

VALOR DE LA PROCALCITONINA (PCT) EN EL DIAGNOSTICO Y PRONÓSTICO TEMPRANO DE LA SEPSIS

AUTORES: Dino Moretti*, Mariano M. Ramírez**, Claudio J. Settecase***, Daniel H. Bagilet****, Marta B. Quaglino*****.

CENTRO: Unidad de Terapia Intensiva. Hospital Escuela "Eva Perón". San Martín 1645. (2152) Granadero Baigorria (Gran Rosario). Santa Fe. Argentina. Telefax: 0341-4713815. utiheep@gmail.com, II Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica. Facultad de Ciencias Médicas. UNR. catedraclm@gmail.com

Dirección Postal: Dino Moretti. Ivanowski 933. (2000) Rosario. E-mail: morettidino@hotmail.com

*Alumno de la Carrera de Postgrado de Especialización en Clínica Médica y Concurrente de la UTI, **Docente de la II Cátedra de Clínica Médica y Médico de Planta de la UTI, *** Docente de la II Cátedra de Clínica Médica y Subjefe de la UTI ****Profesor Titular de la II Cátedra y Jefe de la UTI. *****Profesora de la Licenciatura en Estadística. Facultad de Ciencias Económicas y Estadísticas. UNR.

INTRODUCCION

La sepsis es un trastorno frecuente en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) y se asocia a una importante mortalidad.¹ El diagnóstico y el tratamiento temprano dirigido por objetivos, se asocian en forma directa con mayor posibilidad de sobrevivir.^{2, 3} En este contexto, la administración de antibióticos en forma apropiada y precoz es esencial para reducir la morbimortalidad (complicaciones) relacionada a la misma.^{2, 3, 4, 5, 6}

Las manifestaciones clínicas, hematológicas y bioquímicas del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) desencadenadas por la infección no son específicas de ella, sino que pueden estar presentes en una gran variedad de procesos como: pancreatitis, trauma, infarto agudo de miocardio, hemorragia cerebral, etc.⁷

Diversos marcadores biológicos se han propuesto para el manejo de la sepsis: leucocitos, proteína C reactiva (PCR), proteína ligadora de lipopolisacáridos, leptina, complemento, procalcitonina (PCT), productos del ácido araquidónico, moléculas de adhesión, citoquinas, factor de crecimiento endotelial, variables de coagulación (proteína C, factor activador de plaquetas, antitrombina III, trombomodulina, factor de Von Willebrand, dímero D), marcadores neuroendócrinos (péptidos natriuréticos, adrenomedulina), etc.^{7,8,9,10,11,12,13,14}. Varios de ellos son utilizados en la práctica diaria (leucocitos, velocidad de eritrosedimentación (VES) y PCR), pero son incapaces de confirmar o descartar la infección. Por otra parte, los estudios microbiológicos son altamente específicos para el diagnóstico de sepsis, pero lamentablemente requieren tiempo (mínimo 48 horas), no reflejan la severidad del SIRS y son incapaces de predecir mortalidad.¹⁵

Contar con un marcador biológico que permita determinar la etiología infecciosa del SIRS, acortar el tiempo de diagnóstico, evaluar la efectividad del tratamiento antibiótico y predecir la evolución, sería de enorme ayuda en la toma de decisiones en los pacientes con sepsis.

La PCT es la prohormona de la calcitonina, segregada por las células C de la tiroides en respuesta a la hipercalcemia. En condiciones normales se encuentra en cantidades despreciables pero aumenta notablemente en el curso de las infecciones. Durante la sepsis las células parenquimatosas del tejido graso, hígado, pulmón, cerebro, músculos y las células mononucleares periféricas, moduladas por los lipopolisacáridos y las citoquinas segregan cantidades masivas de PCT que pueden alcanzar valores hasta 100.000 veces el de base. La PCT es una proteína estable en pruebas de plasma y sangre, recuperándose más de un 80-90% de las concentraciones iniciales después de 24 horas de almacenamiento. El nivel de PCT aumenta rápidamente (6 a 12 horas) después de una infección con repercusión sistémica y tiene una vida media de 24 a 30 horas¹⁶. Debido a esto, ha sido propuesta como un marcador útil en el diagnóstico, pronóstico y terapéutica de las enfermedades bacterianas y micóticas.^{16, 17, 18, 19, 20, 21, 22}

En este estudio se pusieron a prueba dos hipótesis con respecto a la PCT al ingreso a la UTI. La primera de ellas fue que la misma era capaz de identificar en forma precoz la etiología infecciosa del SIRS y la segunda, que tenía la capacidad de predecir el pronóstico a corto plazo de los pacientes con sepsis, sepsis severa y shock séptico.

