la severidad como base para la toma de decisiones diagnostico-terapéuticas (5). Una aproximación a este tipo de investigación se basa en establecer como biomarcador a la variación en la concentración plasmática de las proteínas que participan en la respuesta inflamatoria durante la enfermedad (11, 13-15).

La procalcitonina (PCT) es el propéptido de la calcitonina, producido por las células C de la glándula tiroidea, así como por tejidos extratiroideos. Sus niveles séricos en personas sanas son casi indetectables; no siendo así en presencia de toxinas bacterianas y mediadores proinflamatorios, sus niveles séricos se aumentan considerablemente dentro de las primeras horas y, con la resolución de la infección, disminuye en un 50% al día (16, 17).

Dentro de este contexto, se observa el comportamiento de la procalcitonina durante el curso clínico de la sepsis relacionando los niveles séricos de PCT con escalas de gravedad del paciente y la mortalidad. Por consiguiente la procalcitonina, de utilidad como

indicador pronóstico de seguimiento y de severidad de la sepsis, tanto que se han encontrado valores en suero más bajos en estadios tempranos de sepsis en pacientes que sobrevivieron respecto a aquellos que murieron (18-21).

El propósito de este estudio fue evaluar la capacidad pronostica de la PCT con respecto a diferentes resultados de la evolución del proceso de sepsis, en pacientes adultos que estuvieron en la unidad de cuidado intensivo de la Clínica La esperanza de Montería Córdoba.

# 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis puede ser difícil de diferenciar de la inflamación sistémica de causa no infecciosa, ambas condiciones comparten características clínicas y de laboratorio como cambios en la temperatura, taquicardia, leucocitosis o leucopenia. Estos factores dificultan un diagnóstico temprano de la infección (22). En la actualidad, el diagnóstico de sepsis se hace por las alteraciones fisiológicas inespecíficas y por la positividad de los hemocultivos y no por los procesos celulares específicos; por lo que se debe considerar el uso de biomarcadores de manera rutinaria en la práctica clínica capaces de mejorar el diagnóstico de la sepsis y así mejorar el pronóstico en los pacientes (23).

La sepsis, ya sea grave, en choque séptico o síndrome de disfunción multiorgánica, constituye en la actualidad la primera causa de mortalidad en los pacientes ingresados a unidades de cuidado intensivo (UCI), causando más del 60% de las muertes en este servicio (6, 7).

En EE. UU., la incidencia de sepsis grave posoperatoria se ha triplicado, pasando del 0.3% para el año 2000 al 0.9% en el 2010.[7] En Europa, se reporta alrededor de un 29% de mortalidad en pacientes que desarrollaron sepsis y sepsis grave (6, 8). En Colombia, la prevalencia de pacientes con sepsis en la UCI es del 12% y la tasa de mortalidad alcanza el 33.6% (8).

La dificultad diagnóstica de la sepsis adquiere mayor relevancia en las unidades de cuidados intensivos (UCI), donde el riesgo de sepsis esta incrementado por tratarse de pacientes críticamente enfermos o inmunológicamente más vulnerables, así como la ausencia de pruebas diagnósticas suficientemente sensibles y específicas, junto con limitaciones de las capacidades clínica para efectuar un diagnostico precoz.

El principal apoyo en el manejo adecuado de la sepsis consiste en su reconocimiento precoz basado en la aplicación de los índices de gravedad y biomarcadores séricos. La procalcitonina se considera ampliamente el biomarcador de infección y sepsis de mayor utilidad, ofreciendo a los médicos una herramienta de ayuda al diagnóstico de la sepsis. Con resultado más exacto sobre la morbimortalidad asociada a este evento (2).

La procalcitonina (PCT), se encontró como un instrumento valioso para la identificación de infecciones bacterianas graves y complicaciones secundarias a inflamación sistémica como sepsis grave y choque séptico. Facilitando el seguimiento del curso clínico de estas condiciones.

La procalcitonina es un reactante de fase aguda útil en la diferenciación de enfermedades infecciosas bacterianas graves, de procesos inflamatorios de otras etiologías; siendo el principal estímulo la presencia de endotoxinas en sangre. 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; con una alta sensibilidad y especificidad y corto tiempo para la realización del mismo, permitiendo así dar  a conocer el nivel de sepsis del paciente.

Existen diversos parámetros de laboratorio útiles tanto para el diagnóstico de enfermedades inflamatorias como para la caracterización de la respuesta inmune en estos pacientes. Sin embargo, las pruebas diagnósticas de rutina resultan poco útiles para monitorizar a los pacientes críticamente enfermos, realizar diagnóstico diferencial entre enfermedades inflamatorias, evaluar la respuesta al tratamiento y la evolución clínica del paciente (18). Guiarse por los cambios fisiológicos del paciente o por el resultado de los hemocultivos para el diagnóstico de sepsis puede ser desconcertante, hoy el uso de biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de la sepsis puede resolver en un gran porcentaje el manejo de esta patología (24).

La procalcitonina es uno de los mejores indicadores debido a su alta sensibilidad, especificidad y corto tiempo para la realización del mismo, esto nos va a proporcionar el dato necesario para conocer el nivel de sepsis del paciente.

De acuerdo con lo anteriormente descrito, se formula la siguiente pregunta problema:

**¿Cuál es el valor pronóstico de las concentraciones en suero de procalcitonina sobre la evolución de pacientes con diagnóstico de sepsis?**

# 1. JUSTIFICACIÓN

La sepsis en los pacientes marca una importancia en el manejo y pronóstico, debido a la severidad, la cual puede poner en riesgo la vida del pacientes, de allí la necesidad de encontrar el marcador ideal que permita definir el posible agente etiológico de forma preliminar, para aplicar oportunamente las medidas terapéuticas y lograr mejorar la condición de estos pacientes.

En la actualidad, los esfuerzos que se hacen para reducir la mortalidad, es encontrar un diagnóstico temprano de la sepsis. Para lo cual en estos últimos años se ha utilizado el biomarcador PCT de manera rutinaria en la práctica clínica en los pacientes, el cual se asocian con un deterioro progresivo del paciente si no es tratado oportunamente.

Es por esto que el uso y la disponibilidad del biomarcador facilite el diagnóstico etiológico, de manera oportuna (19). y su valor pronóstico podría aportar una aproximación útil y fiable, en ciertos procesos infecciosos, para iniciar maniobras terapéuticas adecuadas con la mayor precocidad posible, evitándose así que en los pacientes con sepsis se dé inicio a la cascada de acontecimientos que pueden conducir a la disfunción multiorgánica, al choque y a la muerte del paciente (21).

En la UCI adulto de interés para la presente investigación, pertenece a una clínica con una complejidad de tercer nivel; su atención especializada es responsabilidad de un grupo interdisciplinario de profesionales, quienes trabajan con recuento de glóbulos blancos y determinaciones de proteína C-reactiva, hemograma, ionograma, lactato y gases arteriales, para el estudio de la evolución de los pacientes internados. Sin embargo, estos parámetros presentan algunos inconvenientes, como por ejemplo, su falta de especificidad, dado que pueden encontrarse elevados en ciertas infecciones víricas, en trastornos autoinmunes, neoplasias e infecciones bacterianas localizadas y, además, se reconoce la aparición tardía de su elevación en relación con las manifestaciones clínicas del paciente.

