

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



“EVALUACIÓN DE LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA PROTEÍNA C REACTIVA, VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR Y EOSINOPENIA COMO MARCADORES DE INFECCIÓN EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA”

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MEXICO Y MUNICIPIOS

HOSPITAL DE CONCENTRACIÓN SATÉLITE

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

M.C. RUBÉN OMAR GARCÍA RAMÍREZ

DIRECTOR DE TESIS

E. EN M.I. ANDRES DOMÍNGUEZ BORGÚA

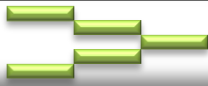
REVISORES

M. EN S.P. HÉCTOR L. OCAÑA SERVÍN

E. EN M.I. LIGIA DEL SOCORRO GARCÍA CÁCERES

E. EN M.I. JESUS DUARTE MOTE

TOLUCA, MÉXICO, 2013



ÍNDICE

Resumen	I
Abstract	II
Marco Teórico.....	1
Planteamiento del problema	24
Justificación	28
Hipótesis.....	30
Objetivos.....	31
Material y Método	32
Resultados.....	42
Discusión	59
Conclusiones	65
Anexo I	66
Bibliografía.....	68



RESUMEN

Introducción: La sepsis es un síndrome clínico que resulta de interacciones complejas entre microorganismos infectantes y respuestas del huésped de índole inmunológico, inflamatorio y en la coagulación. La cuantificación de marcadores circulantes puede ser de utilidad para identificar la sepsis y decidir la administración de terapias específicas. Entre los marcadores de inflamación, la Proteína C- Reactiva y la Velocidad de Sedimentación Globular proporcionan información que puede ser de utilidad en el diagnóstico de un proceso infeccioso. Recientemente se refiere que la Eosinopenia es un marcador diagnóstico de utilidad para distinguir entre pacientes sin infección y pacientes con infección.

Objetivo: Evaluar la sensibilidad y especificidad diagnóstica de la Proteína C Reactiva, la Velocidad de Sedimentación Globular y la Eosinopenia como marcadores para detección de un proceso infeccioso en pacientes que ingresan al Servicio de Medicina Interna.

Material y Método: Durante el 15 de mayo al 30 de septiembre 2012 se incluyeron de manera prospectiva todos los pacientes adultos que ingresaron al Servicio de Medicina Interna clasificados con SIRS o sepsis. Además de sus características generales, al ingreso hospitalario de cada paciente se determinó la concentración de Proteína C Reactiva, la Velocidad de Sedimentación Globular y el conteo de eosinófilos totales. Estas determinaciones se determinaron de manera seriada hasta el quinto día de internamiento. Adicionalmente, se registraron puntuaciones de APACHE II, SOFA, días de estancia hospitalaria y mortalidad general.

Resultados: Se evaluó un total de 62 pacientes. La concentración de Proteína C Reactiva con un punto de corte de 6 mg/dL produjo una sensibilidad de 98% y especificidad de 90%. La Velocidad de Sedimentación Globular con un punto de corte en 15 mm/h produjo una sensibilidad de 41% y especificidad de 72%. La eosinopenia produjo una sensibilidad de 47%, sin especificidad con un punto de corte en 50 células/mm³. Al quinto día de internamiento se confirmó la utilidad diagnóstica de la Proteína C Reactiva para diferenciar entre pacientes con infección y pacientes sin infección.

Conclusión: La determinación de Proteína C Reactiva constituyó un marcador altamente sensible y específico para diferenciar entre pacientes adultos con Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica y pacientes con infección.



ABSTRACT

Background: Sepsis is a clinical syndrome that results from the interaction between the infecting microorganism and the host immune, inflammatory and coagulation responses. Measurement of circulating concentrations of biomarkers may prove be useful in the identification of sepsis and hypothetically could be used to decide the administration of specific therapies. Among biomarkers, C– Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate provide useful in the infection diagnosis. Recently, studies have suggested the value of Eosinopenia to distinguish between patients without infection and patients with infection.

Objective: The aim of the present study was to evaluate the sensitivity and specificity of C– Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate and Eosinopenia and to define their discriminative value for suspected sepsis.

Material y Método: During a five month period we prospectively included all adult patients admitted to Internal Medicine Service. Patients were classified as SIRS group or infected group. At the time of hospital admission, for each patient we evaluated their age, gender and principal diagnosis. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score and the Sequential Organ Failure Assessment score were also recorded on admission. The eosinophil cell count, C- Reactive Protein level and Eritrocyte Sedimentation Rate were systematically recorded on admission to hospital and daily during de entire hospital stay.

Results: A total of 62 patients were enrolled into the study. At a cut-off value of 6 mg/dL, C – Reactive Protein yielded a sensitivity of 98% and specificity of 90%. At a cut-off value of 15 mm/h, the Erythrocyte Sedimentation Rate yielded a sensitivity of 41% and specificity of 72%. At a cutt-off value of 50 cell/mm³, Eosinopenia yielded 47% sensitivity, without specificity. During the fifth day of hospital stay the discriminative value of C - Reactive Protein was confirmed to differentiate between patients with infection and patients without infection.

Conclusion: The C- Reactive Protein is a very sensitive and very specific marker of infection in hospitalized patients and can by utilized to guide physicians in the diagnosis of sepsis.

Introducción

A pesar de los avances sustanciales en el área de la medicina del enfermo en estado crítico que se han verificado durante las últimas décadas, la sepsis continúa asociada con un elevado registro de morbilidad y mortalidad.¹ En los Estados Unidos de Norteamérica (E.E.U.U.) la incidencia de la sepsis continúa incrementándose de manera independiente a los adelantos en los cuidados intensivos. Se estima que anualmente ocurren 750,000 casos de sepsis con disfunción orgánica aguda. Entre los factores que contribuyen al incremento en la incidencia de sepsis se incluye el aumento en la población de adultos mayores, mayor cantidad y frecuencia con que se realizan diversos procedimientos invasivos, incremento en el número de pacientes inmunocomprometidos (terapias oncológicas, trasplante de órganos, enfermedades autoinmunes). Otros factores que intervienen en la incidencia creciente de la sepsis son las infecciones nosocomiales y la resistencia microbiana a la terapia antibiótica.^{2,3}

En una revisión reciente de egresos hospitalarios a nivel nacional en E.E.U.U., se reportó que la incidencia de la sepsis aumentó casi cuatro veces a partir de 1979 al año 2000, comprendiendo 240 casos por 100,000 habitantes por año. La incidencia fue más elevada en el género masculino. En ese mismo período, la tasa intrahospitalaria de mortalidad en pacientes con diagnóstico de sepsis disminuyó de 28% a 18%.

En el estudio Europeo denominado "Incidencia de Sepsis en Pacientes Críticamente Enfermos" se reportó que 25% de 3,147 pacientes admitidos a las Unidades de Cuidados Intensivos, tenían sepsis al momento de admisión.^{2, 3}

Las cifras de mortalidad por sepsis básicamente han permanecido estables, con una frecuencia de mortalidad que oscila entre 28% - 50%,² que al extrapolarse se estima un total de 215,000 defunciones, equivaliendo a 9.3% de todas las muertes en los E.E.U.U.²

La edad promedio de los pacientes con diagnóstico de sepsis en registros de egresos hospitalarios es aproximadamente de 60 años.^{2, 3}

En estudios realizados en Unidades de Cuidados Intensivos tanto en los E.E.U.U., como en el continente Europeo durante los años 90 y la década de 2000 – 2010, se evidenció que 70% - 80% de casos de sepsis grave en adultos ocurrieron en individuos que fueron hospitalizados por diferentes razones. En 30% - 50% de los casos, no se encontró ninguna etiología microbiana definida. Por otra parte, el microorganismo cultivado de sangre o de un sitio local infectado, con frecuencia correspondió a uno que usualmente no causa enfermedad en gente sana y, aproximadamente en una quinta parte de los pacientes, se asiló más de un microorganismo (infección poli microbiana).^{2, 3}

Definiciones

En la conferencia de trabajo del Colegio Americano de Médicos del Tórax (American College of Chest Physicians) celebrada en 1991, de manera conjunta con la Sociedad de Medicina de Cuidados Intensivos (Society of Critical Care Medicine), se estandarizaron algunas definiciones y criterios que permitieron unificar el diagnóstico de sepsis y la

instauración de un tratamiento adecuado. Las nociones que se estandarizaron, tuvieron como objetivo puntualizar el conjunto de fenómenos inmunológicos sistémicos que ocurren en el organismo. Algunas de las definiciones emitidas incluyeron: ^{1, 4}

Infeción.- Fenómeno que se caracteriza por una respuesta de tipo inflamatoria ante la presencia de microorganismos en un tejido que normalmente es estéril.

Bacteriemia.- Se refiere a la presencia de bacterias viables en la sangre.

Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS).- Constituye una respuesta inflamatoria producida por diversos estímulos, tanto infecciosos como no infecciosos (e.g. quemaduras, traumatismos, pancreatitis), y que se manifiesta por la presencia de dos o más de los siguientes criterios:

Temperatura corporal mayor de 38°C o menor de 36°C.

Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto.

Frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto o PaCO₂ menor de 32 mmHg.

