



**Universidad Católica
de Santiago de Guayaquil**
Facultad de Ciencias Médicas
Carrera Medicina

TEMA:

**Valor Pronóstico de Biomarcadores en Sepsis. Hospital Luis
Vernaza Enero a Diciembre 2015**

EL AUTOR (A)

Hanze Villavicencio, Karen Lissette

**Trabajo de Titulación previo a la Obtención del Título de:
Médico en Medicina y Cirugía**

TUTOR:

Vásquez Cedeño, Diego Antonio

**Guayaquil, Ecuador
2016**



**Universidad Católica
de Santiago de Guayaquil
Facultad de Ciencias Médicas
Carrera Medicina**

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo fue realizado en su totalidad por **Karen Lissette Hanze Villavicencio**, como requerimiento parcial para la obtención del Título de Médico en Medicina y Cirugía.

TUTOR (A)

OPONENTE

**Dr. Diego Antonio Vásquez
Cedeño**

**DECANO(A)/
DIRECTOR(A) DE CARRERA**

**COORDINADOR(A) DE ÁREA
/DOCENTE DE LA CARRERA**

Dr. Juan Luis Aguirre Martínez

**Dr. Diego Antonio Vásquez
Cedeño**

Guayaquil, a los 22 del mes de Abril del año 2016



**Universidad Católica
de Santiago de Guayaquil
Facultad de Ciencias Médicas
Carrera Medicina**

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Karen Lisette Hanze Villavicencio**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación **Valor Pronóstico de Biomarcadores en Sepsis. Hospital Luis Vernaza Enero a Diciembre 2015** previo a la obtención del Título de **Médico en Medicina y Cirugía**, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan al pie de las páginas correspondientes, cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 22 del mes de Abril del año 2016

EL AUTOR (A)

Karen Lisette Hanze Villavicencio



**Universidad Católica
de Santiago de Guayaquil
Facultad de Ciencias Médicas
Carrera Medicina**

AUTORIZACIÓN

Yo, **Karen Lisette Hanze Villavicencio**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación: **Valor Pronóstico de Biomarcadores en Sepsis. Hospital Luis Vernaza Enero a Diciembre 2015**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 22 del mes de Abril del año 2016

EL (LA) AUTOR(A):

Karen Lisette Hanze Villavicencio

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de investigación y mi futuro título de Médico a mis padres, hermanos, abuelos y a Dios, quienes me ofrecieron su ayuda incondicional para lograr alcanzar todas mis aspiraciones y cuidaron de mí durante el camino.

Karen Lissette Hanze Villavicencio

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

Dr. Diego Antonio Vásquez Cedeño
PROFESOR GUÍA Ó TUTOR

Dr. Juan Luis Aguirre Martínez
DECANO O DIRECTOR DE CARRERA

Dr. Diego Antonio Vásquez Cedeño
COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

OPONENTE



**Universidad Católica
de Santiago de Guayaquil
Facultad de Ciencias Médicas
Carrera Medicina**

CALIFICACIÓN

Dr. Diego Antonio Vásquez Cedeño
PROFESOR GUÍA Ó TUTOR

Dr. Juan Luis Aguirre Martínez
DECANO O DIRECTOR DE CARRERA

Dr. Diego Antonio Vásquez Cedeño
COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

OPONENTE

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	9
MARCO TEÓRICO	11
1. ANTECEDENTES	11
Objetivos.....	12
Hipótesis.....	13
2. SEPSIS, SEPSIS SEVERA Y SHOCK SEPTICO	13
2.1. Definiciones.....	13
3. DEFINICIÓN DE BIOMARCADOR	15
3.1. Proteína C Reactiva.....	16
3.2. Procalcitonina.....	17
MATERIALES Y MÉTODOS	19
RESULTADOS	21
GRÁFICOS Y TABLAS	25
DISCUSIÓN	30
Limitaciones.....	31
Recomendaciones.....	32
CONCLUSIONES	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICOS Y TABLAS	25
Figura 1. Diagrama de flujo para la inclusión de los pacientes y evolución clínica.....	25
Figura 2. Boxplot de comparación de procalcitonina y proteína C reactiva entre fallecidos y altas médicas.	26
Figura 3. Curva ROC para análisis de sensibilidad y especificidad del APACHE II y SOFA score como predictores de mortalidad.....	27

ÍNDICE DE TABLAS

GRÁFICOS Y TABLAS	25
Tabla 1. Características basales de los pacientes y resultados	28
Tabla 2. Relación entre Biomarcadores y Mortalidad	29
Tabla 3. Relación entre Biomarcadores y Estancia Hospitalaria	29

RESUMEN

Contexto: La sepsis es una condición compleja que tiene un periodo prodrómico corto así como una alta mortalidad a corto plazo. Se necesitan marcadores lo suficientemente específicos y sensible que ayuden a predecir mortalidad para esta entidad. **Objetivo:** Establecer el rol de los biomarcadores en la evolución de la sepsis en el Hospital Luis Vernaza desde 01 enero hasta 31 diciembre 2015. **Materiales Y Métodos:** Estudio observacional retrospectivo de 165 pacientes con diagnóstico de sepsis a los que se les midió procalcitonina, proteína c reactiva y conteo de leucocitos en las primeras 24 horas. **Resultados:** Tanto los niveles de procalcitonina ($p=0,316$) como los de proteína c ($p=0,099$) no mostraron diferencias significativas entre los no sobrevivientes y sobrevivientes. **Conclusiones:** Los biomarcadores no mostraron valor pronóstico de mortalidad por sepsis por lo que se sugiere futuras investigaciones.

PALABRAS CLAVE: Sepsis · Procalcitonina · Proteína C Reactiva · Mortalidad.

ABSTRACT

Background: Sepsis is a difficult condition to diagnosis which has a short prodromic phase as a high mortality rate at short term. Accurate biomarkers are needed to predict severity of the infection. **Objective:** To show the prognostic value of procalcitonin and C reactive protein for sepsis at Luis Vernaza Hospital from 01 January to 31 December 2015. **Material and Methods:** An observational retrospective study of 165 patients with sepsis was carried out. During the first 24 hours of admission procalcitonin, c reactive protein and white blood cell count was determined. **Results:** Procalcitonin ($p=0,316$) neither c reactive protein ($p=0,099$) show differences between non-survivors and survivors **Conclusions:** Procalcitonin and C reactive protein are not predictors of short-term mortality thus further investigations on novel biomarkers are suggested.

KEY WORDS: Sepsis· Procalcitonin· C Reactive Protein· Mortality.