Con el desarrollo de este proyecto, consideramos que es una oportunidad para evaluar la capacidad pronóstica de los niveles de procalcitonina en suero de pacientes adultos con diagnóstico de sepsis, ya que con los resultados de la misma se aportara información necesaria como indicador temprano para realizar un abordaje oportuno y ajustado, tanto al riesgo como a la severidad de la sepsis del paciente atendido en la UCI de interés.

Los aportes que esta investigación señala desde el punto de vista teórico, estarán relacionados con la determinación de los niveles de procalcitonina para incluirlo dentro del esquema de pruebas diagnósticas posiblemente involucrado en la génesis del proceso infeccioso y desde el punto de vista práctico permitirá la aplicación más temprana del tratamiento dirigido a un agente causal especifico.

# 2. OBJETIVOS

## 3.1. Objetivo general.

Evaluar la capacidad pronóstica de la concentración en suero de procalcitonina sobre la evolución de pacientes adultos con diagnóstico de sepsis, que estuvieron en la unidad de cuidado intensivo de la Clínica La esperanza de Montería Córdoba.

## 2.2. Objetivos especificos.

- Caracterizar la población objeto de estudio de acuerdo con variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio de interés.

- Determinar los niveles de procalcitonina en el suero de pacientes, al ingreso de la unidad de cuidados intensivos.

- Establecer el grado de relación entre las concentraciones de procalcitonina estimadas y la evolución clínica de los pacientes adultos con sepsis.

# 3. MARCO REFERENCIAL

## 4.1. ANTECEDENTES

La European Society of Intensive Care Medicine y the Society of Critical Care Medicine convocaron a un grupo de trabajo de 19 especialistas en patobiología, estudios clínicos y epidemiología de la sepsis. En donde se establecieron las definiciones y los criterios clínicos se generaron a través de reuniones, procesos Delphi, análisis de bases de datos y votaciones. Posteriormente se pusieron a prueba la concordancia entre los posibles criterios clínicos y la capacidad para pronosticar los resultados típicos de la sepsis, como la necesidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) o la muerte (validez pronóstica) (1, 2).

La sepsis produce aproximadamente 750.000 casos cada año en países industrializados o desarrollados. Reportándose como la causa más frecuente de ingreso a las unidades de cuidados intensivos y se asocia con un alto costo hospitalario y elevada morbimortalidad, siendo su prevalencia en UCI entre 5% y 19% que ha ido en aumento (4, 25-27) Provoca tantas muertes, que pasa a ser la causa más frecuente de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos (UCI) no coronarias. En las UCI se estima que el 40% de los pacientes desarrollara sepsis, con una mortalidad del 50%; frente al 16% de los pacientes sin sepsis (20). Estos pacientes son considerados de alto riesgo. Las estimaciones aproximadas de riesgo de mortalidad son las siguientes: para sepsis el 10%, para sepsis severa entre el 20% al 50% y para choque séptico entre un 40% a 80% (28).

En Europa, alrededor del 29% de la mortalidad reportada fue de pacientes que desarrollaron sepsis y sepsis grave (6, 8). En España la incidencia de sepsis grave es de 104 por 100.000 habitantes/año, con una tasa de mortalidad del 20,5%, mientras que la incidencia de choque séptico es del 31 por 100.000 habitantes / año, con una tasa de mortalidad del 45,7% (29-31).

A pesar de la atención médica direccionada por metas, el número de personas muriendo por sepsis cada año sigue aumentando en el año 2.010 la septicemia representó el 11,3%

de todas las muertes en los Estados Unidos, fue la undécima causa de muerte, su tasa de mortalidad hospitalaria fue de 16,3%, teniendo un incremento del 17% en la década precedente y superando la mortalidad hospitalaria por cáncer que fue del 4,7% y por enfermedad cardíaca que fue del 3,1% (32).

En América Latina, las tasas de mortalidad son más altas y de mayor frecuencia en la población menor de 50 años que en países desarrollados (29-31).

En Colombia son pocos los estudios que han documentado las características clínicas, etiología infecciosa, disfunciones orgánicas y mortalidad de sepsis severa y choque séptico en Unidades de Cuidado Intensivo. Hay datos de una cohorte prospectiva que reunió pacientes con sepsis en los servicios de Urgencias de 10 hospitales de las 4 principales ciudades del país, hallándose una mortalidad a 28 días por sepsis del 7,3%, por sepsis severa del 21,9% y por choque séptico del 45,6%, concluyendo los autores que las tasas de mortalidad son superiores a las reportadas en la literatura (33).En un estudio cuyo objetivo fue determinar la frecuencia y las consecuencias de la sepsis, en los que se incluyeron 826 pacientes. Se determinó una prevalencia de sepsis del 10,8%, la edad promedio fue de 54,5 años, y el 53% de la población fue de género masculino. La mortalidad en los pacientes con sepsis sin disfunción fue del 19,4%, la de sepsis severa 27,5%, mientras la de aquellos con choque séptico fue de 45,1%. La mortalidad global al alta fue de 33,6% (34).

Algunos autores destacan que los niveles séricos de PCT en pacientes con sepsis o sospecha de sepsis, han mostrado elevaciones significativas, que no solo detecta tempranamente la infección, sino que también cuando el pronóstico es desfavorable y que además, se incrementan con la evolución de la gravedad de la sepsis y la disfunción de órganos. Todo esto ha originado interés en el uso del PCT como indicador pronóstico y herramienta diagnóstica en pacientes críticos para discriminar la infección como la causa de la fiebre o sepsis y evaluar la gravedad (35-37).

## 4.2. MARCO TEÓRICO

La sepsis se define como una disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia del mismo, dado que es considerada una de las causas más importantes de mortalidad en pacientes internados en unidades de cuidados intensivos (UCIs). La sepsis indica una patobiología más compleja, que solamente la infección con la respuesta inflamatoria que la acompaña (1, 2).

Esta nueva descripción destaca la primacía de la respuesta no homeostática del huésped a la infección, la necesidad de un diagnóstico precoz y la posible letalidad que excede considerablemente la de una infección común (1). Todo esto acompañado de los criterios inespecíficos como: fiebre o neutrofilia, seguirán contribuyendo al diagnóstico general de infección; complementando las características de infecciones específicas que indican el posible origen anatómico y el microorganismo infectante (2).

También se definió a la sepsis severa como el cuadro séptico asociado con disfunción orgánica, hipotensión arterial (es la presión arterial sistólica de menos de 90 mmHg o una disminución de más de 40 mmHg a partir de los valores basales, en ausencia de otras causas de hipotensión) e hipoperfusión. La evidencia de hipoperfusión incluye acidosis láctica, oliguria y alteración del estado mental (38).

Finalmente el shock séptico, una subcategoría de la sepsis en la que las alteraciones circulatorias y del metabolismo celular son lo suficientemente profundas como para aumentar considerablemente la mortalidad (1). Caracterizado como el cuadro de una sepsis asociada a hipotensión arterial que no responde a reanimación adecuada con líquidos y la administración continua de drogas vasopresoras (38).

Un biomarcador es aquella molécula medible en una muestra biológica cuyos niveles se constituyen en indicadores de que un proceso es normal o patológico. Por eso tienen un lugar importante en el diagnóstico, ya que pueden indicar la presencia, ausencia o gravedad de la sepsis, como también aportaciones en el pronóstico, la evaluación de la respuesta al tratamiento y la recuperación por sepsis (23, 39, 40). Un biomarcador es útil

clínicamente si aporta información adicional a la ya disponible, tanto por la clínica (historia clínica y exploración) como por los datos de laboratorio (PCR y recuento leucocitario). Y está a la vez aumenta si puede indicar severidad, gravedad de la infección y actué como guía de tratamiento eficaz. Además debe mostrar, un aumento sobre los niveles séricos normales de forma rápida en el curso del proceso infeccioso (36, 41).