Leucocitos totales mayor de 12,000 o por debajo de 4,000/μL, o bien, más del 10% de bandas.

Sepsis.- SRIS que se desarrolla en respuesta a una infección.

Sepsis grave.- Corresponde a la sepsis que se asocia con disfunción aguda de órganos, hipoperfusión tisular o hipotensión arterial.

Choque séptico.- Hipotensión (definida como tensión arterial sistólica [TAS] menor de 90 mmHg o una caída de la TAS \geq 40 mmHg) inducida por la sepsis, que persiste a pesar de la administración de líquidos y se acompaña de alteraciones en la perfusión tisular, como acidosis metabólica, oliguria o alteraciones en el estado mental.

Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (SDOM).- Conjunto de alteraciones en la función de órganos que se presenta en pacientes críticamente enfermos y que requiere diversas intervenciones médicas para mantenimiento de la homeostasis.

Epidemiología

La incidencia de la sepsis muestra una tendencia creciente durante el transcurso de los últimos años. Especialistas en la materia explican este hecho por la mayor proporción de pacientes en la tercera edad, el mayor número de personas que tienen inmunodepresión, el aumento de la resistencia microbiana y el uso más frecuente de diversos procedimientos invasivos. ¹

A nivel mundial, la incidencia de la sepsis se estima en 18 millones de casos por año. En los E.E.U.U., se registra aproximadamente un total de 750.000 casos anuales de sepsis y la tasa de mortalidad varía entre 28% - 50% y, representa la décima causa de muerte. En individuos adultos, la incidencia y mortalidad aumentan conforme la edad. ^{2, 5}

Con respecto al microorganismo responsable, durante muchos años, las bacterias gram negativas eran aisladas en la mayoría de pacientes bacterémicos con sepsis grave; sin embargo, la proporción de casos asociados con bacterias gram positivas se ha incrementado constantemente durante las últimas dos décadas y, en la actualidad el *Staphylococcus aureus*, los estafilococos coagulasa-negativos, y enterococos, representan aproximadamente 30% - 50% de los microorganismos aislados en la mayoría de las series. Otra tendencia creciente es la participación de hongos (especialmente *Candida Spp.*) como agentes etiológicos en sepsis grave, refiriéndose entre 5% - 20% de los aislamientos microbiológicos documentados. ⁵

Fisiopatología de la sepsis y sepsis grave

El desarrollo de la sepsis se encuentra determinado por ciertas características del huésped y por factores intrínsecos del agente patógeno. La teoría con mayor aceptación sobre la fisiopatología de la sepsis, postula que constituye una respuesta inflamatoria excesiva que sobrepasa los mecanismos de regulación negativa. Además, se ha propuesto que en la sepsis existe un estado de inmunosupresión subyacente. ^{1,5}

El evento inicial de la respuesta inflamatoria ocurre cuando el sistema inmune del huésped reconoce los componentes estructurales o las toxinas del agente infeccioso, que conduce a la secreción de un gran número de mediadores que funcionan de forma autocrina, paracrina y endocrina, para activar las vías de la inflamación y la coagulación. El resultado de esta activación son los efectos biológicos que se traducen en las manifestaciones clínicas que se presentan en los pacientes sépticos. ^{1,5,6}

Reconocimiento y activación.- La sepsis inicia con la diseminación de microorganismos que están ocasionando una infección local, usualmente en piel o en los tractos digestivo, respiratorio o genitourinario; e incluso, cuando también son introducidos directamente en la circulación mediante catéteres intravasculares.⁵ Los componentes estructurales del microorganismo expresan patrones moleculares altamente conservados, conocidos como PAMP (por sus siglas en inglés), que son exclusivos del metabolismo microbiano. Algunos de los más conocidos son: el lipopolisacárido (LPS) de bacterias gram negativas, el peptidoglicano (PGN) y el ácido lipoteicoico (LTA) de las gram positivas, el lipoarabinomanán perteneciente a micobacterias, el zimósán de la pared de las levaduras, el ADN bacteriano hipometilado, el ARN viral de cadena simple o doble y la flagelina de bacterias flageladas.⁶

El huésped identifica estas conformaciones moleculares por medio de los receptores de reconocimiento de PAMP (PRR, por sus siglas en inglés), presentes de manera soluble y en la superficie de células responsables de la inmunidad innata. En el caso de LPS, una proteína plasmática (proteína de unión con LPS) transfiere LPS de membranas bacterianas a otra proteína del huésped denominada CD14, que se expresa en la superficie de los fagocitos. A su vez, la proteína CD14 transfiere los LPS a un complejo de señalización que tiene dos componentes: Una proteína extracelular llamada MD-2, que se une a la mezcla lipídica-A del LPS, y la proteína del receptor transmembrana, denominada "Toll" del receptor-4 (TLR4). Esta proteína transmite la señal de reconocimiento de los LPS hacia el interior de la célula, donde se transduce la señal y la transcripción genética promueve la producción y/o secreción de numerosas moléculas que intervienen en la respuesta inflamatoria.⁵⁻⁷ Estos mediadores incluyen citoquinas (particularmente, el factor de necrosis tumoral [TNF]; interleuquina [IL]-1 β , IL-12); quimosinas (IL-8, proteína inflamatoria de macrófagos [MIP]-1 α); mediadores lipídicos

(prostaglandinas, leucotrienos); dando lugar a los elementos constitutivos de inflamación local: Incremento en la permeabilidad capilar, incremento del flujo sanguíneo e infiltración de neutrófilos. ⁵⁻⁷

Los receptores tipo “Toll” (TLR, por sus siglas en inglés) son, a la fecha los PRR mejor caracterizados. Está demostrado que son glicoproteínas transmembranales con un dominio extracelular, responsable del reconocimiento de PAMP. Los macrófagos, las células dendríticas (CD), neutrófilos, linfocitos B, las células endoteliales, algunas células epiteliales y las plaquetas expresan TLR. ⁵⁻⁷

Además de los mecanismos iniciados por TLR para movilización de las defensas del huésped, se describe la existencia de dos redes que detectan ligandos endógenos y/o microbianos a través de proteínas denominadas “NOD” (dominio de oligomerización de nucleótidos). Las proteínas NOD1 y NOD2 son sensores citosólicos para detección de fragmentos de peptidoglicanos bacterianos, que responden a ciertos ligandos endógenos y regulan la liberación de IL-1 y de IL-18 a partir de las células por clivaje de la enzima caspasa-1. La participación de las proteínas NOD en la patogénesis de la sepsis aún es controversial. ⁵⁻⁷

Respuesta inflamatoria.- En respuesta a los patógenos infecciosos o sus productos, los monocitos y macrófagos sintetizan y liberan diversas citoquinas pro-inflamatorias. La función de estas citoquinas consiste en reforzar las defensas del organismo, mediante atracción de neutrófilos activados al sitio de la infección. Sin embargo, las citoquinas pueden causar una activación generalizada de la coagulación y supresión de fibrinólisis. También se postula su participación para ocasionar daño a nivel endotelial con la consecuente fuga capilar. ^{5,8}

En condiciones normales, el organismo mantiene un estado de equilibrio homeostático entre coagulación y fibrinólisis. Durante la sepsis, este equilibrio se altera, desviándose hacia un incremento de la coagulación sobre la fibrinólisis. La coagulación, a través de la vía extrínseca, es activada mediante la expresión del Factor Tisular de superficie celular y el Factor activado VIIa que se encuentra en monocitos y endotelio, conduciendo la activación del Factor X, generación de trombina (Factor IIa) y depósitos de fibrina (coágulos). Esta cadena de eventos, ha sido minuciosamente detallada a partir de estudios con modelos animales de endotoxemia.⁸

En condiciones normales, los sistemas fibrinolítico y anticoagulante, son activados como un intento para revertir la activación excesiva de la coagulación. Durante la sepsis, estos mecanismos compensatorios se encuentran suprimidos y resulta imposible contrarrestar adecuadamente los depósitos de fibrina. En el sistema fibrinolítico, la plasmina se genera partir del plasminógeno mediante el activador tisular de plasminógeno, de cuya activación depende la lisis de coágulos de fibrina. Las citoquinas inflamatorias y la trombina pueden interferir con este sistema mediante la estimulación de plaquetas y, el endotelio puede liberar el activador-inhibidor de plasminógeno-1, que es el principal inhibidor del sistema fibrinolítico y limita la disponibilidad del activador tisular de plasminógeno.

La trombina, a su vez, también puede estimular vías inflamatorias con el objeto de reducir de manera adicional la capacidad fibrinolítica del organismo.⁹

La regulación en la formación de trombina comprende tres sistemas anticoagulantes: La Proteína C, la antitrombina y el factor tisular inhibidor. La Proteína C, constituye el precursor inactivo de la Proteína C activada, y se convierte en Proteína C activada

mediante la trombina, junto con la trombomodulina en receptores endoteliales de superficie celular.⁷⁻⁹

La Proteína C activada a su vez, participa en la inhibición de dos importantes cofactores responsables de la generación de trombina a partir de la protrombina, que son el Factor Va y VIIIa. Es decir, la Proteína C activada inhibe la trombosis y promueve la fibrinólisis.