INTRODUCCIÓN

La sepsis es una desregulación bioquímica y fisiológica a las infecciones que son responsables por la alta mortalidad en los pacientes críticos, lo cual aumenta los gastos hospitalarios anuales ^(1,2).

Se estima que en Estados Unidos la incidencia de sepsis es 300 casos por cada 100 000 habitantes. La mortalidad por sepsis llega a ser del 30% y en sepsis severa del 50%. Aproximadamente la mitad se desarrolla fuera la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), llegando a morir un cuarto de los casos, mientras que los que desarrollan shock séptico dentro de la terapia intensiva tienen una tasa de mortalidad del 80%.^(2,3) A nivel de Latinoamérica, los estudios epidemiológicos aportados a la literatura son muy escasos. En Ecuador, la base de datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) del 2013 elaborado por el Ministerio de Salud Pública (MSP), establece que de un total 63.104 defunciones, la mortalidad por septicemia fue en un total de 398 (tasa de mortalidad de 0,63%) ⁽⁴⁾. Sin embargo, no existen datos que nos indiquen el porcentaje de mortalidad global por sepsis, porcentaje de aquellos casos que evolucionan a sepsis severa o los que fallecen antes de ingresar a la terapia intensiva por shock séptico.

De acuerdo al estudio de Hegazy MA et al. (2014) la búsqueda de marcadores que disminuyan la morbimortalidad por infecciones es necesario, ya que la clínica de sepsis y de SRIS no infeccioso es muy similar. ⁽⁵⁾ Entre estos marcadores, la proteína c reactiva muestra capacidad para diagnosticar el estado de septicemia y su evolución a sepsis severa, mientras que las

variaciones de procalcitonina predicen la evolución a shock séptico y disfunción multiorgánica. ^(5,6)

Muertes por sepsis ocurren diariamente en el Ecuador, sin saber el origen, su adecuado manejo o cómo disminuir las secuelas. Conocer la mortalidad hospitalaria global de sepsis y saber utilizar correctamente los recursos de laboratorio, sería de suma vitalidad para disminuir los gastos hospitalarios y dirigirlos hacia una mejor manera para el diagnóstico de sepsis. Por lo mencionado, el presente trabajo tiene como objetivo principal establecer el rol de los biomarcadores en el pronóstico de sepsis, esto evidenciará la sensibilidad y especificidad de los marcadores y de esta forma implementar el uso de estos en la práctica clínica.

MARCO TEÓRICO

1. ANTECEDENTES

La epidemiología de la sepsis en pacientes adultos ha sido subestimada, pues a nivel mundial ha sido de mayor importancia la reducción de sepsis materna y neonatal; las estadísticas internacionales y nacionales sobre morbilidad y mortalidad en sepsis muestran que los datos son escasos.

Como otras enfermedades infecciosas, la sepsis es un diagnóstico que incluye a los grupos con mayor vulnerabilidad (neonatos, infantes, adultos mayores y con comorbilidades), esto se traduce en un aumento de la mortalidad global, inclusive en los hospitales: 10% de los niños y entre un 50-80% de los adultos mayores, dependiendo de la velocidad con la que evolucionen de sepsis severa a shock séptico.^(7, 10) Se estima que más de 1 en 1000 personas desarrollan sepsis cada año, calculando que globalmente existen 15000 – 19000 muertes por sepsis.^(8,9)

Al tratar de frenar la evolución a shock séptico se podría disminuir la mortalidad por sepsis, identificando aquellos factores de riesgo modificables, sin embargo, la sepsis es una condición compleja, difícil de predecir. Es una de los principales síndromes en pacientes críticos, tiene un periodo prodrómico corto así como una alta mortalidad a corto plazo; sin tomar en cuenta las enfermedades crónicas asociadas como la diabetes e hipertensión, que aumentarían la susceptibilidad a su desarrollo y mal pronóstico de la misma.⁽⁹⁾

Simultáneamente, al reducir la mortalidad, se trata de disminuir la discapacidad y deterioro neurocognitivo que se producen como secuelas de una sepsis severa o shock séptico en los pacientes que superan el cuadro. Dentro de las primeras horas hacia la evolución a sepsis severa, el organismo trata de conservar la homeostasis para no desarrollar shock séptico, ese estado de hipoperfusión mantenido a los órganos diana tiene como consecuencia el aumento de la incidencia en discapacidad funcional y cognitiva entre aquellos que sobreviven al cuadro. ^(7,10) Se demostró en el estudio prospectivo de Iwashyna et al (2010), que si se compara el estado cognitivo y funcional de los pacientes después y justo antes del cuadro de sepsis severa, aumenta la prevalencia en un 16.7% del deterioro cognitivo a largo plazo (95% CI, 13.8%-19.7%) ($P<.001$). ⁽¹¹⁾ Por lo tanto, la sepsis es a menudo un evento centinela en la salud de los adultos mayores, que se traducirá en descensos progresivos de su nivel neurocognitivo, que tendrá repercusiones a largo plazo, independientemente de las repercusiones hacia los familiares y las instituciones que se encargan del cuidado de ellos, además de las implicaciones socioeconómicas que representa.

Objetivos

Objetivo General

Establecer el rol de los biomarcadores en el pronóstico de la sepsis en el Hospital Luis Vernaza desde enero a diciembre 2015.

Objetivos Específicos

- Correlacionar los títulos de Proteína C reactiva y procalcitonina con la evolución clínica de los pacientes sépticos en la unidad de medicina crítica del Hospital Luis Vernaza.
- Correlacionar los títulos de Proteína C reactiva y procalcitonina con la mortalidad por sepsis, sepsis severa y shock séptico en el Hospital Luis Vernaza desde enero a diciembre 2015.
- Correlacionar los títulos de proteína c reactiva y procalcitonina con la estancia hospitalaria en el Hospital Luis Vernaza desde enero a diciembre 2015.

Hipótesis

El aumento de los niveles de procalcitonina está relacionado con la mortalidad por sepsis en el Hospital Luis Vernaza.