MATERIALES Y METODOS

En este estudio, aprobado por el Comité de Docencia del Hospital Escuela "Eva Perón", se incluyeron en forma consecutiva y durante 12 meses todos los pacientes ≥ 18 años que ingresaron a la UTI con el diagnóstico de SIRS.

Se excluyeron los pacientes con tratamiento antibiótico por más de 24 horas antes de la admisión, los que fallecieron dentro de las 48 horas del ingreso a la UTI y los portadores de cáncer medular de tiroides confirmado.

La metodología de estudio y el tratamiento de los pacientes se efectuó de acuerdo a la sistematización del Servicio y no fue modificado en ningún aspecto durante la realización de este estudio observacional.

Recolección de Datos

Tiempos

T0: (ingreso) Edad, sexo, patología (médica o quirúrgica), laboratorio (hemograma, glucemia, creatinina, bilirrubina, TGP, TGO, fosfatasa alcalina, orina, equilibrio ácido-base, lactato, ionograma, PCR, PCT), exámenes microbiológicos (sangre, orina, otros), radiografía de tórax frente, estudios complementarios según necesidad. Escores (APACHE II, SAPS II, SOFA).

T1: (Egreso) Diagnóstico definitivo (SIRS, sepsis, sepsis grave, shock séptico), sobrevida, días de estadía en la UTI.

Definiciones

SIRS, sepsis, sepsis grave y shock séptico fueron definidas según la propuesta de la Conferencia de Consenso SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS de 2001.²³

PCR

Para la determinación de PCR en mg/dl se utilizó el método inmunoturbidimétrico potenciado en partículas (Roche Diagnostics GmbH®). Para dicho examen se separaron 5 ml de sangre de la extraída para los estudios bioquímicos de rutina en un tubo con ácido etilendiaminotetraacético tripotásico como anticoagulante, posteriormente se centrifugó a 2.500 rpm durante 5 minutos. El valor de referencia fue <0,5 mg/dl (IC 95%).

PCT

La PCT fue determinada utilizando el equipo Minividas B-R-A-H-M-S®. La muestra fue suero o plasma obtenido con heparina de litio. La técnica empleada se basa en el método ELFA (*Enzyme Linked Fluorescent Assay*). Fundamento: El principio del ensayo combina el enzimoimmunoanálisis sandwich de único paso con la detección final por fluorescencia. La PCT de la muestra se expone a la fase sólida sensibilizada con anticuerpos monoclonales de ratón anti-PCT humana y a la vez, al conjugado enzimático compuesto por anticuerpos anti-PCT humana y Fosfatasa Alcalina. Al complejo resultante inmovilizado en fase sólida se añade el sustrato (4 – metil – umberiferil – fosfato) generándose un producto fluorescente. La intensidad de la fluorescencia leída es directamente proporcional a la concentración de PCT en la muestra. Los valores de corte recomendados para el método utilizado en este estudio fueron: ≤0,5 ng/ml (baja probabilidad de infección), >0,5 y <2 ng/ml (indeterminada), ≥2 ng/ml (alta probabilidad de infección).

Análisis Estadístico

Las variables cuantitativas se resumen como media (\pm SE) y las categóricas como frecuencias y porcentajes. Para la comparación de promedios de variables cuantitativas se utilizaron test t y ANOVA. La existencia de asociación entre variables cualitativas se probó a través de test exactos de Fisher.

En todos los test el nivel de significación empleado fue $\alpha = 0,05$. Para determinar la capacidad de la PCT, PCR y SOFA para el diagnóstico de la sepsis se empleó regresión logística binaria utilizando a cada uno de los indicadores por separado y definiendo como punto de corte a un valor de probabilidad predicha de 0,50. Como medidas de eficiencia se estimaron, puntualmente y por intervalos de confianza, especificidad, sensibilidad, valores predictivos positivo y negativo, Likelihood-Ratio positivo y negativo y áreas bajo curva ROC (AUC).

RESULTADOS

En el período comprendido entre el 23 de Octubre de 2009 y el 10 de octubre de 2010 se incorporaron al estudio 50 pacientes ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Escuela Eva Perón.