Estudios *in vitro* señalan que la Proteína C activada muestra efectos anti-inflamatorios mediante inhibición en la producción de citoquinas por los monocitos, así como también, limitando el rodamiento de monocitos y neutrófilos a nivel del endotelio lesionado mediante su unión con moléculas de adhesión celular llamadas *selectinas*.^{2,5}

La conversión de Proteína C hacia la Proteína C activada puede estar muy disminuida en casos de sepsis grave. Los niveles de trombomodulina en la superficie de las células endoteliales pueden encontrarse disminuidos como resultado de una lesión endotelial, que limita la conversión de Proteína C hacia la Proteína C activada.^{6,7}

Otro importante inhibidor de la trombina es la anti-trombina III. Como resultado de la coagulación persistente, los niveles plasmáticos de la anti-trombina III se encuentran reducidos, usualmente de manera importante. Los niveles de este inhibidor también pueden estar reducidos por su degradación mediante elastasa, liberada a partir de neutrófilos activados, o bien por alteración en su síntesis.⁷

El complejo integrado por el factor tisular y los Factores VII y Xa, dispara la coagulación, causando microtrombos y disfunción orgánica en la sepsis, y es inhibido por la vía inhibitoria del factor tisular inhibitorio. La formación de este factor continúa siendo materia para la realización de diversas investigaciones. Se refiere que existe una regulación

anormal en la actividad del factor tisular durante la Coagulación Intravascular Diseminada (CID).^{8,9}

Biomarcadores

Un biomarcador se define como “una característica que puede determinarse de manera objetiva y evaluarse como indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas farmacológicas ante intervenciones terapéuticas”. Antes de que pueda utilizarse, debe ser ampliamente validado.¹¹

En pacientes con sepsis, un biomarcador debe tener las siguientes características: No invasivo, idealmente siempre disponible y reflejar la evolución del paciente.¹¹

- Interleucina-6

La liberación de citoquinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (FNT)- α , IL-1 β , IL-8 e IL-6 como respuesta ante patógenos infecciosos y daño al huésped, conduce al SIRS y al síndrome de falla orgánica múltiple. La formación de IL-6 es inducida por el FNT- α .^{11,12}

Se refiere que la IL-6 constituye un importante mediador en el choque séptico y está documentado que es un buen marcador que refleja la gravedad de esta entidad y el pronóstico del paciente. Se refiere que como marcador de un proceso infeccioso es relativamente inespecífica, ya que se encuentra elevada en diversas condiciones inflamatorias. En un estudio retrospectivo sobre la función de la Proteína C activada recombinante humana en casos de sepsis grave (PROWESS, por sus siglas en inglés) se

evidenció que los niveles séricos de IL-6 se correlacionaron de manera independiente con el desarrollo de falla renal.¹²

Como marcador diagnóstico, Harbarth et al reportaron que la IL-6 tiene una moderada capacidad para diferenciar entre SIRS y sepsis.¹³

- Proteína C Reactiva

La Proteína C Reactiva (PCR) fue descrita inicialmente en 1930, cuando Tillet y Francis reportaron que el suero de pacientes críticamente enfermos con diagnóstico de neumonía lobar, tenía la capacidad para precipitar una sustancia derivada del polisacárido C del *Streptococcus pneumoniae*, a la que denominaron fracción C. Además, observaron que el suero de pacientes críticamente enfermos producía una importante reacción de precipitación, pero cuya intensidad disminuía conforme el paciente se recuperaba. Sugirieron la posibilidad de utilizar esta reacción como un indicador o marcador de enfermedad. Asimismo, señalaron que esta reacción no era específica para casos de neumonía, sino que también se presentaba en pacientes con endocarditis bacteriana, fiebre reumática y en pacientes con infecciones por gram negativos.^{12, 14}

Posteriormente, Abernethy y Avery demostraron la naturaleza proteica de esta sustancia e indicaron que no se derivaba de las bacterias, sino del huésped, como resultado de cambios patológicos inducidos por la infección aguda. Por lo que a la PCR se le denominó Proteína de Fase Aguda.^{11, 12}

La PCR se sintetiza principalmente en los hepatocitos, pero también en macrófagos alveolares, como respuesta a diversas citoquinas, principalmente IL-6. La vida media

plasmática de la PCR es aproximadamente de 19 horas. En el adulto joven sano, la concentración plasmática normal de la PCR es de 0.8 mg/L. Durante un proceso infeccioso o inflamatorio agudo, sus valores pueden incrementarse hasta 10,000 veces ¹⁵

Actividades Fisiológicas.- En diversas investigaciones se refiere que la PCR ejerce acciones tanto pro-inflamatorias como anti-inflamatorias. Se ha demostrado *in vitro* que la PCR incrementa la liberación de la citoquina anti-inflamatoria IL-10, y disminuye la síntesis de diversas citoquinas pro-inflamatorias incluyendo IL-12, factor de necrosis tumoral e interferón γ . ^{11,12}

La PCR se une a diferentes ligandos (fosforilcolina, fosfolípidos, fibronectina, cromatina y pequeñas ribonucleo-proteínas) y muestra importantes capacidades de reconocimiento y activación. Las principales funciones de activación de la PCR incluyen la activación de la vía clásica del complemento y la interacción con células del sistema inmune al unirse a los receptores *Fc* gamma. La PCR se une a células apoptóticas y tiene una función importante para la depuración de restos nucleares. ^{11,12}

La PCR participa de manera activa en el desarrollo de aterosclerosis. Al respecto, la PCR interactúa con las células endoteliales y estimula la producción de IL-6 y endotelina-1. La IL-6 interviene en la patogénesis y curso clínico de la enfermedad vascular aterosclerótica. La PCR también promueve la captación de LDL por los macrófagos, y facilita la adhesión y trans migración de los leucocitos al estimular la expresión de moléculas de adhesión y la secreción de proteína-1 quimioatrayente para monocitos (MCP-1). ^{11,13}

- PCR como Biomarcador

La PCR es una proteína de fase aguda y, en consecuencia, sus niveles plasmáticos se incrementan en las principales enfermedades inflamatorias agudas y crónicas. La PCR es un marcador ampliamente utilizado en reumatología. En el área de gastroenterología, resulta de gran utilidad para monitoreo de pacientes con enfermedad de Crohn y se considera un marcador importante en pacientes con pancreatitis. Tiene gran relevancia como marcador en la enfermedad cardiovascular y en enfermedad vascular cerebral.¹³

En el paciente críticamente enfermo, se ha demostrado una correlación significativa entre la capacidad fibrinolítica del plasma y los niveles séricos de PCR, reforzando la asociación entre PCR y la respuesta inflamatoria.^{11, 13}

Por otra parte, la elevación de la PCR se ha demostrado en diversas entidades no infecciosas, incluyendo durante el período posoperatorio, después de un infarto al miocardio y en enfermedades reumatológicas.

Las concentraciones de PCR se incrementan rápidamente como respuesta a la inflamación, y tiene una vida media corta (aproximadamente de 19 horas). Diversos estudios han demostrado niveles elevados de PCR en pacientes con sepsis; sin embargo, su desempeño como biomarcador diagnóstico no es muy convincente.^{14 - 16}

- Utilidad como Biomarcador Diagnóstico

La PCR se encuentra en pequeña cantidad en el plasma sanguíneo (0.8 mg/l), pero se incrementa en procesos infecciosos, inflamatorios, traumáticos y neoplásicos. La cinética

de los niveles séricos de la PCR se correlaciona con el estímulo inflamatorio. Luego de un estímulo inflamatorio agudo, la concentración de PCR aumenta rápidamente por encima de 0.5 mg/dl durante las primeras 6 horas y alcanza un pico en 48 horas, que refleja la extensión de la lesión. Una vez que el estímulo desaparece, sus niveles disminuyen rápidamente a su estado basal.¹⁷

Por el método de turbidimetría, se consideran como normales los valores menores de 0.6 mg/dl, aunque concentraciones hasta 1 mg/dL no son inusuales. Las cifras de 1 a 10 mg/dL se consideran como moderadamente elevadas y, como muy altas las mayores de 10 mg/dL. Los resultados pueden informarse en mg/L o bien en mg/dl y se debe tener en cuenta para evitar errores de interpretación.⁸

La mayoría de los pacientes (80%-85%) con niveles mayores de 15 a 20 mg/dL, tienen una infección bacteriana.^{8, 11}

Los métodos usuales para la determinación de las concentraciones de PCR son menos precisos cuando éstas son menores de 1 mg/dL, así que el uso de métodos de alta sensibilidad, como por ejemplo PCR ultrasensible, son de gran utilidad para distinguir los niveles basales de PCR de los que se presentan durante la inflamación aguda, o incrementos moderados durante la inflamación crónica y para la evaluación del riesgo cardiovascular.^{17, 18}

Se considera a la PCR como el biomarcador de infección más utilizado en pacientes críticamente enfermos, tanto adultos como niños. Al respecto, de un total de 190 pacientes adultos en UCI, Ugarte et al reportaron una sensibilidad de 67.6% y una

especificidad de 61.3% para el diagnóstico de infección, utilizando un valor de 7.9 mg/dL como punto de corte.