2. SEPSIS, SEPSIS SEVERA Y SHOCK SEPTICO

2.1. Definiciones

En 1992, se propuso definir al Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) como un proceso inflamatorio sistémico lesivo ocasionado por la activación del sistema inmune innato que se encuentra en constante progresión que, de no limitarse, puede evolucionar en falla multiorgánica o hipoperfusión tisular, conocido como sepsis severa, y culminar en hipotensión sostenida requiriendo uso de vasopresores a pesar de la restitución adecuada de fluidos, conocido como shock séptico ^(1, 12,13). Sin embargo, no todos los casos de SIRS eran desencadenados por un agente infeccioso, sino por entidades que

causaban inflamación sistémica como pancreatitis, quemaduras, trauma, entre otras, por lo que no se tenía claro cómo diferenciar estos dos tipos de pacientes. ^(12,13)

Debido a las limitaciones de las definiciones de SRIS, en el 2001 se estableció por consenso de the Society of Critical Care Medicine/European Society of Intensive Care Medicine/ American College of Chest Physicians/American Thoracic Society/Surgical Infection Society los criterios modificados para sepsis, en los que se considera sepsis como 2 de los 4 criterios clínicos de SIRS, datos de laboratorio, marcadores de inflamación como la proteína c reactiva y procalcitonina, parámetros de perfusión tisular y parámetros de disfunción orgánica además del diagnóstico de infección (o sospecha de la misma). ^(1, 12,14)

Sepsis

Se define como la presencia de signos de respuesta de inflamación sistémica (SIRS) frente a una infección o sospecha de la misma. La presencia de 2 de los 4 criterios del define el cuadro: Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardiaca mayor a 90/minuto, hiperventilación evidenciada por una frecuencia respiratoria mayor a 20/minuto o $\text{PaCO}_2 <32\text{mmHg}$ y leucocitos mayores a 12.000 cel/ μl o menores a 4.000/ μl . ^(1, 12,14)

Sepsis Severa (Sepsis con Fallo Multiorgánica)

La definición de sepsis severa se mantuvo igual desde el consenso de 1992, refiriéndose a la sepsis complicada con falla multiorgánica. La disfunción

orgánica puede evaluarse según el puntaje de severidad the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).^(1, 12,14)

Shock Séptico

Shock Séptico en adultos se caracteriza por un estado de disfunción circulatoria persistente en la que se es incapaz de mantener una presión sistólica > 90mmHg, presión media < 60 mmHg o una reducción en 40mmHg de la presión sistólica de base en el contexto de sepsis, a pesar de la correcta reposición de fluidos intravenosos.^(1, 12,14)

3. DEFINICIÓN DE BIOMARCADOR

Un biomarcador se define como una característica que puede ser medida objetivamente que refleja un proceso fisiológico, patológico o respuesta a una intervención terapéutica, cuya fiabilidad deriva en que es una medida específica y reproducible de aquel proceso, y cuya utilidad deriva en la capacidad que tiene aquella característica para modificar una decisión clínica y así mejorar la atención del paciente. A pesar de su amplio uso, lo importante no es solo determinar qué marcadores deben utilizarse, sino cómo hacerlo, y qué significado tienen en el contexto de la enfermedad.^(15,16)

En general, a los biomarcadores se los puede categorizar según el rol que cumplen en la clínica de la patología.⁽¹⁶⁾ Primero, un marcador biológico puede demostrar tener gran poder diagnóstico, que le permite al clínico identificar oportunamente una enfermedad en particular e iniciar inmediatamente el tratamiento correspondiente. El valor que se le atribuye a este marcador viene

sujeto a la precisión con el que este permite el diagnóstico, en un periodo corto de tiempo o al menos a un bajo costo. En segundo lugar, este puede demostrar la respuesta a un esquema terapéutico, mostrándole al clínico aumentos en los niveles del marcador si hay fracaso en el tratamiento o la disminución de los niveles en caso contrario. Independientemente del papel diagnóstico y su importancia para el monitoreo terapéutico, un marcador puede proporcionar valor pronóstico, estratificando oportunamente aquellos pacientes con riesgos de tener malos resultados. ⁽¹⁶⁾

Específicamente en el cuadro de Septicemia, se han demostrado varios marcadores que prometen cumplir los tres roles antes mencionados, de los cuales, dos han demostrado tener más éxito en cumplir por lo menos dos, estos son la proteína C reactiva y la procalcitonina. ⁽¹⁷⁾

3.1. Proteína C Reactiva

La proteína C reactiva (PCR) fue la primera proteína de fase aguda que se describió y su nombre deriva de su capacidad para precipitar polisacáridos, la fracción C, del *Streptococcus pneumoniae*. ⁽¹⁸⁾ La PCR forma parte de la inmunidad innata y su síntesis es inducida como respuesta al daño tisular, infecciones, procesos inflamatorios y neoplasias. Es producida principalmente por los hepatocitos y su expresión está regulada por citocinas, como la interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral-alfa. ^(18,19)

En individuos sanos, la concentración media de PCR es de 0.8 mg/L y se encuentra <10 mg/L en 99% de personas sanas, mientras que durante un estímulo de fase aguda, estos niveles pueden incrementar hasta más de 10,000 veces su valor normal, con la síntesis de novo en hígado. En estas condiciones, las concentraciones séricas comienzan a elevarse a las 4-6 horas, duplicando sus concentraciones cada 8 horas, alcanzando sus niveles máximos aproximadamente a las 36 - 50 horas después del estímulo inicial. Una vez que se retira el estímulo, las concentraciones de PRC caen rápidamente, ya que su vida media en plasma es relativamente corta de 19 horas. ^(18,19)

La proteína c reactiva muestra pobre especificidad por lo que no debe ser utilizada como único método diagnóstico. En varios estudios se ha determinado que las mediciones individuales pueden hacer sospechar de infección si los niveles de PCR se mantienen elevados después de 2 -3 días, sin presencia de un estímulo que podría desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica, por ejemplo cirugía. ^(18,19)

3.2. Procalcitonina

La procalcitonina (PCT) se produce en las células C de la glándula tiroides. Es la precursora de la calcitonina, y en situaciones normales en el humano, los niveles sistémicos son indetectables o menores a 0.1 ng/mL, pero en estados de inflamación sistémica prácticamente cualquier célula puede producir esta pre-hormona. Es estimulada por citocinas inflamatorias como la interleucina 6 y productos de patógenos. En casos con infecciones graves, los niveles de procalcitonina pueden incrementarse por arriba de 100 ng/mL. ⁽⁷⁾

Habitualmente los niveles de procalcitonina no son detectables o son menores de 0.1 ng/mL en ausencia de infección grave y los niveles suelen ser mayores, usualmente de 6 a 53 ng/mL con infecciones graves. Aquéllos con infecciones localizadas o con mínimas manifestaciones sistémicas tienen niveles en sangre entre 0.3 y 1.5 ng/mL. (7) Recientes estudios han demostrado que la PCT tiene una sensibilidad de 55% a 97% y especificidad de 55% a 93% para diagnosticar sepsis, además de proporcionar pronóstico al tener títulos >7ng/mL en el día 1 de su estancia en UCI. (20, 21,22)

Habiendo revisado la información que se tiene sobre el tema de sepsis, se aspira con este trabajo identificar marcadores de laboratorio que ayuden a dilucidar rápidamente el pronóstico y disminuir la morbimortalidad por sepsis.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio tiene un diseño retrospectivo observacional, descriptivo y de corte transversal. Fue realizado en el Hospital Luis Vernaza desde enero a diciembre 2015.