La edad media de los enfermos fue de 51,66 años ($\pm 2,46$) y el 68% eran varones. La patología médica fue la más frecuente (88%). La estadía promedio en la UTI fue de 12,88 días ($\pm 1,59$).

El diagnóstico de ingreso fue de sepsis en 36 pacientes (62%) del total ingresado, diferenciado según severidad en: sepsis (5 pacientes, 10%), sepsis severa (16 pacientes, 32%) y shock séptico (15 pacientes, 30%). Los datos comparativos en T0 de los pacientes con sepsis y SIRS se encuentran en la tabla 1 y los datos de los enfermos que sobrevivieron y fallecieron en la tabla 2.

Mediciones al ingreso	Sepsis n=36	SIRS n=14	p
Edad (años)	54,71 ($\pm 2,74$)	44,07 ($\pm 4,82$)	0,071
Varones	23 (63,9%)	11 (78,6%)	0,500
Días de Estadía UTI	14,83 ($\pm 2,06$)	7,86 ($\pm 1,49$)	0,007
Presión arterial media	76,89 ($\pm 3,30$)	86,64 ($\pm 5,42$)	0,140
Frecuencia cardíaca	96,75 ($\pm 2,92$)	98,57 ($\pm 5,58$)	0,775
Temperatura	37,16 ($\pm 1,37$)	36,80 ($\pm 1,31$)	0,403
Ventilación Mecánica	23 (63,8%)	3 (21,4%)	0,007
Leucocitos	17206 (± 1957)	14786 (± 1796)	0,386
APACHE II	14,83 ($\pm 0,99$)	13,57 ($\pm 1,70$)	0,531
SAPS II	39,3 ($\pm 2,20$)	26,5 ($\pm 3,50$)	0,005
SOFA	6,80 ($\pm 0,46$)	4,14 ($\pm 0,74$)	0,006
Muerte en UTI	19 (52,78%)	3 (21,43%)	0,039

Tabla 1. Datos comparativos en T0 de los pacientes con sepsis y SIRS.

Mediciones al ingreso	Sepsis (n=36)		SIRS (n=14)	
	Sobrevivientes (n=17)	Fallecidos (n=19)	Sobrevivientes (n=11)	Fallecidos (n=3)
Edad (años)	50,47 ($\pm 4,04$)	58,32 ($\pm 3,62$)	43,27 ($\pm 4,62$)	47,00 ($\pm 11,0$)
Varones (%)	11 (22%)	12 (24%)	9 (18%)	2 (4%)
Días de estadía en UTI	15,06 ($\pm 3,42$)	14,63 ($\pm 2,51$)	6,45 ($\pm 1,48$)	13,00 ($\pm 1,53$)
Temperatura	37,25 ($\pm 0,24$)	37,07 ($\pm 0,38$)	37,05 ($\pm 0,37$)	35,90 ($\pm 0,80$)
Presión arterial media	78,53 ($\pm 4,79$)	75,47 ($\pm 4,68$)	91,00 ($\pm 4,82$)	70,70 ($\pm 17,50$)
Frecuencia cardíaca	96,59 ($\pm 3,59$)	96,89 ($\pm 4,84$)	95,00 ($\pm 6,13$)	111,70 ($\pm 12,00$)

Asistencia Ventilatoria Mecánica (AVM)	8 (16%)	17 (34%)	2 (4%)	3 (6%)
APACHE II	14,12 (\pm 1,52)	15,47 (\pm 1,30)	13,36 (\pm 2,16)	14,33 (\pm 1,86)
SAPS II	35,12 (\pm 3,10)	42,95 (\pm 3,05)	25,00 (\pm 3,55)	32,00 (\pm 10,8)
SOFA	6,29 (\pm 0,74)	7,26 (\pm 0,56)	4,27 (\pm 0,94)	3,67 (\pm 0,67)

Tabla 2. Datos comparativos en T0 de los pacientes que sobrevivieron y de los que fallecieron.

La comparación de los valores medios de PCT, PCR y SOFA al ingreso en los grupos de pacientes con sepsis o SIRS se encuentra en la tabla 3.