En 112 pacientes admitidos en la UCI, Póvoa et al reportaron que las concentraciones séricas de PCR mayores a 8.7 mg/dL se asociaron con el diagnóstico de infección, mostrando una sensibilidad de 93.4% y una especificidad de 86.1%. Refirieron que al conjuntar la concentración de PCR con una temperatura corporal mayor a 38.2 °C se incrementó la especificidad para el diagnóstico de infección al 100%.

Por otra parte, Sierra et al reportaron una sensibilidad de 94.3% y una especificidad de 87.3% utilizando un punto de corte de 8 mg/dL y señalaron que los valores de la mediana de PCR se encontraban significativamente más elevados en pacientes con sepsis (18.9 mg/dL; IC 95% = 17.1 a 21.8) en comparación de pacientes sin infección con SIRS (1.7 mg/dL; IC 95% 2.4 a 5.5).^{18, 20}

Es importante señalar que algunos autores refieren que los valores absolutos de PCR tienen una utilidad limitada. Existe un importante traslape en los niveles de PCR entre pacientes con infección y pacientes sin infección; de manera particular en la UCI donde usualmente los pacientes tienen diversas causas de inflamación. Adicionalmente, los pacientes adultos mayores tienen niveles basales elevados de PCR antes de ingresar a la UCI, debido a comorbilidades asociadas con procesos inflamatorios. Por lo anterior, la determinación elevada del nivel de PCR sugiere de manera importante la existencia de infección y es aconsejable seguir su curso temporal.¹⁵

- Utilidad como Biomarcador Pronóstico

En un estudio prospectivo, Lobo et al reportaron que al ingreso de los pacientes en UCI, aquellos con niveles séricos de PCR >10 mg/dL tuvieron una frecuencia significativamente más elevada de falla respiratoria, renal y en la coagulación. Además, los pacientes con concentraciones de PCR >10 mg/dL al ingreso en UCI, pero que disminuyeron después de 48 horas tuvieron una mortalidad de 15%, mientras que los pacientes con niveles persistentemente elevados tuvieron una mortalidad de 61% (RR = 0.25; IC95% = 0.07 - 0.91; P <0.05).²⁰ En otro estudio, Ho et al reportaron que los pacientes con niveles elevados de PCR al egresar de la UCI, tuvieron mayor riesgo para re-ingreso y, en éstos pacientes constituyó un factor predictivo independiente de mortalidad hospitalaria.²¹

Menéndez et al reportaron que un valor de PCR > 21.9 mg/dL al ingreso de pacientes con diagnóstico de Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) se asoció de manera independiente con falla en el tratamiento.²²

- Utilidad como Biomarcador para Guía Terapéutica

La duración óptima de la terapia antimicrobiana en pacientes críticamente enfermos con sepsis es controversial. De allí, la importancia para utilizar biomarcadores que orienten la duración de la antibioticoterapia, con el objeto de reducir la frecuencia de efectos adversos, reducir costos y disminuir potencialmente el desarrollo de resistencia antimicrobiana.²³

En un estudio de tipo retrospectivo, se refirió que la disminución en los niveles de PCR correspondientes al 25% a partir de su concentración al ingreso del paciente a UCI, constituyó un buen indicador para resolución de la sepsis con una sensibilidad de 97%,

especificidad de 95% y valor predictivo de 97%. Por otra parte, se refiere que un neumonía adquirida en la comunidad, una disminución de la PCR menor al 60% en los primeros 3 días después del ingreso hospitalario o menor del 90% hacia los 7 días posteriores al ingreso, se asocia con una inadecuada respuesta al tratamiento antibiótico empírico.^{15, 18, 22}

Es importante resaltar que en el paciente con sepsis, se registra una importante variabilidad en los niveles de PCR, situación que ha dificultado el definir la concentración plasmática en la que se podría recomendar la suspensión de la terapia antibiótica.¹⁹

- PCR versus Procalcitonina

En diversos estudios se ha comunicado que la Procalcitonina (PCT) constituye un marcador con mayor confiabilidad para sepsis en comparación con la PCR. Sin embargo, también existen numerosos estudios en los que se afirma lo contrario. Luzzani et al reportaron que los niveles de PCT predijeron la presencia de infección de manera más confiable en comparación con los niveles de PCR en 70 pacientes adultos críticamente enfermos. Dos estudios de meta-análisis concluyeron que la PCT tuvo un mejor desempeño como indicador diagnóstico en comparación con la PCR. En otro estudio que incluyó pacientes adultos con sospecha clínica de NAC y sepsis, Gaini et al reportaron que la PCR tuvo mejor desempeño en comparación con la PCT como marcador diagnóstico de infección y sepsis, mientras que la PCT presentó mejor desempeño como marcador de gravedad.²⁴

En una revisión y meta-análisis efectuados por Tang et al se analizaron 18 estudios publicados que fueron realizados en pacientes críticamente enfermos y concluyeron que

la PCT no tuvo la capacidad para diferenciar de manera suficientemente confiable entre sepsis y la presencia de diversas entidades inflamatorias.²⁵

- Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)

Desde hace muchas décadas, la VSG ha sido utilizada como el método que refleja la respuesta de fase aguda. Se define como la velocidad, expresada en milímetros, con la que precipitan los eritrocitos (durante 1 hora), utilizando una muestra de sangre no coagulada. Tiene una elevada sensibilidad para detectar inflamación sistémica, pero a expensas de una baja especificidad.²⁶

La VSG representa una medida indirecta de la concentración existente de proteínas de fase aguda; se modifica por algunas variables como la viscosidad plasmática, el tamaño, forma y cantidad de eritrocitos y las fuerzas de repulsión que actúan entre ellos, determinadas por el ácido siálico de su superficie, cuya carga negativa actúa repeliendo otros eritrocitos. El incremento en la concentración de proteínas de fase aguda, como el fibrinógeno, las α_2 y γ globulinas, se traduce en un aumento de la agregación de los eritrocitos (formación de pilas de monedas o Fenómeno de Rouleaux) y, por tanto, en una precipitación más rápida.²⁷

La VSG presenta variaciones según el género y la edad del paciente. El método más sensible para su determinación es el de Westergren. Los valores normales en adultos menores de 50 años oscilan entre 0 a 15 mm/h en hombres y de 0 a 20 mm/h en mujeres. La VSG se eleva a las 48 horas después de iniciarse un proceso inflamatorio y se normaliza hasta 10 días después de haberse terminado.^{26, 27}

Se considera como la prueba tamiz en diferentes entidades inflamatorias y es útil para diferenciar procesos inflamatorios de los no inflamatorios. Las determinaciones seriadas de la VSG son de utilidad para el seguimiento de pacientes con artritis reumatoide, arteritis temporal y polimialgia reumática; así como en algunas infecciones u otras condiciones inflamatorias. La VSG baja se debe a cambios morfológicos de los eritrocitos, como ocurre en la anemia de células falciformes, la esferocitosis hereditaria y las hemoglobinopatías; también se encuentra baja por alteraciones en las proteínas plasmáticas o en enfermedades que se caracterizan por aumento en la viscosidad plasmática como la policitemia vera.^{27, 28}

- Eosinófilos

Los eosinófilos son células derivadas de progenitores mielocíticos que se encuentran en la médula ósea. Ocupan aproximadamente 3% de la médula ósea sana y, de esta proporción, el 37% se diferencian totalmente. Su tiempo para maduración en la médula ósea es entre 2 a 6 días, su vida media en circulación es de 18 horas y su permanencia en tejido conectivo comprende varios días. Los factores de crecimiento hematopoyético tales como el factor de crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y las interleucinas (IL) 3 y 5 constituyen factores importantes para la regulación de la eosinofilopoyesis. Lo anterior, representa la clave en la fase efectora de la respuesta inmune ante un proceso infeccioso, en el que se secretan tales citoquinas, produciendo proliferación y diferenciación de linfocitos "T" en sus subpoblaciones efectoras, como son las células "T colaboradoras 1" (Th1) y "células T colaboradoras 2" (Th2). Cuando los linfocitos CD4 se diferencian en Th1 y Th2, liberan citoquinas que se encuentran en equilibrio por mecanismos regulatorios, generando una respuesta contrarreguladora en la

que el INF γ producido por las Th1 inhibe a las Th2, mientras que IL4 producida por las Th2 inhibe a las Th1.^{29,}

Algunos autores postulan que en un proceso infeccioso bacteriano existe predominio en la respuesta de las Th1 sobre la respuesta de Th2, lo cual origina supresión de las citoquinas producidas por la respuesta de las Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-10). Esta teoría explica la existencia de eosinopenia secundaria a procesos infecciosos con respuesta de Th1 y supresión de Th2.^{29, 30}