La procalcitonina se ha estudiado en pacientes críticos tanto como una prueba de diagnóstico y pronóstico, como por su capacidad para ayudar a la administración de antibióticos, acortando con seguridad, la duración del curso de antibióticos. Los estudios presentan considerables desafíos metodológicos en esta cohorte de pacientes (por ejemplo; en el diseño inicial y la posterior contratación de los pacientes) para determinar la procalcitonina como marcador de mortalidad. Gran parte de la evidencia hasta la fecha, es de naturaleza observacional, aunque se han realizado algunos ensayos aleatorios y otros están en curso (36).

La secreción de PCT es un componente de la respuesta inflamatoria que parece ser relativamente específica para las infecciones bacterianas sistémicas. Existe evidencia de que las bacteriemias Gram-negativas causan aumentos de PCT superiores a bacteriemias por Gram-positivas. Es importante destacar que los niveles de PCT, en respuesta a la sepsis, no parecen ser afectados significativamente por el uso de esteroides (41, 42).

La PCT reactante de fase aguda, fue descrita por primera vez en 1993. Es un péptido de 13 KDa con un peso molecular de 116 aminoácidos, deriva de un precursor de 141 aminoácidos la preprocalcitonina. En condiciones normales, los niveles de PCT en el suero son bajos (<0,1 ng/ml). Sin embargo, en la infección bacteriana, la PCT se sintetiza en diversos tejidos neuroendocrinos extratiroideos como pulmón, endotelio e hígado, entre otros (42).

En una situación fisiológica normal, la procalcitonina es sintetizada por las células C en la glándula tiroides. Se libera a la circulación por incremento de la concentración de calcio, glucagón, glucocorticoides, etcétera; aparece en la sangre a las tres-seis horas posteriores al estímulo, alcanzando un pico a las ocho horas y una meseta de las 24-36 horas; se mantiene así por 48-72 horas (42). Tiene una vida media de 24 horas

aproximadamente, por lo que una muestra puede ser recogida y enviada al laboratorio como con otras pruebas bioquímicas de rutina; el resultado puede variar dependiendo de las circunstancias locales y el equipo de prueba utilizado, pero un promedio tiempo de respuesta parece ser 3 horas (36, 43).

El principal estímulo para la liberación de PCT dentro de la circulación sistémica en procesos infecciosos bacterianos, es la presencia de endotoxinas, exotoxinas y citosinas, haciendo de la PCT un potencial marcador temprano de sepsis (36, 43).

La PCT un marcador de infección, su nivel está relacionado con la gravedad de la infección.

Sus niveles son:

- PCT<0,5 ng/ml; no es probable una sepsis
- PCT≥ 0,5 Y< 2 ng/ml; es posible la sepsis
- PCT ≥2 y <10 ng/ml; es una probable sepsis
- PCT≥ 10 ng/ml; importante respuesta inflamatoria, causada por sepsis severa o choque séptico (44).

Factores importantes parecen determinar la evolución del cuadro clínico de sepsis en el huésped. El primero es la severidad de la respuesta inflamatoria inicial, esta respuesta es proporcional a la severidad de la infección o injuria, específicamente, la presencia de choque o disfunción multiorgánica dentro de las primeras 24 horas después de la injuria conllevan a un peor pronóstico. Otro factor es la capacidad de adaptación del huésped; las edades extremas y la presencia de enfermedades coexistentes disminuirán la capacidad de adaptación del huésped y predecirán un peor pronóstico para cualquier injuria independientemente de su severidad. También es probable que algunos individuos estén genéticamente predispuestos a desarrollar una respuesta inflamatoria más severa ante cualquier injuria (45).

## 4.3. MARCO LEGAL

Según lo establecido por la Resolución 8430 de 1993 en su artículo 11, nuestra investigación se encuentra clasificada;  como una investigación sin riesgo.

Este trabajo no implica riesgos para los pacientes ni para los investigadores. Se utilizaron los datos registrados en las historias clínicas de los pacientes, disponibles en el sistema informático de la institución prestadora de servicios, Clínica La Esperanza, Evaluamos IPS LTDA, previa autorización de las autoridades pertinentes.

Debido a que se trabajó con Historias clínicas no se firmó consentimiento informado. Se tomaron los datos de las historias clínicas de los pacientes que contamos en el sistema informático de la clínica donde se realizó el estudio, previo autorización de las autoridades de la Clínica La Esperanza, Evaluamos IPS LTDA.

Se emplearon técnicas y métodos estandarizados para el análisis de muestras de cada uno de los pacientes; pero que en los cuales no se hizo por parte del investigador ninguna intervención o modificación frente al resultado obtenido de esta, dicha información era del soporte y ayuda para el médico especialista en la toma de decisión de su paciente en la unidad de cuidado intensivo adulta.

El acceso, manejo y recolección de datos de las historias clínicas de los pacientes que se tendrá, estará soportada bajo la Resolución 1995 de 1999; la custodia de la historia estará a cargo de la institución, cumpliendo los procedimientos señalados en la presente resolución.

La información recopilada es privada, y por lo tanto se conserva la confidencialidad de los datos obtenidos. Se guardará completa confidencialidad de la identificación de los sujetos en futuras publicaciones o comunicaciones científicas o académicas.

## 4.4. MARCO CONTEXTUAL

La investigación se llevó a cabo en la unidad de cuidado intensivo adultos de la Clínica Evaluamos, ubicado en el barrio Buenavista de la ciudad de Montería, Córdoba. La población tenida en cuenta fueron los pacientes que ingresaron a la UCIs, con diagnóstico de sepsis y a los cuales, se les realizo análisis de procalcitonina, durante los años 2014 y 2015.

## 4.5. SISTEMA DE HIPOTESIS

### 4.5.1 Hipótesis de Investigación.

Los niveles en suero de PCT se asocian con la evolución del curso clínico de los pacientes adultos con diagnóstico de sepsis.

### 4.5.2 Operacionalización de las Variables

**Cuadro 1. Tabla de Operacionalización de Variables.**

| Variables | Indicador | Naturaleza | Escala | Fuente |
|---|---|---|---|---|
| Edad | Años cumplidos | Numérica | Razón | Revisión historia clínica |
| Sexo | Masculino<br>Femenino | Categórica | Nominal | Revisión historia clínica |
| Evolución de la sepsis. | Temperatura, >38°C o <36°C hipertermia, normotermia, hipotermia, frecuencia cardiaca, mayor de 90lpm frecuencia respiratoria, mayor de 22 respiraciones por minuto leucocitos, mayor de 12000mm$^3$ | Categórica | Nominal | Revisión historia clínica |
| Concentraciones de procalcitonina | Sepsis PCT ≥0,5ng/mL a <2,0 ngmL;<br>sepsis grave PCT ≥2,0 ng/mL a <10,0 ng/mL;<br>choque séptico PCT≥10,0 ng/mL. | Numérica | Razón | Revisión historia clínica |
| Mortalidad | Pacientes fallecidos. | Categórica (dicotómica) | Nominal | Revisión historia clínica |

# 5. METODOLOGÍA

## 5.1. TIPO DE ESTUDIO

Para la realización de este estudio de cohorte retrospectivo, se empleó la revisión de todas las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico clínico de sepsis que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo adulto en los años 2014 y 2015 de las cuales se tomaron datos demográficos, bioquímicos y clínicos. Los datos bioquímicos fueron reportados en los laboratorios realizados a cada paciente durante su ingreso a la unidad.