Indicadores pronósticos	Sepsis n=36	SIRS n=14	Diferencia	IC 95%	P
PCT(ng/ml)	19,13 (\pm 4,98)	0,65 (\pm 0,22)	18,47	8,36 - 28,59	0,001
PCR(mg/dl)	19,97 (\pm 2,03)	7,06 (\pm 2,47)	12,90	6,37 - 19,43	0,000
SOFA	6,81 (\pm 0,46)	4,14 (\pm 0,74)	2,66	0,86 - 4,47	0,006

Tabla 3. Comparación de valores de PCT, PCR y SOFA en sepsis y SIRS.

Para el grupo de pacientes con sepsis, la comparación de los valores medios de PCT, PCR y SOFA al ingreso según la severidad del proceso se detallan en la tabla 4.

Indicadores pronósticos	Sepsis I (n=5)	Sepsis severa II (n=16)	Shock séptico III (n=15)	P	IC 95% individuales
PCT(ng/ml)	3,19 (\pm 2,15)	12,39 (\pm 3,14)	31,62 (\pm 10,80)	0,085	I: (0-9,14) II: (5,71-19,07) III: (8,48-54,76)
PCR(mg/dl)	21,28 (\pm 4,24)	20,62 (\pm 3,57)	18,84 (\pm 2,90)	0,897	I:(9,50-33,06) II: (13,01-28,22) III:(12,62-25,06)
SOFA	3,80 (\pm 0,58)	6,25 (\pm 0,68)	8,40 (\pm 0,53)	0,001	I: (2,18-5,42) II:(4,80-7,70) III: (7,26-9,54)

Tabla 4. Comparación de los valores de PCT, PCR y SOFA según la severidad del proceso.

El gráfico 1 representa comparativamente los intervalos de confianza del 95% individual, para los valores promedio de PCT, PCR y SOFA, en cada categoría de sepsis: I, II y III.

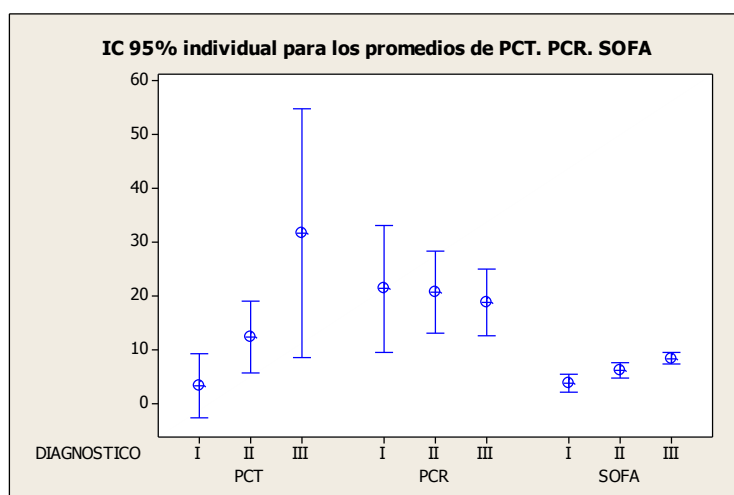


Gráfico 1. Intervalos de Confianza individuales para los promedios de PCT, PCR y SOFA según la severidad de la sepsis.

Las medidas de eficiencia para predecir sepsis de PCT, PCR y SOFA con valores de corte de 0,92 ng/dl, 4,83 mg/dl y 2,80 respectivamente, se encuentran en la tabla 5.

Indicadores pronóstico		Medida	Límites del IC 95%
PCT	Sensibilidad	80,56 %	63,43% - 91,20%
	Especificidad	85,71%	56,15% - 97,49%
	Valor predictivo +	93,55%	77,16% - 98,87%
	Valor predictivo -	63,16%	38,63% - 82,77%
	L-R +	5,64	1,55 - 20,55
	L-R -	0,23	0,11 - 0,46
PCR	Sensibilidad	86,11%	69,71% - 94,77%
	Especificidad	64,29%	35,63% - 86,02%
	Valor predictivo +	86,11%	69,71% - 94,77%
	Valor predictivo -	64,29%	35,63% - 86,02%
	L-R +	2,41	1,18 - 4,93
	L-R -	0,22	0,09 - 0,53
SOFA	Sensibilidad	86,84%	71,12% - 95,05%
	Especificidad	28,57%	9,58% - 58,00%
	Valor predictivo +	76,74%	61,00% - 87,72%
	Valor predictivo -	44,44%	15,34% - 77,35%
	L-R +	1,22	0,85 - 1,73
	L-R -	0,46	0,14 - 1,47

Tabla 5. Medidas de eficiencia de PCT, PCR y SOFA para predecir sepsis.