Estudios Clínicos

Shaabam et al realizaron un estudio prospectivo incluyendo 68 pacientes adultos que ingresaron a una UCI médica con objeto de comparar el desempeño diagnóstico de la Eosinopenia, con la Procalcitonina y la PCR, para distinguir entre causas infecciosas y no infecciosas del SIRS. Al ingreso a UCI, de manera ciega a cada paciente se le efectuó determinación de eosinófilos, Procalcitonina y PCR; además de que fueron clasificados en 5 grupos: Negativo (sin SIRS) 5 pacientes; SIRS 32 pacientes; sepsis severa 11 pacientes y choque séptico 5 pacientes. Cuando la temperatura corporal del paciente excedió 38.3°C se tomaron hemocultivos antes de iniciar antibioticoterapia. Asimismo, clínicamente se decidió tomar urocultivo, cultivo del líquido cefalorraquídeo y de esputo. En sus resultados, se reportó que el valor promedio para la cuenta de eosinófilos en el grupo sin infección fue de 130 células/mm³ y en el grupo de pacientes con infección fue de 45 células/mm³. El nivel de PCR tuvo una mediana de 32.5 mg/L en el grupo sin infección y en el grupo con infección fue de 148 mg/L. Los valores de Procalcitonina fueron de 0.44 μ g/L y de 6.3 μ g/L en ambos grupos de manera respectiva. Con un punto de corte de 70 mg/L, el nivel de PCR produjo una sensibilidad diagnóstica de 94%,

especificidad de 84%, valor predictivo positivo de 83% y valor predictivo negativo de 94%. En un punto de corte de 1.5 µg/L, la sensibilidad de Procalcitonina fue 84%, especificidad de 92%, con un valor predictivo positivo 90% y valor predictivo negativo 87%. La cuenta de neutrófilos (punto de corte 50 células/mm³) produjo una sensibilidad de 81%, especificidad de 65%, valor predictivo positivo de 60% y valor predictivo negativo de 80%. Los autores concluyeron que la Eosinopenia constituyó un marcador serológico muy sensible en la sepsis, pero sin mucha especificidad.³¹

En el año 2008 Abidi et al publicaron los resultados de un estudio prospectivo en el que compararon la utilidad de la Eosinopenia y la PCR en el diagnóstico de sepsis. En su estudio incluyeron 177 pacientes que ingresaron a la UCI. La edad promedio de los pacientes fue 42 años. La mortalidad durante la estancia en UCI fue 68%. Clasificaron a los pacientes en grupo negativo 21% (n=37 pacientes); grupo SIRS 11% (n=20); grupo sepsis 23% (n=41); grupo sepsis severa 31% (n=55) y grupo de choque séptico 14% (n=24). La comparación que realizaron entre los grupos tanto de la cuenta de eosinófilos como del nivel de PCR mostró diferencias significativas. Los resultados de la comparación entre los grupos sin infección y con infección mostraron para el conteo de eosinófilos una media de 109 (102-121) en grupos sin infección y de 13 (8-28) en grupos con infección ($p < 0.001$). La PCR fue de 42 (18-79) y de 108 (58-198) en los grupos sin infección y con infección respectivamente ($p < 0.001$). La cuenta de eosinófilos tuvo un valor discriminativo mayor que el nivel de PCR. En su estudio, también efectuaron las comparaciones entre el grupo SIRS con los grupos con infección, en donde la cuenta de eosinófilos tuvo una mediana de 121 (64-121) en pacientes con SIRS y fue de 13 (8-28) en pacientes con infección ($p < 0.001$). La mediana del nivel de PCR fue de 59 (17-85) y de 102 (58-198) en los grupos con SIRS y con infección, de manera respectiva sin que

tuvieran diferencia estadística entre ambas ($p = 0.175$). Los autores concluyeron que la eosinopenia se desempeñó como un buen marcador diagnóstico para distinguir entre grupos con infección y grupos sin infección. Sin embargo, discriminó de manera más moderada entre los grupos de pacientes con SIRS y con infección.³²

Para evaluar la utilidad de la Eosinopenia y las concentraciones de PCR como marcadores de septicemia (sepsis con hemocultivo positivo), Ho y Towler realizaron un estudio en el que incluyeron 22 pacientes con diagnóstico de septicemia (casos) y 44 controles. En los resultados los autores reportaron que las concentraciones de ambos marcadores tuvieron significancia estadística ($p < 0.001$). Sin embargo, en el análisis multivariado con regresión logística, únicamente la PCR se asoció de manera significativa con el diagnóstico de septicemia con un OR = 1.21 (por incremento de 10 mg/L) y un IC95% = 1.01-1.39 ($p = 0.007$). A partir de sus resultados, los autores indicaron que la Eosinopenia no proporcionó información diagnóstica adicional a las determinaciones de PCR.²¹

Osei-Bimpong et al efectuaron un estudio con el propósito de revisar los valores de referencia normales de la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) y evaluar la correlación entre VSG y PCR. De manera prospectiva analizaron 295 individuos sanos. Sus resultados indicaron que la VSG normal en promedio fue de 10 mm/1 hr (rango, 0-25) tanto en hombres como en mujeres con edades menores a 40 años. Hacia los 60 años de edad, el valor de VSG aumentó en promedio a 18 mm/1 hr (rango, 0-35), tanto en hombres como en mujeres. Los valores de PCR en sujetos ≤ 40 años presentaron un rango normal de 0 – 10 mg/l y, en mayores de 40 años, el rango normal osciló entre 0 –

18 mg/l. Sin embargo, existe consenso de que el rango normal de PCR en todos los grupos de edad es de 0 – 10 mg/l. Los autores indicaron que los valores tanto de la VSG como de PCR se modifican debido a la patogénesis del proceso inflamatorio, así como también influye el estado clínico del paciente. En contraste con una rápida respuesta de la PCR, la respuesta de la VSG es más lenta y se verifica hasta 24 – 48 horas después de que inició el proceso inflamatorio; sin embargo, la persistencia de un nivel elevado de VSG constituye un buen indicador, reflejando que la condición inflamatoria aún no se ha resuelto de manera completa, a pesar de que se encuentren valores normales de PCR. Por lo que sugieren que ambas pruebas deben realizarse en tándem y, que esta aparente duplicación puede proporcionar información adicional sobre la evolución del proceso inflamatorio. Además, la VSG es una prueba relativamente no costosa.³³

En 2010, Colombet et al publicaron un estudio retrospectivo en el que comunicaron la concordancia entre la VSG y la PCR. Definieron como valor normal de PCR una concentración ≤ 10 mg/L y, la VSG se consideró normal con valores ≤ 30 mm/h. En su estudio incluyeron 5,777 pacientes de los que encontraron elevación de PCR en 35% y 58% tuvieron elevaciones en la VSG. Refirieron una concordancia del 67% en los pacientes entre VSG y PCR, con ambos marcadores elevados en 30% y con valores normales en 37%. Adicionalmente, se encontró no concordancia en 33% con elevación de VSG/PCR normal en 28% y una VSG normal/PCR elevada en 5%. En 25 pacientes con niveles elevados de PCR y VSG normal, se diagnosticó un proceso inflamatorio activo (VSG falso negativo). Por otra parte, 74 pacientes tuvieron elevación de VSG con valores normales de PCR en 32% (falso positivo). Los autores indicaron que la VSG no proporcionó información adicional a la determinación de PCR, por lo que recomiendan realizar únicamente la determinación de PCR.³⁴



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El realizar un diagnóstico oportuno de sepsis tiene una importancia fundamental sobre la morbilidad y mortalidad de los pacientes admitidos en los servicios de salud.²

Los parámetros que participan en la sepsis no son específicos y frecuentemente se traslapan con la presentación clínica del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica por otras causas (SIRS).^{3,6}

Es fundamental establecer la etiología del SIRS, debido a que, de la realización de un adecuado abordaje diagnóstico depende un oportuno tratamiento. Cuando el SIRS se debe a un proceso infeccioso, se establece el diagnóstico de sepsis. La transformación hacia un proceso grave e irreversible puede ser fatal en este tipo de pacientes en caso de no instaurar un soporte diagnóstico y terapéutico eficaz. La respuesta inflamatoria puede conducir a sepsis severa y choque séptico con todas las consecuencias fisiopatológicas correspondientes, es decir, depleción de volumen sanguíneo, vasodilatación periférica, hipercatabolismo, depresión miocárdica, disfunción multiorgánica y, finalmente la muerte.