Se obtuvo la aprobación del Departamento de Investigación, del Comité Científico y de Bioética del Hospital.

Se seleccionó como población de estudio a los pacientes adultos con diagnóstico de sepsis, sepsis severa y/o shock séptico al momento del ingreso o durante su estancia hospitalaria con un periodo de hospitalización superior a 24 horas de acuerdo a la definición de ACCP/SCCM 2001.

Se prescindieron para este estudio de los pacientes menores de 18 años, mujeres con sospecha o confirmación de embarazo, diagnóstico de pancreatitis aguda, quemaduras y pacientes con los datos de inclusión incompletos. Los datos fueron adquiridos mediante la revisión de Historias Clínicas de los pacientes.

Las siguientes variables fueron recolectadas: edad, género, comorbilidad, foco de infección, mortalidad intrahospitalaria, estancia hospitalaria, diagnóstico de ingreso, diagnóstico de egreso, germen aislado por cultivo microbiológico, títulos de proteína C reactiva, títulos de procalcitonina, conteo completo de glóbulos blancos, puntaje APACHE II y puntaje SOFA.

En cuanto a los títulos de procalcitonina y proteína c reactiva, se aseguró que fueran muestras tomadas las primeras 24 horas del diagnóstico de sepsis para considerar la inclusión del paciente. Se extrajo 5 ml de sangre venosa, se la

mantuvo a temperatura ambiente por 10-15 min hasta la formación del coágulo y luego se la centrifugó por 10 minutos a 3500 rpm; los niveles de la procalcitonina fueron medidos del suero restante mediante electroquimioluminiscencia (ECLIA) por el analizador inmunológico Cobas e 601 Roche Elecsys BRAHMS PCT, mientras que la proteína c reactiva mediante espectrofotometría por el analizador bioquímico Cobas c 501 Roche.

La mortalidad en la UCI fue registrada y los días de hospitalización se documentaron desde la fecha de ingreso al hospital hasta la fecha de egreso en caso de alta médica o muerte. Si faltaban datos de laboratorio para el cálculo del puntaje SOFA y/o APACHE, aquel paciente quedaba excluido.

Los datos recolectados fueron ingresados en una hoja de cálculo de Microsoft Excel donde se procedió a su tabulación, para luego ser analizados por el programa SPSS Statistics con sus respectivos gráficos. Se aplicaron los test de significación estadística, como la prueba de chi cuadrado para las variables cualitativas; se utilizó como nivel de confiabilidad el 95%.

RESULTADOS

Para la realización del presente trabajo se incluyeron inicialmente 165 pacientes que cumplían los criterios de SIRS de acuerdo a la definición de ACCP/SCCM 2001, se excluyeron 65 pacientes que presentaban algún criterio de exclusión, por lo que un total de 100 pacientes fueron la población final del estudio. En la figura 1 se expresa con mayor detalle la organización secuencial del estudio. Los pacientes fueron manejados por los servicios de Medicina interna y Cirugía General, algunos casos fueron analizados de manera conjunta. Se procedió a estudiar el foco infeccioso de acuerdo al sistema afecto: piel y parte blandas, pulmonar, cardíaco, abdominal, nefro-urológico y neurológico. La edad promedio fue $64,18 \pm 18,15$ de los cuales 59% fueron femeninos y 49% masculinos. La principal comorbilidad que presentaron los pacientes fue hipertensión arterial (41%) seguido de diabetes mellitus (31%).

Al momento del ingreso por emergencia, se estableció diagnóstico de sepsis en 80 pacientes, sepsis severa en 13 y shock séptico en 7. Durante su estancia hospitalaria la evolución clínica mostró que en el grupo de sepsis, 6 pacientes evolucionaron a sepsis severa, 34 a shock séptico y 37 a falla multiorgánica; del grupo de sepsis severa, 10 desarrollaron falla multiorgánica y 3 shock séptico, mientras que del grupo de shock séptico, 3 permanecieron en su actual condición y 4 evolucionaron a falla multiorgánica ($p < 0,001$). 45 paciente fueron tratados clínicamente, 38 necesitaron resolución quirúrgica mientras que en 17 el manejo fue en conjunto de las dos especialidades. Del total de pacientes fallecieron 84 y 16 fueron dados de alta médica.

El principal foco de infección fue el abdominal (52%) seguido del pulmonar (15%), nefro-urológico (13%) e infecciones de piel y partes blandas (10%). El 68% de los cultivos biológicos proporcionaron un resultado positivo, siendo el hemocultivo el de mayor prevalencia (34%); se aislaron principalmente gérmenes gram negativos (63%) de los cuales los del género *Escherichia* y *Klebsiella* fueron los más comunes con % y % respectivamente.

Los dos grupos presentaron características similares sin diferencias significativas, a excepción del género en el que la mayoría de la mortalidad recayó en el femenino (45% vs 14%; $p= 0,001$) con un promedio de edad de 66 años ($65,69 \pm 17,80$ vs $56,25 \pm 18,48$; $p < 0,05$). Las características basales y resultados de los pacientes se presentan en la tabla 1.

Los biomarcadores no presentaron diferencias significativas entre el grupo de fallecidos y de sobrevivientes. Con respecto a la procalcitonina, el grupo de sobrevivientes presenta mayor dispersión de datos ubicando la mediana cerca del primer cuartil lo que indica que los datos son positivamente asimétricos. Por otro lado, los datos de proteína c reactiva se encuentran más agrupados entre los dos grupos ubicando la mediana cerca del segundo cuartil presentado en la figura 2. Tanto los niveles de procalcitonina [26,00 (18,88-33,13) vs 37,26 (16,37-58,14); $p=0,316$] como los de proteína c reactiva [177,57 (152,70-202,44) vs 241,92 (192,31-291,53); $p=0,099$] no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos. Los niveles de leucocitos totales fueron los menos significativos ($p=0,745$). Resultados similares presentan los puntajes de

severidad y falla orgánico secuencial, APACHE II y SOFA score respectivamente.

Asimismo se estableció una relación entre los niveles de los biomarcadores procalcitonina, proteína c reactiva y leucocitos totales con la mortalidad. Se observó que el grupo de pacientes con valores de procalcitonina entre 10 - 50 ng/mL obtuvo la mayor cantidad de fallecidos (95,8% vs 4,2%) seguido de los pacientes con valores de < 2 ng/mL en los un 92 % vs 8,3% fallecieron ($p=0,078$). Por otro lado, los pacientes con valores de proteína c reactiva <100 mg/L un 95,8% fallecieron mientras que un 4,2% fueron dados de alta médica ($p=0,138$) y entre los pacientes con leucocitos <10.000 cel/mm³ fallecieron 85% comparado con los sobrevivientes 15% ($p= 0,991$). Los valores se detallan en la Tabla 3.