Se construyeron curvas ROC, utilizando el modelo logístico binario para predecir la infección en función de cada indicador (PCT, PCR y SOFA) y se calcularon las AUC (gráfico 2 y tabla 6).

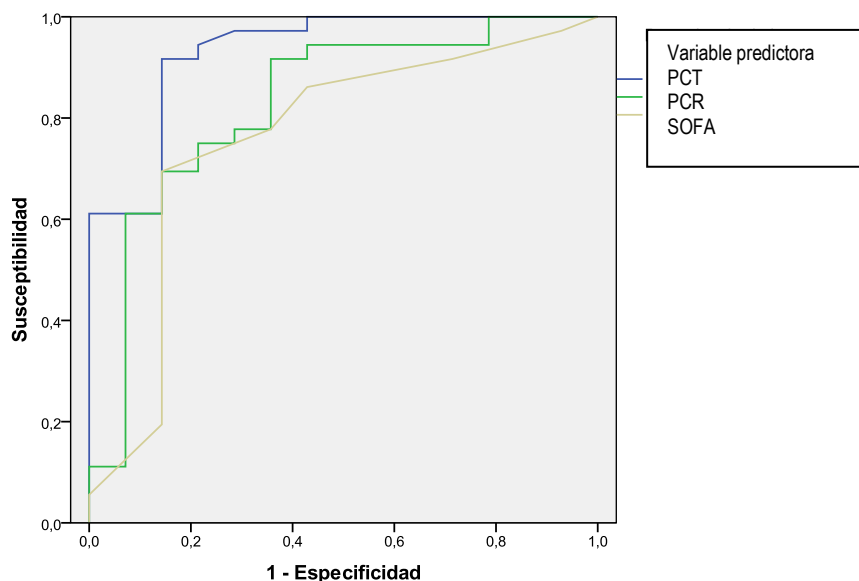


Gráfico 2. Curvas ROC para predecir SIRS infecciosa utilizando PCT, PCR y SOFA

Variable utilizada en el modelo de predicción	AUC	Error estándar	p
PCT	0,932	0,04	0,000
PCR	0,827	0,07	0,000
SOFA	0,761	0,08	0,004

Tabla 6. Áreas bajo la curva ROC.

La mortalidad al alta de la UTI en el grupo de pacientes con sepsis fue 52,78% (19 pacientes de 36) y en el grupo de SIRS fue 21,43% (3 pacientes de 14). La asociación entre mortalidad e infección es significativa (test de asociación L-R chi square, $p = 0,039$).

Los valores medios de PCT al ingreso entre sobrevivientes y fallecidos no muestran diferencias significativas en la población bajo estudio ni en ninguno de los dos grupos (sepsis y SIRS) (tabla 7).

Grupo	Sobrevivientes	Fallecidos	p
Sepsis n=36	18,7 ($\pm 6,7$) n=17	19,5 ($\pm 7,5$) n=19	0,934
SIRS n=14	0,57 ($\pm 0,21$) n=11	0,96 ($\pm 0,79$) n=3	0,683
Total de pacientes n=50	11,6 ($\pm 4,3$) n=28	17,0 ($\pm 6,6$) n=22	0,496

Tabla 7. Promedio de PCT al ingreso entre sobrevivientes y fallecidos.

DISCUSION

Con una incidencia entre 50 y 300 casos por 100.000 habitantes por año y una mortalidad que oscila entre el 28 y el 80%, la sepsis grave y el shock séptico se constituyen en un importante problema de salud.^{1, 24}

A pesar de los adelantos en el conocimiento de la fisiopatología y en las técnicas de diagnóstico, la tasa de mortalidad permaneció sin cambios hasta finales de los noventa.

En el 2001 Rivers y cols. demostraron que el empleo de la optimización hemodinámica dentro de las primeras horas de la enfermedad disminuía la mortalidad. Desde entonces todos los esfuerzos médicos para el manejo de la sepsis estuvieron dirigidos al diagnóstico precoz y al tratamiento temprano.³

Basada en la evidencia acumulada, la *Surviving Sepsis Campaign* ha incorporado el diagnóstico y el tratamiento temprano dirigido por objetivos como uno de los pilares fundamentales para el manejo de la sepsis. Actualmente se considera como período crítico de acción a las primeras seis horas de la enfermedad y a la primera hora luego del diagnóstico como límite para iniciar la administración de antibióticos efectivos.^{2, 4, 25}