6,8

Diferentes análisis y reportes de casos han mostrado que la respuesta inflamatoria sistémica puede ser la manifestación inicial de una patología no infecciosa; por ejemplo, en el caso de la pancreatitis aguda, esclerosis múltiple y enfermedad inflamatoria intestinal. Otras causas no infecciosas de SIRS que se han referido en la literatura incluyen isquemia mesentérica, enfermedades autoinmunes, cirrosis hepática, perforación

intestinal, enfermedad coronaria, abuso de sustancias (cocaína), procedimientos quirúrgicos y reacciones transfusionales.^{15, 16}

El diagnóstico etiológico del SIRS usualmente es tardío, haciendo necesaria la ayuda de pruebas adicionales para decidir el inicio o no del mejor esquema antibiótico.¹⁸

A la fecha, no existe un marcador ideal de infección que sea altamente específico y sensible, que sea fácil su determinación analítica, no costoso y, que se correlacione con la gravedad de la infección y pronóstico del paciente.^{12, 13}

En diversos estudios se ha señalado el papel de los niveles de Procalcitonina y del Receptor Expresado en Células Mieloides-1 para diferenciar entre causas infecciosas y no infecciosas del SIRS. Estas pruebas usualmente son costosas y se requiere tiempo para tener a disposición sus resultados, características no idóneas para establecer el diagnóstico temprano de sepsis.¹⁵

Se han establecido diferentes parámetros para evaluar la naturaleza del SIRS y entre éstos, la medición de marcadores de fase aguda desempeña una función primordial. Los métodos utilizados para detectar la respuesta de fase aguda son la VSG y la concentración de PCR. Probablemente, el biomarcador de infección más ampliamente utilizado en el paciente críticamente enfermo es la PCR. En términos generales, se reporta una sensibilidad de 67% y una especificidad de 61% para diagnóstico de infección, utilizando un punto de corte de 7.9 mg/dL.³⁵

Diversos autores señalan que la principal desventaja de la PCR radica en que constituye un marcador específico para sepsis y que sus niveles pueden incrementarse en diversas entidades inflamatorias.^{25, 27}

Por otra parte, a pesar de la gran utilización de la PCR, continúa determinándose la VSG, usualmente de manera conjunta. Recientemente existe interés en el hecho de que ambos biomarcadores son afectados durante el proceso inflamatorio, pero con un patrón temporal o diferente cinética. En contraste con la rápida respuesta de la PCR, la VSG presenta una respuesta más lenta al inicio del proceso inflamatorio, pero su persistencia puede constituir mejor indicador de que aún no se ha resuelto el proceso, incluso a pesar de encontrar valores normales en la concentración de PCR. ^{34, 36}

La eosinopenia es una respuesta inflamatoria frecuente ante procesos infecciosos agudos, referida por primera vez por Zappert et al desde el año de 1893. A partir de la década de los 90, resurge el interés por determinar la cuenta de eosinófilos como predictiva de complicaciones en el SIRS. Se postula que la eosinopenia que ocurre durante el transcurso de una infección aguda se relaciona con la producción de factores quimiotácticos. Gil et al estudiaron el papel de la eosinopenia en síndromes inflamatorios y concluyeron que la sepsis se asociaba de manera importante con leucocitos $>10,000$ células/mm₃ y con cuentas de eosinófilos menores de 40 células/mm³. ³⁷

Por otra parte, Adibi et al en un estudio reciente evaluaron el valor diagnóstico de la eosinopenia para distinguir entre infección y no infección en pacientes admitidos a la UCI, en comparación con PCR. Adibi et al indicaron en su estudio que la eosinopenia mostró un desempeño moderado para discriminar entre SIRS e infección. ³²

En virtud de lo anteriormente expuesto, se planteó el siguiente cuestionamiento:

¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de la concentración de PCR, de la VSG y la cuenta de eosinófilos como marcadores para distinguir entre causas infecciosas y no infecciosas del SIRS en pacientes adultos que ingresan al Servicio de Medicina Interna?



JUSTIFICACIÓN

La sepsis constituye la principal causa de mortalidad en pacientes que se encuentran internados. Su diagnóstico no siempre es fácil, especialmente en el paciente críticamente enfermo, en quien los signos clásicos de sepsis pueden estar ausentes o encontrarse asociados con numerosas entidades patológicas y, usualmente los cultivos microbiológicos con frecuencia son negativos.^{1-3, 5}

Los biomarcadores son moléculas biológicas que caracterizan procesos normales o patológicos y que pueden ser objetivamente cuantificados. Estos biomarcadores se emplean como un elemento para apoyar el proceso diagnóstico, evaluar la gravedad de la enfermedad y el pronóstico del paciente, así como también monitorizar la respuesta al tratamiento.^{9, 11}

Se refiere que más de 170 biomarcadores han sido evaluados a nivel mundial, por su potencial utilidad en pacientes con sepsis; sin embargo, la mayoría solo se encuentran disponibles en muy pocos centros hospitalarios o unidades de investigación, son sumamente costosos y su resultado no se obtiene con la oportunidad necesaria.⁹

Por sus características, el biomarcador más ampliamente utilizado es la PCR. La determinación de PCR para diferenciar entre sepsis y SIRS por causas no infecciosas, continúa siendo materia de discusión en la literatura especializada; adicionalmente, se está evaluando su desempeño pronóstico y como un elemento que oriente las decisiones terapéuticas, particularmente en relación con el inicio y duración óptima de la terapia antimicrobiana.^{15, 19}

En este tenor, independientemente de que continúan investigándose novedosos biomarcadores, recientemente ha surgido la inquietud por indagar el comportamiento de la PCR y compararlo con biomarcadores que se determinan de manera rutinaria en la práctica clínica, como la VSG y el conteo de eosinófilos.

Desde el punto de vista administrativo, resulta importante caracterizar la sensibilidad y especificidad de la PCR, la VSG y la cuenta de eosinófilos como marcadores de infección, para establecer un diagnóstico y tratamiento oportuno e impactar sobre la disminución de la mortalidad asociada con sepsis, ya que la frecuencia y severidad de las complicaciones resultan en elevados costos de la atención médica, así como también la duración óptima de la antibioticoterapia y eventos adversos para el paciente que impactan en la duración de la atención intrahospitalaria.



HIPÓTESIS

Hipótesis Nula (Ho): La concentración de Proteína C Reactiva, la Velocidad de Sedimentación Globular y el conteo de eosinófilos tienen valores similares de sensibilidad y especificidad diagnóstica, sin utilidad para distinguir entre causas infecciosas y no infecciosas del SIRS en pacientes adultos que ingresan al Servicio de Medicina Interna y sus determinaciones seriadas no aportan información sobre el desempeño diagnóstico de estos biomarcadores.

Hipótesis Alternativa (Ha 1): La concentración de Proteína C Reactiva, la Velocidad de Sedimentación Globular y el conteo de eosinófilos tienen diferentes sensibilidades y especificidades que permiten distinguir entre causas infecciosas y no infecciosas del SIRS en pacientes adultos que ingresan al Servicio de Medicina Interna y sus determinaciones seriadas aportan información sobre el desempeño diagnóstico de estos biomarcadores.



OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo General

- Evaluar la sensibilidad y especificidad diagnóstica de la PCR, VSG y la Eosinopenia como biomarcadores de detección de un proceso infeccioso en pacientes que ingresan al Servicio de Medicina Interna.

Objetivos Específicos

- Describir las características generales y clínicas de los pacientes con SIRS y pacientes con un proceso infeccioso que ingresan al Servicio de Medicina Interna del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite.
- Determinar la Sensibilidad y Especificidad de la PCR para diferenciar entre causas infecciosas y no infecciosas del SIRS.
- Determinar la Sensibilidad y Especificidad de la VSG para diferenciar entre causas infecciosas y no infecciosas del SIRS.
- Determinar la Sensibilidad y Especificidad de la Eosinopenia para diferenciar entre causas infecciosas y no infecciosas del SIRS.
- Establecer si el patrón temporal derivado de las determinaciones seriadas de la PCR, VSG y Eosinopenia, proporcionan información adicional respecto al desempeño diagnóstico de estos biomarcadores.



MATERIAL Y MÉTODO

Universo del Estudio

Pacientes adultos que se atendieron en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite del 1 de mayo 2012 al 30 de septiembre 2012.

Área de trabajo

Servicio de Medicina Interna (Piso de Medicina Interna, Piso de Nefrología y Unidad de Cuidados Intensivos Adultos).

Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite.

Tipo de estudio

Al presente trabajo se le clasificó de la siguiente forma:

- Observacional
- Comparativo
- Longitudinal
- Prospectivo

Período de tiempo del estudio

A partir del 1 de mayo del 2012 al 30 de septiembre del 2012.

Grupo de estudio

Criterios de inclusión

- Pacientes con edad igual o mayor de 18 años con Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

Criterios de exclusión

- Pacientes inmunocomprometidos.
- Pacientes que tuvieran algún tipo de enfermedad autoinmune.
- Pacientes que se encontraran bajo tratamiento crónico con corticosteroides o en quienes se haya prescrito corticosteroides una semana antes de su ingreso.
- Pacientes que estuvieran en quimioterapia citotóxica.
- Pacientes con patología hematológica conocida (leucemia-linfoma).

Criterios de eliminación

- Pacientes egresados del Servicio de Medicina Interna del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite, o que fallecieron en las primeras 24 horas de su admisión.

Muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra se aplicó la desviación estándar del nivel de PCR en pacientes infectados (114) que se encuentran internados, refiriéndose en la literatura un promedio de 184 mg/L \pm 114 y el valor de la concentración de PCR de los pacientes sin infección que equivale a 45 mg/dL.³¹

Por lo anterior, de acuerdo con Altman se requirieron 62 pacientes para rechazar las pruebas de contraste, con un poder de 0.90 (probabilidad). Se consideró la probabilidad asociada al error Tipo I en 0.05

Definiciones Operacionales del Estudio

Infección.- Fenómeno que se caracteriza por una respuesta de tipo inflamatoria ante la presencia de microorganismos en un tejido que normalmente es estéril.

Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS).- Constituye una respuesta inflamatoria producida por diversos estímulos, tanto infecciosos como no infecciosos (e.g. quemaduras, traumatismos, pancreatitis), y que se manifiesta por la presencia de dos o más de los siguientes criterios:

Temperatura corporal mayor de 38°C o menor de 36°C.