La relación presentada entre los Biomarcadores y la Estancia Hospitalaria evidenció que niveles de procalcitonina entre 2-10 ng/mL presentó estancias hospitalarias hasta de 30 días (58%), mientras que los niveles entre 10-50 ng/mL tenían la estancia más corta con el 25% de pacientes menos de 10 días. Los pacientes con niveles de proteína c reactiva < 100 mg/L presentaron así mismo una estancia hospitalaria entre 10-30 días (46%) y aquellos con niveles entre 100-200 mg/L permanecieron menos de 10 días en el ámbito hospitalario (30%). Finalmente los pacientes con leucocitos > 20.000 cel/mm³ tuvieron la estancia entre 10-30 días (46%) mientras que el grupo con leucocitos <10000 cel/mm³ presentaba estancia más corta (40%). No se encontró relación

estadísticamente significativa entre la mortalidad y estancia hospitalaria y los niveles de los biomarcadores ($p= 1,00$).

A pesar que no evidenciaron diferencias significativas entre los grupos, el APACHE II y el SOFA score mostraron un AUC $> 0,5$ [0,6 vs 0,7 (IC 0,5-0,8 vs 0,6-0,8); $p=0,06$ vs $p=0,01$] respectivamente, por lo que se plantea que estos puntajes de severidad tienen una buena capacidad para predecir mortalidad por sepsis, con el punto de corte 10,50 y 5,50, respectivamente como se aprecia en la figura 4.

GRÁFICOS Y TABLAS

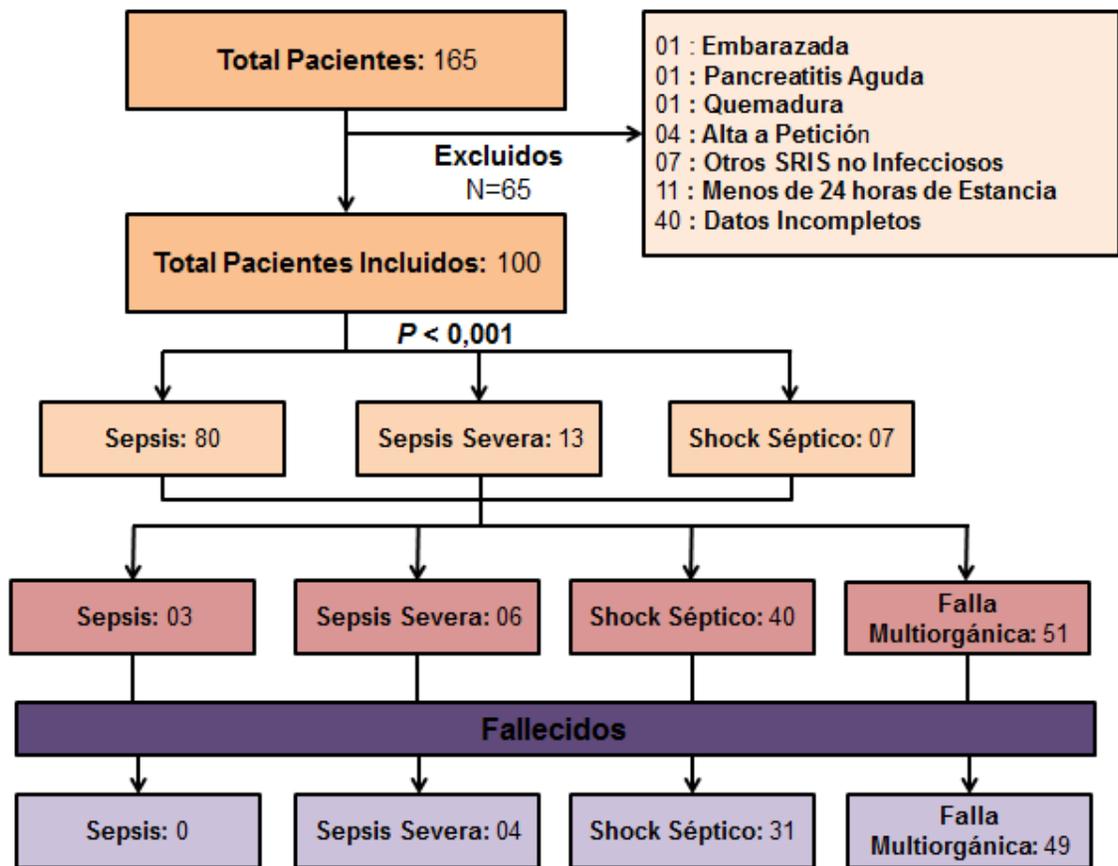


Figura 1. Diagrama de flujo para la inclusión de los pacientes y evolución clínica.