Las manifestaciones clínicas y bioquímicas de la sepsis no son específicas de la misma, sino que pueden estar presentes en el SIRS desencadenado por una gran variedad de procesos no infecciosos.⁷ La administración de antibióticos en este caso no solamente es inefectiva, sino que contribuye al desarrollo de resistencia, incrementa los costos y expone al paciente a efectos adversos incluyendo toxicidad y reacciones alérgicas.²⁶

Debido a la evidencia existente sobre la baja especificidad de los cuatro criterios de SIRS para identificar la sepsis, la Conferencia Internacional de Definiciones de la Sepsis del año 2001 incorporó a los marcadores biológicos como herramienta diagnóstica.²³

Los datos del interrogatorio, examen físico y estudios complementarios estándares muchas veces son suficientes para establecer el diagnóstico de sepsis. Pero en muchas ocasiones como en el caso de pacientes comatosos o con SIRS de causa no infecciosa (trauma, grandes quemados, pancreatitis, cirugías, hipotermias), el mismo no resulta tan simple.

Los marcadores biológicos han sido propuestos para el diagnóstico, la estimación de la severidad, el monitoreo de la efectividad del tratamiento y el pronóstico de la sepsis. No obstante como todo estudio complementario tiene sus limitaciones y sus resultados nunca deben interpretarse en forma ajena al juicio clínico.⁸

Existe una gran cantidad de marcadores biológicos estudiados en sepsis y esto se relaciona con la compleja fisiopatología del proceso y su naturaleza sistémica que involucra muchos tipos celulares, tejidos y órganos como así también mediadores de la inflamación, coagulación, complemento, sistema de activación por contacto y apoptosis.

De la gran variedad de marcadores propuestos, los reactantes de fase aguda han sido los más ampliamente evaluados. Los leucocitos y la VES son indicadores de la actividad inflamatoria, altamente sensibles pero inespecíficos y de valor muy limitado en los pacientes críticos.^{27, 28}

La PCR es una proteína pentamérica sintetizada principalmente por los hepatocitos en respuesta a procesos infecciosos, inflamatorios y de injuria tisular por estímulo del FNT-alfa, la IL-6 y la IL-1. Además de ser un indicador de inflamación, esta proteína se encuentra involucrada en diversas funciones inmunomoduladoras como la amplificación de la capacidad del complemento, la opsonización de bacterias y la estimulación de células fagocíticas.

A diferencia de la VES, la PCR se eleva más rápidamente en respuesta a los estímulos y sus concentraciones séricas disminuyen velozmente cuando éstos cesan y no se afecta por otras condiciones como: anemia, policitemia o morfología eritrocitaria.

La PCR, como muchas proteínas de fase aguda, se encuentra normalmente en concentraciones séricas <0,1-0,2 mg/dl, se eleva en relación con la intensidad del estímulo inflamatorio en las primeras 6 a 8 horas y tiene una vida media corta (≈19 horas)

Numerosos estudios han demostrado que los valores de PCR se elevan en la sepsis, pero su papel para el diagnóstico es menos convincente.^{29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37}

Dicho marcador biológico permite medir la severidad de la inflamación y la evolución, pero tiene menor capacidad para discriminar entre sepsis y SIRS cuando se la compara con la PCT (AUC 0,677, 95% IC 0,622-0,733, vs. 0,925, IC del 95% 0,899-0,952).³⁸

En un estudio realizado por Prieto y cols. que incluyó 879 pacientes críticos se demostró que las concentraciones de PCR más altas al ingreso se obtuvieron de los pacientes que ingresaron por enfermedad infecciosa o shock séptico-fallo multiorgánico. Los pacientes con valores de PCR >10 mg/dl tenían un promedio de edad y puntuación APACHE II mayores, permanecieron internados por más tiempo y la mortalidad fue más elevada ($p < 0,0001$). El valor predictivo de muerte fue mayor a medida que aumentaron los valores de PCR, con una especificidad del 72,3% cuando la cifra superaba los 10 mg/dl. En este estudio se concluyó que es posible identificar a los pacientes con mal pronóstico mediante la PCR de ingreso a la UTI.³⁹