Frecuencia cardiaca mayor de 90 latidos por minuto.

Frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto o PaCO₂ menor de 32 mmHg.

Leucocitos tales mayor de 12,000 o por debajo de 4,000/μl, o bien, más del 10% de bandas.

Sepsis.- SRIS que se desarrolla en respuesta a una infección.

Sepsis grave.- Corresponde a la sepsis que se asocia con disfunción aguda de órganos, hipoperfusión tisular o hipotensión arterial.

Choque séptico.- Hipotensión (definida como tensión arterial sistólica [TAS] menor de 90 mmHg o una caída de la TAM \geq 40 mmHg), inducida por la sepsis, que persiste a pesar de la administración de líquidos y se acompaña de alteraciones en la perfusión tisular, como acidosis metabólica, oliguria o alteraciones en el estado mental.

Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (SDOM).- Conjunto de alteraciones en la función de órganos que se presenta en pacientes críticamente enfermos y que requiere diversas intervenciones médicas para mantenimiento de la homeostasis.

Sensibilidad.- (verdadero-positivos x 100 / [verdadero-positivos + falso-negativos]).

Especificidad.- (verdadero-negativos x 100 / [verdadero-negativos + falso-positivos]).

Operacionalización de Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento en que se recolectó la información del estudio	Años cumplidos	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Género	Concepto que distingue entre hombre y mujer	Género del paciente de acuerdo con diferenciación genital	Cualitativa dicotómica	Nominal Masculino Femenino

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Conteo absoluto de eosinófilos	Conteo total de eosinófilos en hemograma	Número absoluto células por mm ₃	Cuantitativa discreta	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Proteína C Reactiva	Proteína de fase aguda que se encuentra en suero.	Elevada >7.5 Normal 7.5 mg/dl	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Velocidad de Sedimentación Globular	Velocidad, expresada en milímetros, con la que precipitan los eritrocitos (durante 1 hora), utilizando una muestra de sangre no coagulada	Normal Mujeres 0–20 Hombres 0-15 Elevada Mujeres > 20 Hombres > 15 en mm/h	Cuantitativa discreta	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Estancia hospitalaria	Número de días que el paciente permaneció hospitalizado	Número de días	Cuantitativa discreta	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Infección	Diagnóstico de infección durante estancia hospitalaria	1.- Si 2.- No	Cualitativa	Nominal dicotómica

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Sitio de infección	Lugar inicial de infección responsable del SIRS	1-Sistema Nervioso 2.- Corazón 3.- Pulmón 4.-Gastro-intestinal 5.- Urinario 6.- Piel y Tejidos Blandos	Cualitativa	Nominal

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Aislamiento microbiano	Documentación de germen en los cultivos	1.- Si 2.- No	Cualitativa	Nominal dicotómica

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Tipo de germen	Agente etiológico responsable del SIRS	1.- Bacteria 2.- Virus 3.- Parásito	Cualitativa	Nominal

Aspectos Éticos

Durante el presente estudio aunque la atención primaria no dependía del estudio realizado dado que era observacional se dio a conocer los pormenores esperados de este estudio a los pacientes o familiares de los pacientes según el caso, sin embargo, no se requirió del consentimiento informado por escrito, en virtud de que el presente estudio es de índole observacional y no se desvía de la atención o cuidados rutinarios de la práctica médica en los pacientes internados en el servicio.

Procedimiento

Una vez aprobado el protocolo y registrado en la Jefatura de Enseñanza del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite, se incluyeron los pacientes adultos con diagnóstico de SIRS de acuerdo con los criterios de selección, que se atendieron en el Servicio de Medicina Interna durante el período del estudio.

Al momento de ingresar al Servicio de Medicina Interna, de cada paciente se registró su edad, género, diagnóstico principal y signos vitales. A cada paciente, se le clasificó en los siguientes grupos diagnósticos: Pacientes con SIRS y pacientes con Infección (sepsis y choque séptico). Asimismo, se registraron los resultados de la concentración de PCR, VSG y cuenta de eosinófilos.

Por otra parte, de acuerdo con los lineamientos establecidos, se obtuvieron hemocultivos cuando la temperatura corporal del paciente fue mayor a 38° C, reunía los criterios de sepsis o requirió de terapia vasopresora por sospecha de choque séptico. La muestra para hemocultivo se obtuvo a partir de dos diferentes sitios, mediante un catéter arterial o venoso. Se obtuvieron muestras para otros cultivos microbiológicos incluyendo orina, líquido cefalorraquídeo y secreción de vías respiratorias de acuerdo con las circunstancias clínicas y de manera previa al inicio de terapia antimicrobiana empírica. El tratamiento antimicrobiano empírico se fundamentó en el diagnóstico presuntivo, sea mediante evidencia clínica por su sintomatología, o sea por apoyo con estudios complementarios a los cultivos según el caso mediante estudios de gabinete (radiografía, tomografía,

ultrasonido y resonancia magnética) y se modificó de acuerdo al patógeno aislado y pruebas de sensibilidad antimicrobiana.

Se realizaron determinaciones seriadas de PCR, VSG y conteo de eosinófilos a los días 1 y 5 de la estancia hospitalaria. La información correspondiente se asentó en el formato específico para la recolección de datos (Anexo I). Los datos recolectados se capturaron en una hoja de cálculo electrónica. De manera posterior al procesamiento estadístico de los datos, se programaron tres reuniones de trabajo con la participación del M.E. en Medicina Interna Andrés Domínguez Borgúa y del M.C. Rubén Omar García Ramírez. El producto derivado de dichas reuniones consistió en un informe por escrito conteniendo disquisiciones en relación con los resultados, selección de material gráfico y cuadros de resumen. En el informe también se registraron conclusiones emitidas de acuerdo con las implicaciones de los resultados y limitaciones del estudio. Finalmente, se procedió a la redacción del informe técnico definitivo para presentación de tesis de posgrado.

Plan de Análisis

La información recolectada se analizó con estadística descriptiva de acuerdo con métodos convencionales. Los datos evaluados en escala nominal (observaciones cualitativas) se describieron en términos de porcentajes o proporciones. Además, la información se resumió en tablas de frecuencia y se elaboraron gráficas fragmentarias (de pastel) o bien, gráficas de barras. Los datos evaluados en escala numérica (observaciones cuantitativas) se describieron en términos de porcentajes o proporciones, media aritmética (promedio) y desviación estándar, o mediana. La información se resumió en tablas de frecuencia y se representó visualmente con histogramas de frecuencia y gráficas de caja y líneas.

Las pruebas de significancia estadística se realizaron con t de Student. Para evaluar las asociaciones entre los biomarcadores y la evolución temporal, se utilizó un modelo general de regresión lineal para cuantificaciones repetitivas o seriadas, considerando el efecto del tiempo (en días).

El desempeño diagnóstico de cada biomarcador para detectar infección vs SIRS se evaluó mediante la elaboración de curvas de características operacionales (ROC) comparando su Área Bajo la Curva.

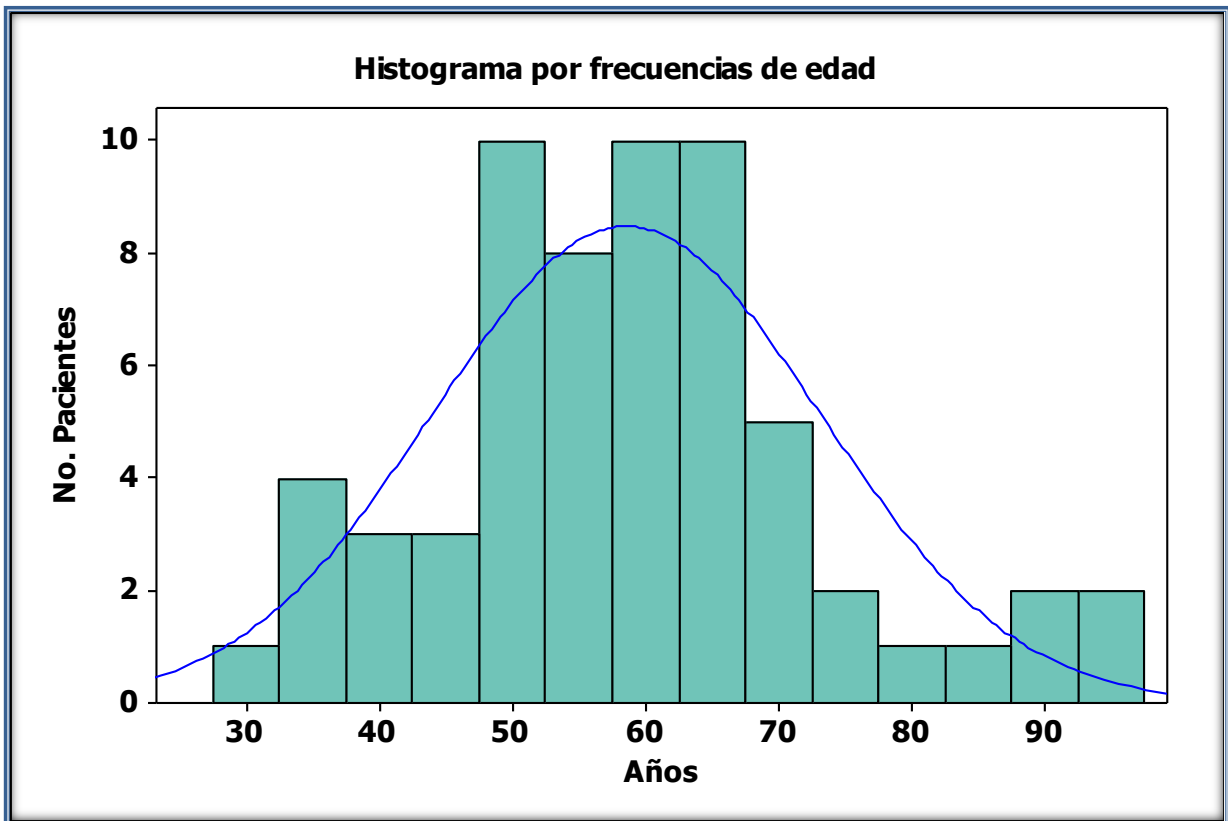
Además, el mejor valor umbral con su intervalo de confianza 95% (IC95%) para cada biomarcador se definió como la suma que maximizó la sensibilidad y especificidad y el porcentaje de pacientes clasificados de manera correcta.⁴⁰