## 5.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

### 5.2.1 Población:

Estuvo conformada por 119 historias clínicas de pacientes que ingresaron en la unidad de cuidado intensivo adulto de Clínica La Esperanza en el período de julio de 2014 a diciembre de 2015.

### 5.2.2 Muestra:

La muestra fue de 105 historias clínicas de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión que consistían en pacientes adultos mayores de 16 años, de ambos sexos ingresados con diagnóstico clínico de sepsis de cualquier etiología, definida por la presencia de criterios clínicos de SIRS y a los que se les determinó niveles de procalcitonina al ingreso.

### 5.2.3 Criterios de Inclusión y Exclusión

**5.2.3.1 Criterio de Inclusión.** Todos los pacientes mayores de 16 años de edad, de ambos sexos, que ingreso a la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de sepsis, de cualquier etiología, definida por la presencia de criterios clínicos de SIRS, y a los que se les determinó niveles de procalcitonina al ingreso.

**5.2.3.2 Criterios de Exclusión.** Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de trauma mecánico, historias clínicas de pacientes con malignidad e infección por virus de inmunodeficiencia humana, historias clínicas con datos incompletos.

**5.3 METODOS:**

Observación de historias clínicas de todos los pacientes que ingresaron en la unidad de cuidado intensivo adulto de Clínica La Esperanza mediante consulta en el software Venus y el área de archivo donde se encuentra archivada cada una de ellas con los resultados de laboratorios realizados.

- ✓ Edad: pacientes mayores de 16 años.
- ✓ Sexo: masculino o femenino.

Valores de referencia establecidos según el equipo automatizado de la casa comercial con la que se procesaron las muestras.

- ✓ Procalcitonina

- De 0 a 0.5 ng/mL: Pacientes normales, infección viral, infección bacteriana localizada
- De 0.5 a 2.0 ng/mL: Politraumatismo, quemaduras; sepsis.
- Mayor de 2 ng/mL: sepsis, infección bacteriana severa, falla sistémica.

**5.4. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se realizó un formato en Excel donde se registraron de cada historia clínica datos clínicos y bioquímicos edad, sexo, fecha de ingreso a UCI, niveles de procalcitonina, temperatura,

presión arterial media, frecuencia cardiaca, glasgow, frecuencia respiratoria, creatinina, leucocitos y diagnóstico. (Anexo 1)

## 5.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas fueron expresadas en proporciones y en sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Se estimaron las medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con el resultado de la prueba de bondad de ajuste (Prueba de Shapiro-Wilk). La descripción de las variables categóricas se realizó mediante porcentajes y para las variables numéricas se emplearon estimadores de tendencia central y medidas de dispersión. Se utilizaron pruebas estadísticas como: la prueba de Ji cuadrado de independencia, el análisis de varianza-ANOVA de una vía, prueba de Kruskal-Wallis y la prueba U de Mann-Whitney para evaluar las asociaciones entre variables, de acuerdo con su naturaleza y el número de grupos de comparación. Para la estimación del tamaño del efecto, se estimó el riesgo relativo, el coeficiente d de Somers, el coeficiente f de Cohen o el coeficiente r de Rosenthal, de acuerdo con la naturaleza de las variables a relacionar.

Para determinar la capacidad pronóstica de las concentraciones de PCT para la evolución del cuadro clínico de interés se empleó en análisis de la curva ROC, estimando el área bajo la curva e identificando el punto de corte óptimo mediante el índice de Youden. Para luego, determinar los parámetros de validez diagnóstica (sensibilidad y especificidad), de seguridad diagnóstica (valores predictivos positivo y negativo) y de utilidad clínica (razón de verosimilitud positiva y negativa), con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

## 6. RESULTADOS

La población estudiada presentó una mediana para la edad de 70 años (RIC: 55 a 81 años), con ligero predominio del sexo femenino (56,2%; 59/105; IC95% 46,7% a 65,3%) y con un porcentaje de mortalidad del 63,8% (67/105; IC95% 54,3% a 72,4%).

Aproximadamente, el 45,7% (48/105; IC95% 36,5% a 55,2%) de los sujetos de estudio presentó taquicardia y el 62,9% (66/105; IC95% 53,3% a 71,5%) presentó taquipnea. Estas dos alteraciones se presentaron simultáneamente en 32 pacientes.

Aunque la mayoría de los pacientes estudiados desarrollaron leucocitosis (85/105; 81,0%; IC95% 72,4% a 87,3%), tan solo a cinco (5,9%; IC95% 2,5% a 13,0%) se les identificó estado febril.

La mediana de las concentraciones de PCT, estimadas en el suero de los pacientes críticos evaluados, correspondió a 2,9 ng/mL (rango intercuartílico: 0,8 ng/mL a 9,6 ng/mL). Si bien se detectaron niveles de PCT superiores a 2 ng/mL en el 55,2% (58/105; IC95% 45,7% a 64,4%) de los pacientes con diagnóstico clínico de sepsis, en 19 (18,1%; IC95% 11,9% a 26,5%) de ellos se detectaron niveles normales de este precursor hormonal.

En cuanto a la evolución del cuadro clínico, aproximadamente, el 53,3% (56/105; IC95% 43,8% a 62,6%) de los pacientes evolucionó a sepsis grave y el 15,2% (16/105; IC95% 9,6% a 13,3%) desarrolló un cuadro de choque séptico. Todos los pacientes que evolucionaron a este último estadio murieron (16/16; IC95% 80,6% a 100%). En cambio, se observó una reducción significativa de la mortalidad en el resto de pacientes (Tabla 1.Comportamiento de las variables de interés en relación con la evolución clínica del cuadro de sepsis en la población de estudio. Montería 2014-2015.).

La mortalidad relacionada al evento de interés se comportó de manera independiente al sexo del paciente ($x^2$=1,17; p=0,279; RR=1,4; IC95% 0,8 a 2,3), pero se detectó asociación estadística con su edad (p=0,005), presentándose un tamaño del efecto de magnitud intermedia (coeficiente r de Rosenthal=0,3).
El comportamiento del resto de variables de estudio en relación a la evolución del cuadro de sepsis se presenta en la Tabla 1.

Al dicotomizar las concentraciones de PCT, en menores y mayores a 2 ng/mL, se observó que las concentraciones inferiores a 2 ng/mL de PCT en suero se comportaron como factor protector de mortalidad en la cohorte de estudio ($x^2$=5,26; p=0,022; RR=0,6; IC95% 0,4 a 0,9). Algo similar fue encontrado al interpretar las concentraciones de PCT de acuerdo con la severidad de la sepsis (Tabla 2). Las concentraciones en suero entre 2,0 y 10,0 ng/mL y superiores a 10,0 ng/mL presentaron riesgo significativo de mortalidad en la cohorte de pacientes estudiadas (Tabla 2).

De igual manera, se identificó asociación estadística entre las cuatro categorías de concentraciones de PCT y la evolución clínica de la sepsis en la cohorte de estudio (Tabla 3). Con el análisis de correspondencia respectivo, se pudo identificar que las categorías asociadas correspondieron a sepsis grave y concentraciones en PCT entre 2 y 10 ng/mL en suero de los pacientes estudiados (Figura 1). Esta asociación estadística presentó una magnitud de tamaño del efecto entre intermedia y grande (coeficiente d de Somers=0,4) (Tabla 3).