Existe considerable evidencia de la PCT como un marcador biológico específico de infecciones graves. En una población de pacientes con patología médicas y quirúrgicas la PCT tuvo gran precisión para el diagnóstico de sepsis (AUC 0,92; IC 95%: 0,85-1) y mejoró significativamente cuando se sumaron datos clínicos y de laboratorio.⁴⁰ También demostró ser superior a la IL-6 y a la PCR en el diagnóstico de las infecciones respiratorias agudas, postoperatorias y sepsis en trauma.⁴¹ En un metaanálisis que incluyó 25 publicaciones y 2.966 pacientes se pudo observar que la PCT tenía 16 veces más poder predictivo de sepsis que la PCR. En dicho estudio se concluyó que la PCT es un método rápido y seguro para el diagnóstico, control evolutivo y pronóstico de la sepsis.⁴²

En nuestro estudio los valores medios al ingreso de PCT, PCR y SOFA en la sepsis fueron significativamente mayores que en la SIRS: 19,3 ng/ml / 0,65 ng/ml ($p = 0,001$), 19,97 mg/dl / 7,06 mg/dl ($p = 0,000$) y 6,81 puntos / 4,14 puntos ($p = 0,006$), respectivamente.

Con respecto a los valores medios de PCT según la severidad de la sepsis, se pudo comprobar que los mismos aumentaban conforme aumentaba la gravedad del proceso (sepsis = 3,19 ng/ml, sepsis grave = 12,39 ng/ml y shock séptico = 31,62 ng/ml), pero sin alcanzar significación estadística ($p = 0,085$). Este aumento progresivo de los valores a mayor severidad del proceso fue oportunamente comunicado por Zeni y cols. Posteriormente Brukhorst y cols. pudieron observar que los valores de PCT eran significativamente más altos en el shock séptico que en la sepsis o la SIRS, sin que la PCR y los leucocitos tuvieran el mismo comportamiento.^{22, 43}

Cuando se evaluó la eficacia de la PCT, PCR y SOFA para el diagnóstico de sepsis se pudo comprobar que la primera fue superior, AUC 0,932 ($p = 0,000$), 0,827 ($p = 0,000$) y 0,761 ($p = 0,004$), respectivamente. Con un valor predictivo positivo de 93,55%, 86,11% y 76,74% y un valor predictivo negativo de 63,16%, 64,29% y 44,44% para PCT, PCR y SOFA respectivamente. Estos datos son coincidentes con los hallados por otros autores

El valor de corte de la PCT para el diagnóstico de sepsis hallado en este estudio fue de 0,92 ng/dl, similar al comunicado por Harbarth y Muller.^{40,41} El hecho de que dicho valor se encuentre en el rango de probabilidad indeterminada (0,5-2 ng/ml) nos permitiría plantear que valores mayores a 1 ng/ml, al menos en nuestra población, deberían considerarse sugestivos de infección.

Si bien existe evidencia sobre la capacidad de la PCT para el diagnóstico de sepsis, también hay informes donde la sensibilidad y la especificidad de la PCT para ese propósito han sido relativamente bajas; y otros que han reportado aumento de la PCT en SIRS por trauma, cirugía mayor, cirugía cardíaca, etc.^{44, 45, 46, 47, 48}

No obstante a algunos datos en contra, este marcador biológico sumado a los datos clínicos parece ser uno de los más promisorios para la identificación precoz de la sepsis.

En nuestro estudio los valores promedios de PCT al ingreso de los pacientes que sobrevivieron y de los que fallecieron, no mostraron diferencias significativas en la población bajo estudio ni en ninguno de los dos grupos en particular (sepsis y SIRS). Otros autores han hallado los mismos resultados con respecto a la PCT como marcador temprano de mortalidad, lo que hace que su valor pronóstico sea controvertido. Quizás su capacidad en ese sentido mejoraría, si se toman como referencia los valores en el segundo día de tratamiento.^{49, 50}