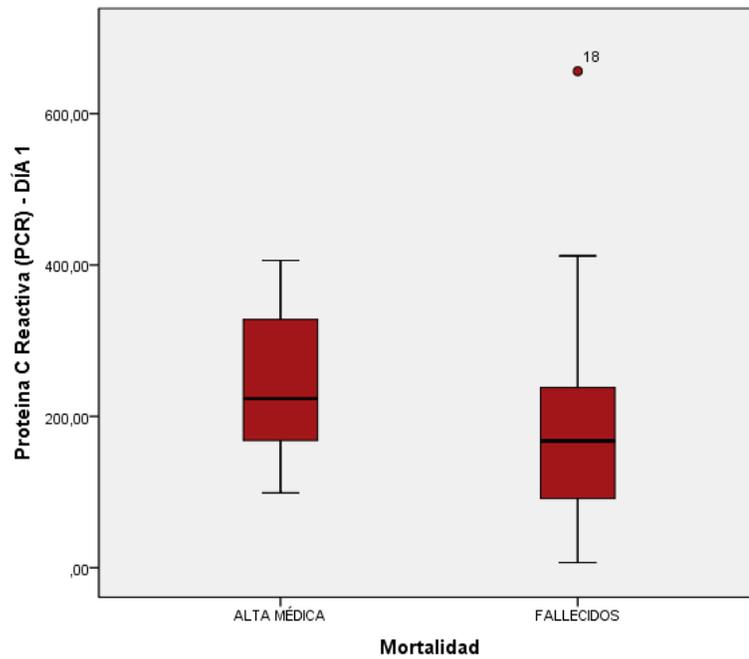
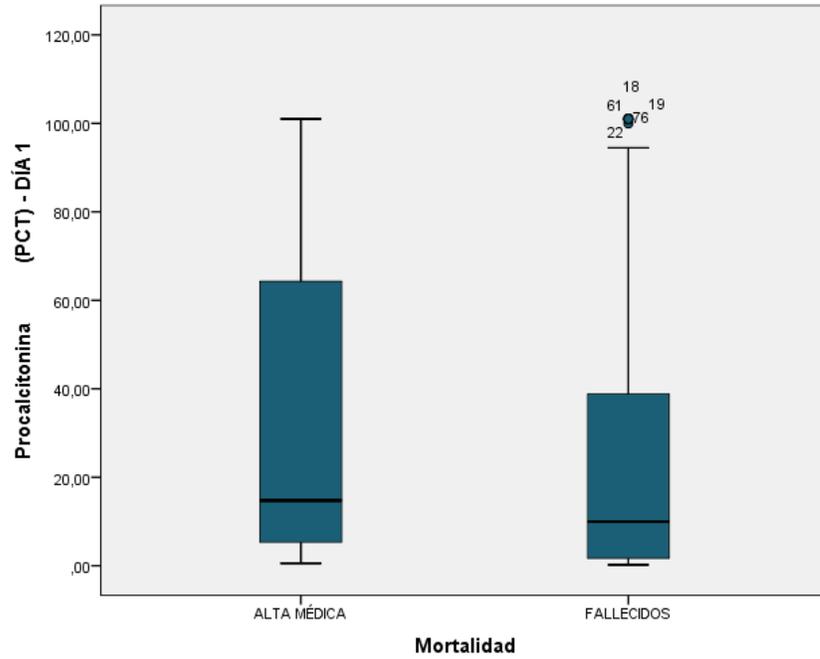
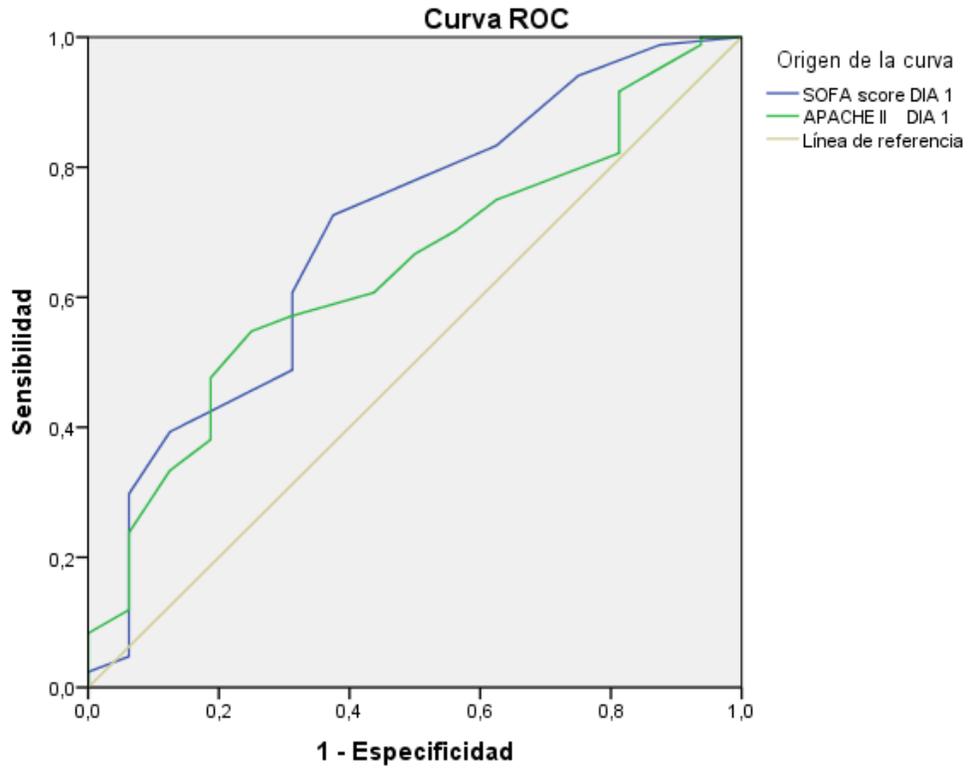


Figura 2. Boxplot de comparación de procalcitonina y proteína C reactiva entre fallecidos y altas médicas.



Parámetros	APACHE II	SOFA
Sensibilidad	91,7%	94%
Especificidad	81,3%	75%
AUC	0,644	0,699
Valor-p	0,069	0,012

Figura 3. Curva ROC para análisis de sensibilidad y especificidad del APACHE II y SOFA score como predictores de mortalidad.

Tabla 1. Características basales de los pacientes y resultados

Características	Total pacientes n=100	Fallecidos n= 84	Altas Médicas n= 16	valor-p
Edad	64,18 (±18,15)	65,69 (±17,80)	56,25 (±18,48)	0,028
Género				0,014
Femenino (%)	59	45	14	-
Masculino (%)	41	39	2	-
Comorbilidades				-
Hipertensión Arterial	41	34	7	0,807
Diabetes Mellitus	31	29	2	0,081
Cirugía Previa	7	5	2	0,347
Foco Infeccioso				0,166
Pulmonar	15	14	1	-
Abdominal	52	45	7	-
Nefro-urológico	13	8	5	-
Piel y Partes Blandas	10	8	2	-
Otros	10	9	1	-
Tipo de Manejo				0,609
Clínico	45	36	9	-
Quirúrgico	38	33	5	-
Clínico y Quirúrgico	17	15	2	-
Resultado de Cultivo				0,513
Cultivo Positivo	68	56	12	-
Cultivo Negativo	32	28	4	-
Estancia Hospitalaria	30,52 (±35,45)	28,85 (±33,34)	39,31 (±45,21)	0,288
Procalcitonina (Día 1)	27,8 (21,15-34,46)	26,00 (18,88-33,13)	37,26 (16,37-58,14)	0,316
Proteína C Reactiva (Día 1)	187,86 (165,62-210,11)	177,57 (152,70-202,44)	241,92 (192,31-291,53)	0,099
Leucocitos Totales (Día 1)	19096 (16784-21408)	18874,05 (16286,15-21461,95)	20261,88 (14188,09-26335,66)	0,745
SOFA score (Día 1)	9,61 (8,92-10,30)	9,96 (9,21-10,72)	7,75 (5,99-9,51)	0,182
APACHE II score (Día 1)	18,42 (17,16-19,68)	18,95 (17,54-20,37)	15,63 (12,83-18,42)	0,273

Valores expuestos como la media junto a ±DS (desviación estándar) o n (porcentaje) e IC (intervalo de confianza); APACHE: Acute physiology and chronic health evaluation; SOFA: Sequential organ function assessment.