Sin embargo, no se pudo detectar esta asociación estadística cuando se comparan las medianas de las concentraciones de PCT estimadas en los pacientes en los tres estadios de evolución de sepsis estudiados (sepsis: 3,4 ng/mL; RIC: 1,1 ng/mL a 18 ng/mL vs. sepsis grave: 3,4 ng/mL; RIC: 0,9 ng/,L a 9,7 ng/mL vs. choque séptico: 1,3 ng/mL; RIC: 0,4 ng/mL a 4,2 ng/mL; p=0,222; f de Cohen= 5,2).

De acuerdo con el análisis de la curva ROC de las concentraciones de PCT, el punto de corte óptimo correspondió a 2,85 ng/mL (índice de Youden=0,37; IC95% 0,18 a 0,55; AUC: 0,695; IC95% 0,591 a 0,799; p=0,001). Los parámetros de validez de dicho punto de corte óptimo fueron: 75,8% (IC95% 58,6% a 91,9%) y 61,1% (49,2% a 73,1%) para la

sensibilidad y especificidad, respectivamente. En cuanto a los parámetros de seguridad, 47,2% (IC95% 32,8% a 61,6%) y 84,6% (IC95% 73,9% a 95,4%) para los valores predictivos positivo y negativo, respectivamente. La razón de verosimilitud positiva fue estimada en 2,0 (IC95% 1,4 a 2,8) y la razón de verosimilitud negativa en 0,4 (IC95% 0,2 a 0,8).

**Tabla 1**.Comportamiento de las variables de interés en relación con la evolución clínica del cuadro de sepsis en la población de estudio. Montería 2014-2015.

| **Variables** | **Sepsis (n=33)** | **Sepsis grave (n=56)** | **Choque séptico (n=16)** | **p-valor** | **Tamaño del efecto** |
|---|---|---|---|---|---|
| Edad (años) | Me: 67<br>RIC: 41-79 | Me: 71<br>RIC: 55-81 | Me: 75<br>RIC: 60-84 | 0,387 | f de Cohen = 1,1 |
| Masculino<br>Femenino | 15<br>18 | 23<br>33 | 8<br>8 | 0,798 | $RR_{sepsis}$= 1,0<br>$RR_{sepsis\ grave}$= 0,9 (IC95% 0,6 a 1,5)<br>$RR_{choque\ séptico}$= 1,1 (IC95% 0,6 a 2,0) |
| FR (ltm) | Me: 21<br>RIC: 18-26 | Me: 23<br>RIC: 20-30 | Me: 21<br>RIC: 16-28 | 0,479 | f de Cohen = 0,7 |
| FC (media ± DE) | 95 ± 26 | 93 ± 24 | 105 ± 29 | 0,282 | f de Cohen = 1,1 |
| Leucocitos (x1000) | 16,4 | 16,7 | 18,3 | 0,472 | f de Cohen = 6,7 |
| Mortalidad (%) | 12 (36,4) | 39 (69,6) | 16 (100) | ≤0,0001 | $RR_{sepsis}$= 1,0<br>$RR_{sepsis\ grave}$= 1,9 (IC95% 1,2 a 3,1)<br>$RR_{choque\ séptico}$= 2,8 (IC95% 1,8 a 4,3) |

Me: mediana; RIC: rango intercuartílico; FR: frecuencia respiratoria; FC: frecuencia cardiaca; ltm: latidos por minutos.
DE: desviación estándar.

**Tabla 2.** Distribución de los pacientes críticos según la concentración de procalcitonina y la mortalidad asociada. Montería 2014-2015.

| | Procalcitonina (ng/mL) | | | | p-valor | Tamaño del efecto |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | <0,5 | ≥0,5 a <2,0 | ≥2,0 a <10,0 | ≥10,0 | | |
| Pacientes fallecidos<br>Pacientes vivos | 5<br>11 | 20<br>12 | 22<br>10 | 20<br>5 | 0,015 | RR $_{<0,5}$= 1,0<br>$RR_{\geq 0,5\ a\ <2,0}$= 2,0 (IC95% 0,9 a 4,3)<br>$RR_{\geq 2,0\ a\ <10,0}$= 2,2 (IC95% 1,0 a 4,7)<br>$RR_{\geq 10,0}$= 2,6 (IC95% 1,2 a 5,4) |

**Tabla 3.** Distribución de los pacientes críticos en relación con las concentraciones de procalcitonina y la severidad de sepsis. Montería, 2014-2015.

| Severidad | Procalcitonina (ng/mL) | | | | *p-valor* | Tamaño de efecto |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | <0,5 | ≥0,5 a <2,0 | ≥2,0 a <10,0 | ≥10,0 | | |
| Sepsis<br>Sepsis grave<br>Choque séptico | 9<br>7<br>0 | 14<br>14<br>4 | 8<br>19<br>5 | 2<br>16<br>7 | 0,012 | d=0,4 |

d: coeficiente d de Somers

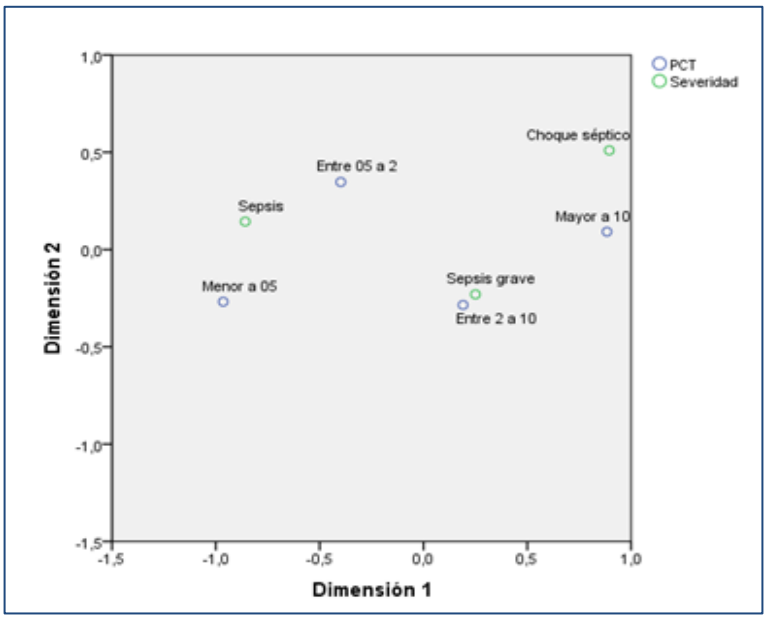



**Figura 1**. Análisis de correspondencia entre las concentraciones de procalcitonina en suero y la severidad de la sepsis en la cohorte de estudio.