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos demuestran que la PCT al ingreso a la UTI es útil para el diagnóstico de sepsis superando en este sentido a la PCR, pero no tiene capacidad para estimar el pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2008 Jan;34(1):17-60.
3. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early Goal – directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New Engl J Med* 2001; 345:1368-1377.
4. Rivers EP, McIntyre L, Morro DC, Rivers KK. Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity. *CMAJ* 2005; 173:1054-65.
5. Circiumaru B, Baldock G, Cohen J. A prospective study of fever in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1999; 25:668-673.
6. Aube H, Milan C, Blettery B. Risk factors for septic shock in the early management of bacteremia. *Am J Med* 1992; 93:283-288.
7. Sepsis and Non-infectious Systemic Inflammation. J.-M. Cavillon and C. Adrie 2009 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim ISBN: 978-3-527-31935-0
8. Pierrakos and Vincent: Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care* 2010 14:R15. doi:10.1186/cc8872
9. Werra I. et al., Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock and bacterial pneumonia, *Crit Care Med* 1997, 25 (4): 607-13.
10. Seller-Pérez G, Herrera-Gutiérrez ME, Lebrón-Gallardo M, De Toro-Peinado I, Martín-Hita L, Porrás-Ballesteros JA. Valor de la determinación de la proteína C reactiva como marcador pronóstico y de infección en pacientes críticos. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125:761-5.
11. Sierra R, Rello J, Bailén MA, Benítez E, Gordillo A, León C, et al. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 2004; 30:2038-45.
12. Claeys R, Vinken S, Spapen H, Ver Elst K, Decochez K, Huyghens L, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002; 30:757-62.
13. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999; 340:448-54.
14. Clyne B, Oishaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med*. 1999; 17:1019-25.
15. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: A prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24:584-602.
16. Meisner M., Procalcitonin (PCT): A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects, ISBN: 3-13-105473-5, Thieme Stuttgart, New York 2000.
17. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341:517-518.
18. Müller Beat. Procalcitonin and ventilator-associated pneumonia: Yet another breath of fresh air. Müller B. *Am J Respir and Crit Care Med* 2005; 171:2-3.
19. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:206-217.
20. Luyt CH. E, Guérin V, Combes A, Trouillet J.L, Aved S.B, Bernard C.G, Chastre J. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:48-53.
21. Assicot M. et al., High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection, *Lancet* 1993, 341: 515-8.
22. Brunkhorst F.M. et al., Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock, *Intensive Care Med* 2000; 26(Suppl 2):S148-152.
23. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent J.L, Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM//ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29:530-538.

24. Torrabadella de Reynoso, P; Salgado Remigio, A Tratamiento de la sepsis grave y el shock séptico: el futuro ha empezado *Med Intensiva* 2001; 25(02):62-65.
25. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al.: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006, 34:1589-1596.
26. World Health Organization (WHO). WHO report on infectious disease: overcoming antimicrobial resistance Geneva: WHO, 2000.
27. Hergert M, Lestin HG, Scherkus M, Brinker K, Klett I, Stranz G, et al. Procalcitonin in patients with sepsis and polytrauma. *Clin Lab* 1998; 44:659-670.
28. Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37(3):363-368.
29. Pova P, Coelho L, Almeida E, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2004; 11:101-8.
30. Yentis SM, Soni N, Sheldon J. C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995; 21:602-5.
31. Matson A, Soni N, Sheldon J. C-reactive protein as a diagnostic test of sepsis in the critically ill. *Anaesth Intensive Care* 1991; 19:182-6.
32. Pova P, Almeida E, Moreira P, et al. C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24:1052-6.
33. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, et al. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care* 2004; 8:R234-42.
34. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:1166-9.
35. Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med* 1999; 27:2172-6.
36. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:1737-41.
37. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Melot C, Vincent JL. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123:2043-2049.
38. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:1737-41.
39. Prieto MF, Kilstein J, Bagilet D y Pezzotto SM. Proteína C reactiva como factor pronóstico de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva*. 2008; 32(9):424-30.
40. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:396-402.
41. Muller B, Becker KL, Schachinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28:977-83.
42. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonina a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; 34:1996-2003.
43. Zeni F, Viallon A, Assicot M, Tardy B, Vindimian M, Page Y, et al. Procalcitonin serum concentrations and severity of sepsis. *Clin Intens Care suppl* 2 1994; 5:89-98.
44. Ugarte H, Silva E, Mercan D, de Mendonca A, Vincent JL: Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999, 27:498-504.
45. Suprin E, Camus C, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, Thomas R: Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU?. *Intensive Care Med* 2000; 26:1232-1238.
46. Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K: Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 1998; 24:185-188.
47. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J: Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998; 24:680-684.
48. Hensel M, Volk T, Docke WD, Kern F, Tschirna D, Egerer K, Konertz W, Kox WJ. Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1998, 89:93-104.
49. Dahaba AA, Hagara B, Fall A, et al. Procalcitonin for early prediction of survival outcome in postoperative critically ill patients with severe sepsis. *Br J Anaesth* 2006; 97:503-8.
50. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, et al. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006; 34:2596-602.