Tabla 2. Relación entre Biomarcadores y Mortalidad

Biomarcador	Mortalidad		valor-p
	Fallecidos	Altas Médicas	
Procalcitonina			0,078
< 2 ng/mL	91,7	8,3	-
2-10 ng/mL	76,9	23,1	-
10-50 ng/mL	95,8	4,2	-
>50 ng/mL	73,1	26,9	-
Proteína C Reactiva			0,138
< 100 mg/L	95,8	4,2	-
100-200 mg/L	83,8	16,2	-
>200 mg/L	76,9	23,1	-
Leucocitos Totales			0,991
<10.000 cel/mm ³	85	15	-
10.000-20.000 cel/mm ³	83,7	16,3	-
>20.000 cel/mm ³	83,8	16,2	-

Valores expuestos como n (porcentaje).

Tabla 3. Relación entre Biomarcadores y Estancia Hospitalaria

Biomarcador	Estancia Hospitalaria				valor-p
	< 10 días	10-30 días	30-60 días	>60 días	
Procalcitonina					0,287
< 2 ng/mL	25	33,3	37,5	4,2	-
2-10 ng/mL	34,6	23,1	26,9	15,4	-
10-50 ng/mL	16,7	58,3	12,5	12,5	-
>50 ng/mL	26,9	42,3	19,2	11,5	-
Proteína C Reactiva					0,857
< 100 mg/L	20,8	45,8	16,7	16,7	-
100-200 mg/L	29,6	35,1	27	8,1	-
>200 mg/L	25,6	38,5	25,6	10,3	-
Leucocitos Totales					0,726
<10.000 cel/mm ³	40	30	20	10	-
10.000-20.000 cel/mm ³	23,3	37,2	25,6	14	-
>20.000 cel/mm ³	21,6	45,9	24,3	8,1	-
TOTAL	26	39	24	11	

Valores expuestos como n (porcentaje).

DISCUSIÓN

A pesar de un mejor conocimiento global de las complicaciones y secuelas ocasionadas por sepsis, aún no logramos disminuir la mortalidad a corto plazo de manera significativa. En el presente estudio la mortalidad por sepsis fue alta, de los cuales aproximadamente la mitad de todos los casos evolucionaron a falla multiorgánica. La mortalidad global que encontramos es consistente con lo que se ha reportado en otros estudios; de igual manera la relación directa, que encontramos, entre la mortalidad y la severidad del cuadro de sepsis. ^(3,4)

El aumento de los biomarcadores está en relación directa y proporcional a la severidad del cuadro séptico y la disfunción orgánica; consecuentemente, por lógica, se establece una relación también directa entre la mortalidad y los altos niveles de estos. ^(22,24) Sin embargo, al valorar los tres marcadores sanguíneos individualmente, por separado, para apreciar el valor pronóstico de cada uno de ellos en la mortalidad por sepsis, no encontramos diferencias significativas, tanto en los valores de procalcitonina, proteína C reactiva y de leucocitos totales entre fallecidos y las altas médicas. Nuestro estudio reveló que los marcadores por separado, no brindaban una certeza diagnóstica ni estaban relacionados con la mortalidad por sepsis ni con la estancia hospitalaria. Estos resultados, hasta cierto punto, discrepan de estudios previos en los que se ha demostrado la asociación entre niveles elevados de procalcitonina con la mortalidad a corto plazo y a los 28 días. Jain et al. (2014) determinó que existe una diferencia significativa de los valores de PCT entre los no sobrevivientes y sobrevivientes ⁽²²⁾.

Los puntajes de severidad, APACHE-II y SOFA score, mostraron tener buena capacidad para indicar evolución desfavorable del cuadro infeccioso como evidenciaron Ruiz-Álvarez et al. (2008), que estos sistemas de clasificación de severidad se relacionaron independientemente al diagnóstico de infección y los pacientes con puntajes altos de SOFA fallecieron a corto plazo ⁽²⁴⁾. En nuestro estudio únicamente el puntaje SOFA demostró tener la capacidad de predecir mortalidad con 94% de sensibilidad y 75% de especificidad ($p=0,01$).

Limitaciones

La mayor limitación del estudio es su carácter retrospectivo y por ende la necesidad de depender de datos que se habían obtenido previamente, tal vez de manera no tan exhaustiva y personalizada como nos hubiera ofrecido un estudio de carácter prospectivo, dirigido específicamente a establecer las relaciones de estos biomarcadores con la mortalidad y la estancia hospitalaria. Al momento de la recolección de datos, se dificultó interpretar los escenarios en los que se diagnosticaba y manejaban los cuadros de sepsis. Además, es muy importante recalcar la inexistencia de un protocolo para el uso de estos marcadores en emergencia y en la unidad de terapia intensiva, por lo que varios sujetos que podrían haber estado incluidos en el estudio quedaron excluidos por tener datos de laboratorio incompletos. En lo que respecta al cálculo de los puntajes de severidad, en la gran mayoría de los sujetos no constaban en la historia clínica, por lo que hubo la necesidad de calcularlos de acuerdo a los datos consignados en las mismas.

Recomendaciones

Aunque se emplean nuevas estrategias para una mejor estratificación de los pacientes en emergencia, esto no es suficiente y la mortalidad se mantiene en los mismos porcentajes. Se necesitan mejores auxiliares diagnósticos que apoyen el diagnóstico u ofrezcan un mejor panorama de la severidad del cuadro. Es primordial determinar las ventajas y desventajas de los biomarcadores antes de implementarlos en la práctica clínica rutinaria. Se recomiendan futuras investigaciones para validar estos resultados.

CONCLUSIONES

A pesar de que estos biomarcadores no mostraron relación con la mortalidad, la PCT y la PCR deberían seguir utilizándose como auxiliar diagnóstico para descartar sepsis en lugar de diagnosticarla. Futuras investigaciones de carácter prospectivo, con grupos control a los que se le mida consecutivamente los valores de PCR y/o PCT con protocolos predeterminados se necesitan para confirmar estos resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003 Mar 28; 29(4):530–8.
2. E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003 Mar 28; 29(4):530–8.
3. 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: 1303-10 doi: 10.1097/00003246-200107000-00002 pmid: 11445675.
4. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence.* 2014 Jan 1; 5(1):4–11.
5. Información estadística y geográfica de salud [Internet]. Ministerio de Salud Pública. [cited 2015 Jun 12]. Available from: <http://www.salud.gob.ec/informacion-estadistica-de-produccion-de-salud/>
6. Hegazy MA, Omar AS, Samir N, Moharram A, Weber S, Radwan WA. Amalgamation of procalcitonin, C-reactive protein, and sequential organ failure scoring system in predicting sepsis survival. *Anesth Essays Res.* 2014; 8(3):296–301.
7. Nargis W, Ibrahim M, Ahamed BU. Procalcitonin versus C-reactive protein: Usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2014; 4(3):195–9.