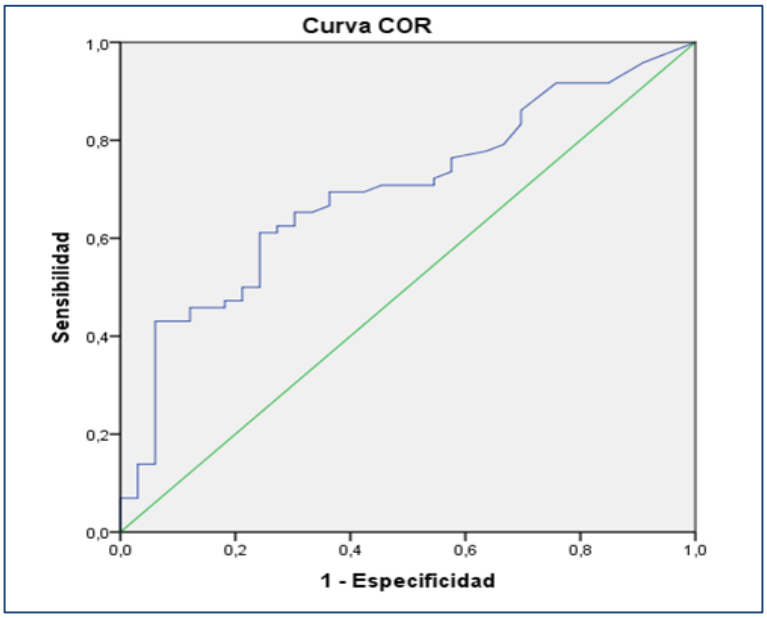



**Figura 2**. Curva ROC de las concentraciones de PCT en suero de pacientes con diagnóstico de sepsis no grave y sepsis grave.

## 7. DISCUSIÓN

La sepsis constituye una de las principales causas de morbimortalidad en las unidades de cuidados intensivo, por su crecimiento significativo durante los últimos años. Este hecho podría explicarse por la mayor proporción de pacientes de la tercera edad, el mayor número de personas inmunosuprimidas, el aumento de la resistencia microbiana y el uso más frecuente de procedimientos invasivos. La sepsis y sus condiciones asociadas tienen gran impacto sobre la economía del paciente, los costos médicos, los sistemas de salud y las instituciones hospitalarias.

En la cohorte de estudio, se encontró un porcentaje ligeramente mayor de mujeres afectadas con sepsis en comparación con los hombres. No encontrándose diferencia significativa entre el sexo y la mortalidad. La mortalidad en la población mayor puede atribuirse, a que son una población más vulnerable y portadora de patologías crónicas. A pesar del predominio de mujeres entre los fallecidos, los hombres son más propensos a fallecer por esta causa (46) Martin, *et al*. estudiaron la demografía y los cambios en la incidencia de la sepsis, informando que ésta fue más frecuente en los hombres (47) Igualmente, Todi, *et al*., informaron que la sepsis fue más frecuente en hombres (48). Se reconoce que en los adultos la incidencia de sepsis y la mortalidad aumentan con la edad (49). La incidencia de sepsis varía según los diferentes estudios, la metodología y la población estudiada, encontrándose una mayor incidencia de sepsis, con una mortalidad alta (50).

Estas manifestaciones clínicas muy similares entre pacientes de gravedad creciente; desde la infección, bacteriemia, sepsis y shock séptico. Son criterios, resultado de una respuesta inflamatoria, y se propusieron como el pilar fundamental del diagnóstico temprano de la sepsis. Sin embargo, la mayoría de estas manifestaciones clínicas son inespecíficas, variables entre individuos y pueden superponerse a las de la enfermedad subyacente o a los de la infección primaria, que pueden afectar todos los órganos y sistemas. Aunque puede existir un cierto grado de incertidumbre en la evaluación de un paciente con sepsis, existen signos y síntomas que hacen que reconocerla no sea difícil. Estos signos clínicos son muy inespecíficos y variados y el tratamiento consiste

fundamentalmente en medidas generales de mantenimiento. Diversos estudios han encontrado que tales criterios tienen bajas sensibilidad y especificidad (51-53).

La manifestación de la temperatura corporal elevada se utiliza con frecuencia como un predictor clínico de sepsis, a pesar de que tiene un valor predictivo pobre y puede ser un componente de muchas condiciones y enfermedades diferentes (54-56). La fiebre es un signo frecuente, pero no constante. Es más, algunos pacientes presentan una temperatura normal e incluso hipotermia, hallazgo frecuente en adultos mayores. Diferentes estudios han demostrado que la fiebre y la leucocitosis presentan poca sensibilidad y especificidad. La fiebre se considera un criterio inespecífico que solo seguirá contribuyendo al diagnóstico general de infección (57-60).

La población de interés presentó valores normales de PCT al ingreso con un diagnóstico clínico de sepsis; la evolución de su cuadro de sepsis a sepsis grave y choque séptico fue importante, observándose que casi la mitad de este grupo evolucionó a sepsis grave y un solo paciente evolucionó a choque séptico, presentándose una mortalidad relativamente baja. A partir de estos resultados, se puede señalar que a la medida inicial de PCT como un marcador temprano para discriminar entre los diferentes cuadros de evolución de la sepsis e identificar pacientes con mayor riesgo de mortalidad.

Las concentraciones de PCT en pacientes con sepsis han mostrado elevaciones significativas, que no solo detecta tempranamente la infección, sino que podrían servir como marcador pronóstico al revelar aquellos pacientes que no sobrevivieron al estado séptico grave (35). Estas afirmaciones concuerdan con los resultados del presente estudio, ya que la población de interés evolucionó a sepsis grave presentando valores elevados de PCT y desarrollo cuadro de choque séptico, es decir, este marcador se incrementa cuando el pronóstico es desfavorable. En cuanto a la evolución del cuadro clínico de la sepsis, los pacientes evolucionaron a sepsis grave y desarrollaron un cuadro de choque séptico. Todos los pacientes que evolucionaron a este último estadio murieron. A la vez se observó una reducción significativa de la mortalidad en el resto de pacientes. La sepsis severa y el choque séptico constituyen un importante problema por su elevada morbimortalidad y secuelas que influyen negativamente sobre la calidad de vida de las personas (61).

Se logró evidenciar un incremento del riesgo de mortalidad en aquellos pacientes que presentaron una evolución del cuadro clínico de sepsis en comparación con los pacientes que no lo presentaron. La sepsis obliga a un seguimiento constante y riguroso, ya que se reconoce que los criterios diagnósticos son altamente sensibles pero poco específicos a la hora de diferenciar y graduar la severidad de la sepsis. En un estudio multicéntrico multinacional, se encontró que la mortalidad fue mayor en pacientes con choque séptico (62, 63).

Con el análisis de los resultados obtenidos en la presente investigación se puede señalar que en un hipotético estudio de cohorte prospectivo, todo paciente que ingrese a la unidad de cuidado intensivo con diagnóstico clínico de sepsis y sus niveles séricos de procalcitonina presente valores comprendidos entre 2,0 ng/mL a 10 ng/mL; es altamente probable que este paciente presente una evolución del cuadro de sepsis a sepsis grave.

Con respecto a las medidas de eficiencia para el pronóstico de la sepsis, los resultados obtenidos permiten señalar el valor de la PCT como marcador precoz con capacidad para predecir la evolución del cuadro clínico de sepsis, similar a lo reportado por otros autores (58, 64, 65).

## 8. CONCLUSIONES

El análisis correspondiente de los pacientes con concentraciones séricas entre 2 y 10 ng/mL se asocia a un estado de evolución con sepsis grave.

Los cambios en los valores de procalcitonina permitió estimar la evolución de los pacientes con sepsis, los sobrevivientes tuvieron un valor menor de PCT, indicando que la elevación de la PCT puede ser un indicador de evolución desfavorable en el contexto de la sepsis en el adulto mayor.

Por otra parte, la letalidad asociada fue mayor en el grupo de choque séptico y los pacientes que fallecieron por ésta causa lo hicieron muy tempranamente en casi la mitad de los casos.