8. Silva BN, Andriolo RB, Salomão R, Atallah ÁN. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adult patients with sepsis, severe sepsis and septic shock. In: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cited 2015 Oct 29]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010959>
9. Jawad I, Lukšić I, Rafnsson SB. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. *Journal of global health* [Internet]. 2012 [cited 2015 Oct 28]; 2(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3484761/>
10. Adhikari NK, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *The Lancet*. 2010; 376(9749):1339–46.
11. Cheng AC, West TE, Limmathurotsakul D, Peacock SJ. Strategies to Reduce Mortality from Bacterial Sepsis in Adults in Developing Countries. *PLoS Medicine*. 2008 Aug 19; 5(8):e175.
12. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *Jama*. 2010; 304(16):1787–94.
13. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2013 Aug 29; 369(9):840–51.
14. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Critical Care Medicine* [Internet].

2013; 41(2). Available from:
http://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2013/02000/Surviving_Sepsis_Campaign___International.24.aspx

15. King EG, Bauza GJ, Mella JR, Remick DG. Pathophysiologic mechanisms in septic shock. *Lab Invest.* 2014 Jan; 94(1):4–12.
16. Marshall JC. Biomarkers in critical illness: Good answers, but what is the question? *Journal of Critical Care.* 2012 Oct; 27(5):519–21.
17. Póvoa P, Salluh JIF. Use of biomarkers in sepsis: many questions, few answers. *Revista Brasileira de terapia intensiva.* 2013; 25(1):1–2.
18. Sankar V, Webster NR. Clinical application of sepsis biomarkers. *Journal of Anesthesia.* 2013 Apr; 27(2):269–83.
19. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Medicine.* 2002 Mar; 28(3):235–43.
20. Póvoa P, Teixeira-Pinto AM, Carneiro AH, others. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. *Critical Care.* 2011; 15(4):R169.
21. Hoeboer SH, Groeneveld ABJ. Changes in Circulating Procalcitonin Versus C - reactive protein in Predicting Evolution of Infectious Disease in Febrile, Critically Ill Patients. Stover CM, editor. *PLoS ONE.* 2013 Jun 6; 8(6):e65564.
22. Jain S, Sinha S, Sharma SK, Samantaray JC, Aggrawal P, Vikram NK, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis: a prospective observational study. *BMC research notes.* 2014; 7(1):458.

23. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock—a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013; 17(6):R291.
24. Ruiz-Alvarez MJ, Garcia-Valdecasas S, De Pablo R, Sanchez Garcia M, Coca C, Groeneveld TW, et al. Diagnostic Efficacy and Prognostic Value of Serum Procalcitonin Concentration in Patients With Suspected Sepsis. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2008 Nov 25; 24(1):63–71.

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Hanze Villavicencio, Karen Lisette**, con C.C: # **0918202557** autora del trabajo de titulación: **Valor Pronóstico de Biomarcadores en Sepsis. Hospital Luis Vernaza Enero a Diciembre 2015** previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 26 de abril de 2016

Karen Lisette Hanze Villavicencio

f. _____

Hanze Villavicencio, Karen Lisette

C.C: 0918202557

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TÍTULO Y SUBTÍTULO:	Valor Pronóstico de Biomarcadores en Sepsis. Hospital Luis Vernaza Enero a Diciembre 2015		
AUTOR(ES) (apellidos/nombres):	Hanze Villavicencio, Karen Lisette		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES) (apellidos/nombres):	Vásquez Cedeño , Diego Antonio		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Facultad de Ciencias Médicas		
CARRERA:	Medicina		
TÍTULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	26 de abril del 2016	No. DE PÁGINAS:	43
ÁREAS TEMÁTICAS:	Problemas emergentes y reemergentes		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Sepsis · Procalcitonina · Proteína C Reactiva · Mortalidad / Sepsis· Procalcitonin· C Reactive Protein· Mortality.		

RESUMEN/ABSTRACT

RESUMEN

La sepsis es una condición compleja que tiene un periodo prodrómico corto así como una alta mortalidad a corto plazo. Se necesitan marcadores lo suficientemente específicos y sensible que ayuden a predecir mortalidad para esta entidad. **Objetivo:** Establecer el rol de los biomarcadores en la evolución de la sepsis en el Hospital Luis Vernaza desde 01 enero hasta 31 diciembre 2015. **Materiales Y Métodos:** Estudio observacional corte transversal de 165 pacientes con diagnóstico de sepsis a los que se les midió procalcitonina, proteína c reactiva y conteo de leucocitos en las primeras 24 horas. **Resultados:** Tanto los

niveles de procalcitonina ($p=0,316$) como los de proteína c ($p=0,099$) no mostraron diferencias significativas entre los no sobrevivientes y sobrevivientes. **Conclusiones:** Los biomarcadores no mostraron valor pronóstico de mortalidad por sepsis por lo que se sugiere futuras investigaciones. **Recomendaciones:** Se recomiendan estudios futuros de carácter prospectivo para confirmar estos resultados.

ABSTRACT

Sepsis is a difficult condition to diagnosis which has a short prodromic phase as a high mortality rate at short term. Accurate biomarkers are needed to predict severity of the infection. **Objective:** To show the prognostic value of procalcitonin and C reactive protein for sepsis at Luis Vernaza Hospital from 01 January to 31 December 2015. **Material and Methods:** An observational study of 165 patients with sepsis was carried out. During the first 24 hours of admission procalcitonin, c reactive protein and white blood cell count was determined. **Results:** Procalcitonin($p=0,316$) neither c reactive protein ($p=0,099$) show differences between non-survivors and survivors. **Conclusions:** Procalcitonin and C reactive protein are not predictors of short-term mortality thus further investigations on novel biomarkers are suggested. **Recommendations:** Prospective studies are suggested in the future.

ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: 2852055/0999617581	E-mail: khanzev@hotmail.com
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN:	Nombre: Vásquez Cedeño , Diego Antonio	
COORDINADOR DEL PROCESO DE UTE	Teléfono: 0982742221	
	E-mail: diegoavasquez@gmail.com	

SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA	
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):	
Nº. DE CLASIFICACIÓN:	
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):	