Para esta cohorte de estudio el valor de corte óptimo hallado fue de 2,85 ng/mL, el cual presento adecuados valores de sensibilidad y valor predictivo negativo. El hecho de que este valor se encuentre en el intervalo o rango de (2 y 10 ng/mL) permite plantear que valores a 2 ng/mL, deberían considerarse sugestivos de sepsis grave.

A pesar de los resultados obtenidos, este procedimiento no tiene cobertura por el plan obligatorio de salud y a la vez tiene un alto costo; la procalcitonina se continúa afianzando como un biomarcador sensible haciéndose necesario la utilización rutinaria de esta prueba de laboratorio para evaluar la evolución temprana de la sepsis en el paciente adulto mayor.

## 9. LIMITACIONES

En cuanto a las limitantes del estudio, a la hora de evaluar este biomarcador encontramos gran variabilidad en los niveles que presentan los pacientes al ingreso. Pese a que permite medir severidad y pronostico, su principal limitación radica en que la predicción de la evolución se calcula con los valores obtenidos en las primeras 24 horas de la estancia en UCI´S, e ignora los muchos factores que pueden influir en el pronóstico de los pacientes.

En este estudio no se encontraron y no se tuvo en cuenta los reportes de los aislamientos de microorganismos tomados a estos pacientes, se sugiere que otros estudios puedan evaluar el impacto que tiene la caracterización de los mismos con relación a este biomarcador. Además, existieron problemas o limitaciones en la recogida de información sobre importantes variables de confusión. Por tanto, los resultados no pueden considerarse definitivos por abordar relaciones causales.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS


1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). Jama. 2016;315(8):801-10.
2. Nares-Torices MA, Hernández-Pacheco JA, Estrada-Altamirano A, Lomelí-Terán JM, Mendoza-Calderón SA, Flores-Cortés MI, et al. Manejo de sepsis y choque séptico en el embarazo. Perinatología y reproducción humana. 2013;27:248-61.
3. Riedel S, Melendez JH, An AT, Rosenbaum JE, Zenilman JM. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. Am J Clin Pathol. 2011;135(2):182-9.
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med. 2001;29(7):1303-10.
5. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Intensive care medicine. 2017;43(3):304-77.
6. Quenot JP, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. Crit Care. 2013;17(2):R65.
7. Bateman BT, Schmidt U, Berman MF, Bittner EA. Temporal trends in the epidemiology of severe postoperative sepsis after elective surgery: a large, nationwide sample. Anesthesiology. 2010;112(4):917-25.
8. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med. 2006;34(2):344-53.
9. Iwashyna TJ, Odden A, Rohde J, Bonham C, Kuhn L, Malani P, et al. Identifying patients with severe sepsis using administrative claims: patient-level validation of the angus implementation of the international consensus conference definition of severe sepsis. Med Care. 2014;52(6):e39-43.
10. Sriskandan S, Altmann DM. The immunology of sepsis. J Pathol. 2008;214(2):211-23.
11. Faix JD. Biomarkers of sepsis. Crit Rev Clin Lab Sci. 2013;50(1):23-36.

12. Long B, Koyfman A. Ready for Prime Time? Biomarkers in Sepsis. Emerg Med Clin North Am. 2017;35(1):109-22.
13. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. Crit Care. 2010;14(1):R15.
14. Bozza FA, Salluh JI, Japiassu AM, Soares M, Assis EF, Gomes RN, et al. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. Critical Care. 2007;11(2):R49.
15. Tsalik EL, Jaggers LB, Glickman SW, Langley RJ, Van Velkinburgh JC, Park LP, et al. Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis. Journal of Emergency Medicine. 2012;43(1):97-106.
16. Taylor R, Jones A, Kelly S, Simpson M, Mabey J. A review of the value of procalcitonin as a marker of infection. Cureus. 2017;9(4).
17. Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. BMC medicine. 2017;15(1):15.
18. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. Intensive Care Med. 2004;30(4):580-8.
19. Jaramillo MC, Solórzano ÁZ. Correlación de los niveles séricos de procalcitonina con el curso clínico de la sepsis. Medicina. 2012;17(1):14-20.
20. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, Hertz FT, Filippin TB, Fachel JM, et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. Crit Care. 2006;10(5):R125.
21. de Tecnologías Sanitarias IdE. Utilidad de la procalcitonina en el diagnóstico de infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior.
22. Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. Crit Care Med. 2009;37(7):2290-8.
23. Leon C, Loza A. [Biomarkers in sepsis: simplifying the complexity?]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32(3):137-9.
24. Pertuz M Y, González R G, Acosta M S. USO DE BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN O INFECCIÓN EN EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS, EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS DE SANTA MARTA, COLOMBIA. Biosalud. 2016;15:28-36.
25. Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. 2011.
26. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. Intensive care medicine. 2002;28(2):108-21.

27. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JÁ, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. Critical care medicine. 2007;35(5):1284-9.
28. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. Expert review of anti-infective therapy. 2012;10(6):701-6.
29. Siqueira-Batista R, Gomes AP, Calixto-Lima L, Vitorino RR, Perez MC, Mendonca EG, et al. Sepsis: an update. Rev Bras Ter Intensiva. 2011;23(2):207-16.
30. Azkárate I, Sebastián R, Cabarcos E, Choperena G, Pascal M, Salas E. Registro observacional y prospectivo de sepsis grave/shock séptico en un hospital terciario de la provincia de Guipúzcoa. Medicina intensiva. 2012;36(4):250-6.
31. Valverde Torres Y. Fundamentos epidemiológicos, fisiopatológicos y clínicos de la sepsis en la población infantil. Medisan. 2011;15(8):1156-65.
32. Hall MJ, Levant S, DeFrances CJ. Trends in inpatient hospital deaths: national hospital discharge survey, 2000-2010: Citeseer; 2013.
33. Rodríguez F, Barrera L, De La Rosa G, Dennis R, Dueñas C, Granados M, et al. The epidemiology of sepsis in Colombia: a prospective multicenter cohort study in ten university hospitals. Critical care medicine. 2011;39(7):1675-82.
34. Ortíz G, Dueñas C, Rodríguez F, Barrera L, de La Rosa G, Dennis R, et al. Epidemiology of sepsis in Colombian intensive care units. Biomedica. 2014;34(1):40-7.
35. Viallon A, Guyomarc'h S, Marjollet O, Berger C, Carricajo A, Robert F, et al. Can emergency physicians identify a high mortality subgroup of patients with sepsis: role of procalcitonin. European Journal of Emergency Medicine. 2008;15(1):26-33.
36. Lindenauer PK, Lagu T, Shieh M-S, Pekow PS, Rothberg MB. Association of diagnostic coding with trends in hospitalizations and mortality of patients with pneumonia, 2003-2009. Jama. 2012;307(13):1405-13.
37. Gómez Gerique JA, Ortiz Espejo M, Torrealba Rodríguez MI, Gordillo Álvarez J, Castellanos-Ortega Á, Suberviola B, et al. Evaluación de la capacidad diagnóstica y pronóstica de procalcitonina, proteína C reactiva, interleucina-6 y proteína ligadora del lipopolisacárido en pacientes con sospecha de sepsis. Rev lab clín. 2010:12-9.
38. Casanova MR, Peña JG, Rodríguez V, Ortega M, Celorrio LA. Sepsis grave y shock séptico. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2007;54:484-98.
39. Julián-Jiménez A. Biomarcadores de infección en urgencias:¿ cuáles pueden sernos útiles. Emergencias. 2012;24(5).

40. Londoño Agudelo JM, Niño Pulido CD, Hoyos Vanegas NA, Jaimes Barragán FA. Uso de biomarcadores en el diagnóstico temprano y el tratamiento de la sepsis. Iatreia. 2013;26(4).

41. Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. Journal of antimicrobial chemotherapy. 2011;66(suppl_2):ii33-ii40.

42. Meisner M. Procalcitonina: diagnóstico bioquímico y clínico. London: UNI-MED-Verlag; 2011.

43. Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. Critical care clinics. 2011;27(2):253-63.

44. Christ-Crain M, MuLLER B. Procalcitonin in bacterial infections-hype, hope, more or less? Swiss medical weekly. 2005;135(31-32):451-60.

45. Briceño I. Sepsis: Definiciones y aspectos fisiopatológicos. Medicrit. 2005;2(8):164-78.

46. Melamed A, Sorvillo FJ. The burden of sepsis-associated mortality in the United States from 1999 to 2005: an analysis of multiple-cause-of-death data. Critical care. 2009;13(1):R28.

47. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. New England Journal of Medicine. 2003;348(16):1546-54.

48. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. Critical care medicine. 2006;34(1):15-21.

49. Zapata Ospina JP. Sepsis: la otra cara de la respuesta inmune. Iatreia. 2011;24(2):179-90.

50. Pastrana Román I, Corrales Varela AI, Quintero Pérez W, Rodríguez Rodríguez M, Álvarez Reinoso S. Estrategia de capacitación en atención primaria y emergencias hospitalarias. Indicadores de calidad en sepsis. Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río. 2012;16:120-38.

51. Fariñas Vilela AH, Dáger Haber A. Sepsis y trastornos relacionados. Medisan. 2012;16(6):932-48.

52. Pérez Benítez MdR. Actualización de la sepsis en adultos. Código sepsis: Universidad internacional de Andalucía; 2015.

53. Nistal Mena J, García Gómez A, Miranda Gómez O, Gutiérrez Gutiérrez L, Planes Nelson N, García García ME. Sepsis nosocomial en unidad de cuidados intensivos polivalente. Revista Cubana de Medicina Militar. 2013;42(2):191-200.

54. Uchil S, Ravi V, Thimmaiah K, Medha R, Punith K. Significance of serum procalcitonin in sepsis. Indian Journal of Critical Care Medicine. 2011;15(1):1.
55. Munro N. Fever in acute and critical care A diagnostic approach. AACN advanced critical care. 2014;25(3):237-48.
56. Niven DJ, Léger C, Stelfox HT, Laupland KB. Fever in the critically ill: a review of epidemiology, immunology, and management. Journal of intensive care medicine. 2012;27(5):290-7.
57. Hoeboer SH, Alberts E, van den Hul I, Tacx AN, Debets-Ossenkopp YJ, Groeneveld AJ. Old and new biomarkers for predicting high and low risk microbial infection in critically ill patients with new onset fever: a case for procalcitonin. Journal of Infection. 2012;64(5):484-93.
58. Tromp M, Lansdorp B, Bleeker-Rovers C, Gunnewiek JK, Kullberg B, Pickkers P. Serial and panel analyses of biomarkers do not improve the prediction of bacteremia compared to one procalcitonin measurement. Journal of infection. 2012;65(4):292-301.
59. Robriquet L, Séjourné C, Kipnis E, D'herbomez M, Fourrier F. A composite score combining procalcitonin, C-reactive protein and temperature has a high positive predictive value for the diagnosis of intensive care-acquired infections. BMC infectious diseases. 2013;13(1):159.
60. Hoeboer S, Groeneveld J. Changes in circulating procalcitonin versus C-reactive protein in predicting evolution of infectious disease in febrile, critically ill patients. Critical Care. 2013;17(2):P30.
61. Chalupka AN, Talmor D. The economics of sepsis. Critical care clinics. 2012;28(1):57-76.
62. Tsertsvadze A, Royle P, McCarthy N. Community-onset sepsis and its public health burden: protocol of a systematic review. Systematic reviews. 2015;4(1):119.
63. Moreno RP, Metnitz B, Adler L, Hoechtl A, Bauer P, Metnitz PG, et al. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. Intensive care medicine. 2008;34(3):496-504.
64. Bayarri VM, Laparra EC, Beneyto LP, Calandín CT. Valor de la procalcitonina como marcador biológico en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis y fallo multiorgánico en pacientes críticos. Therapeía: estudios y propuestas en ciencias de la salud. 2011(3):39-54.
65. Jiménez ZAT, Orellana CAP, Faytong MGS, Quinde MR. Evaluación de la procalcitonina y la proteína C reactiva como herramienta pronóstica temprana de

severidad de sepsis en pacientes críticos en el hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo. Medicina. 2014;18(4):245-8.

**ANEXO 1. Formato para recolección de datos.**

| RECOLECCIÓN DE DATOS | | | |
|---|---|---|---|
| **N° HISTORIA CLINICA** | | | |
| **FECHA DE INGRESO A UCI:** | | | |
| **EDAD:** | | **SEXO:** | |
| **DIAGNOSTICO INGRESO:** | | | |
| **ANTECEDENTES:** | | | |
| **FECHA EGRESO DE UCI:** | | | |
| **FECHA EGRESO DE CLINICA/FALLECIMIENTO:** | | | |
| **VIVE:** | **SI** | **NO** | |

| VARIABLES FISIOLOGICAS | VALOR |
|---|---|
| TEMPERATURA | |
| PRESION ARTERIAL MEDIA | |
| FRECUENCIA CARDIACA | |
| FRECUENCIA RESPIRATORIA | |
| CREATININA SERICO | |
| LEUCOCITOS | |
| GLASGOW | |
| PROCALCITONINA | |

**Anexo 2.** Carta de Presentación.

Cartagena de Indias, 18 de enero de 2018

**MAESTRÍA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA**

Universidad de San Buenaventura, Seccional Cartagena

Cordial saludo.

En calidad de director certifico que el informe final titulado: "**Procalcitonina como indicador pronóstico de evolución en pacientes adultos con diagnóstico de sepsis**", desarrollado por el estudiante de la Maestría en Bioquímica Clínica, **Emiro José Mulett Flórez**, cumple con los requisitos para ser presentado al proceso de evaluación respectivo.

Sin más

**Raimundo Castro Orozco**
cc. 73.572.718 de Cartagena

**Anexo 3.** Carta de autorización.

Clínica La Esperanza

Evaluamos IPS Ltda.
NIT: 900005955-6

Monteria, 1 de Julio de 2016

Señores:
COMITÉ DE INVESTIGACIONES Y ETICA
UNIVERSIDAD DE SAN BUENAVENTURA CARTAGENA

REF: AUTORIZACION DE INVESTIGACION

Cordial saludo

Por medio de la presente certifico que el proyecto de investigación que lleva como nombre **PROCALCITONINA COMO INDICADOR PRONOSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS CON SEPSIS ATENDIDOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVO** y realizado por el investigador Emiro José Mulett Flórez, Director Técnico y Químico Farmacéutico de nuestra institución, fue evaluado y aprobado por el comité de ética y Dirección Médica, considerando la pertinencia e importancia de este con fines académicos.

Maria Victoria Fuentes Santos
DIRECTORA MÉDICA