Para la significancia estadística se consideraron valores $p < 0.05$ y la totalidad del análisis se realizó utilizando el programa estadístico Stata versión 10, Stata Corporation, College Station, TX, EE.UU.

Características Generales

La muestra estuvo conformada por un total de 62 pacientes ($n = 62$) de los cuales 37/62 pacientes (59.7%) correspondieron al género masculino y, 25/62 (40.3%) fueron del género femenino. Los pacientes tuvieron una edad comprendida entre 29 – 94 años (edad media = 58.56 ± 14.57 años) tal como se muestra en la gráfica 1.

Gráfica 1

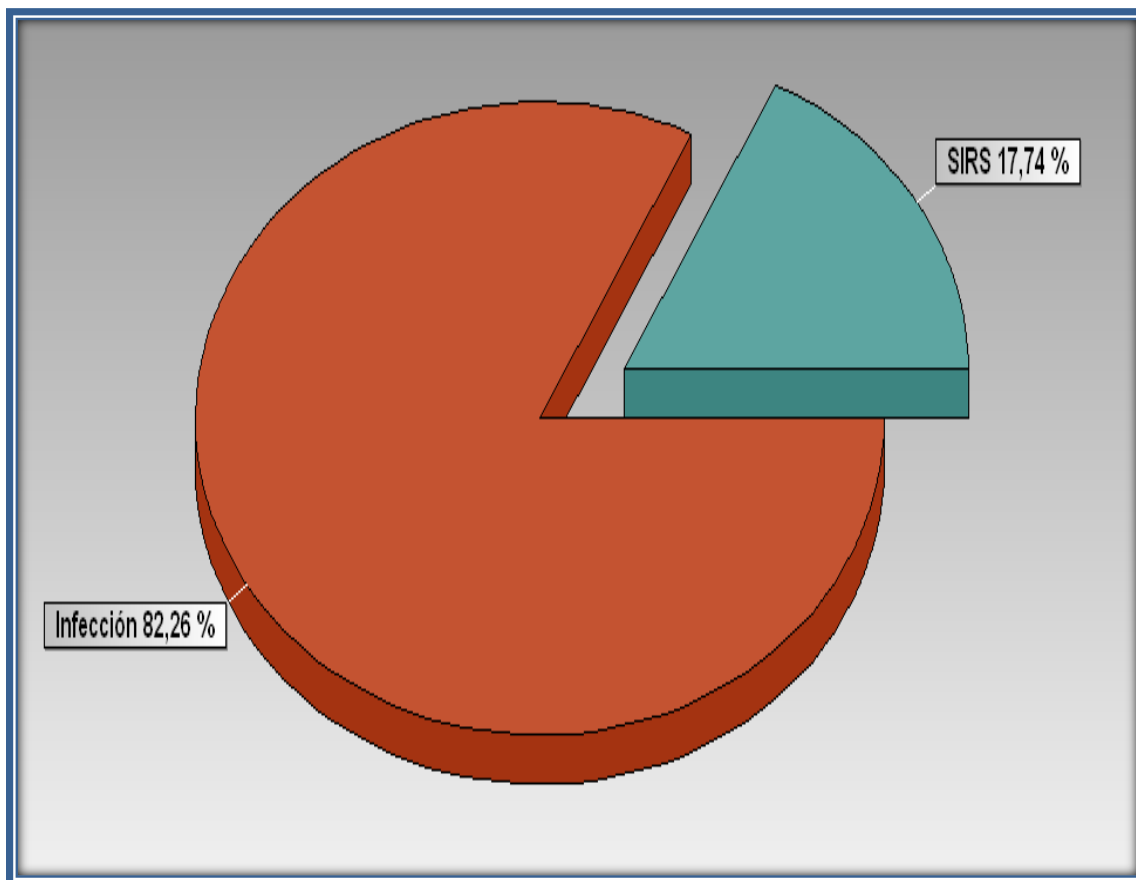


Fuente: Hoja de recolección de datos. Anexo I.

De acuerdo con la clasificación diagnóstica se encontraron 51/62 pacientes con infección (sepsis y choque séptico) y, 11/62 pacientes fueron clasificados con SIRS, tal como se muestra en la gráfica 2.

Gráfica 2

Proporción de pacientes de acuerdo con la clasificación diagnóstica

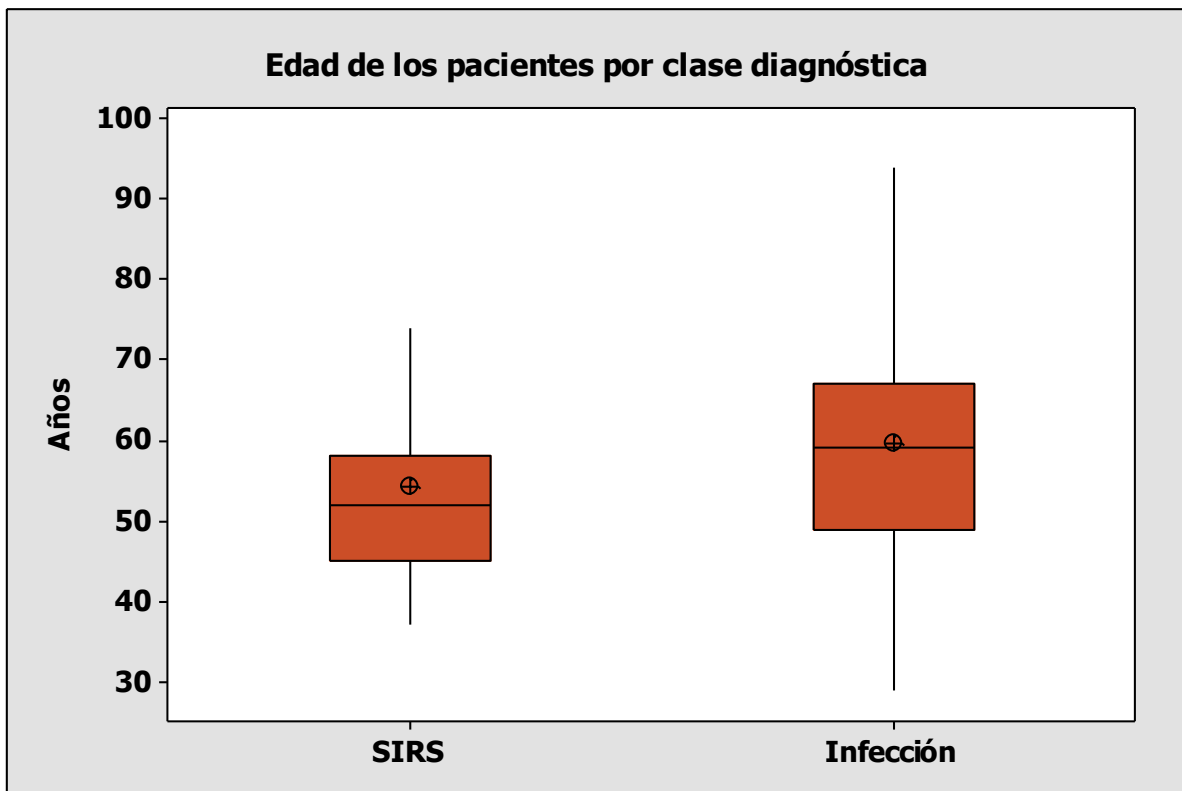


Fuente: Hoja de recolección de datos. Anexo I.

En la gráfica 3 se ilustra la comparación de la edad promedio entre los pacientes de acuerdo con la clasificación diagnóstica.

En términos generales se observa que los pacientes clasificados con infección tuvieron una edad promedio mayor respecto los clasificados con SIRS, sin evidenciarse diferencia estadísticamente significativa ($t = -1.102$; $p = 0.275$).

Gráfica 3



Clasificación	Edad (media \pm de)
SIRS	54.18 \pm 11.6 años
Infección	59.51 \pm 15.0 años

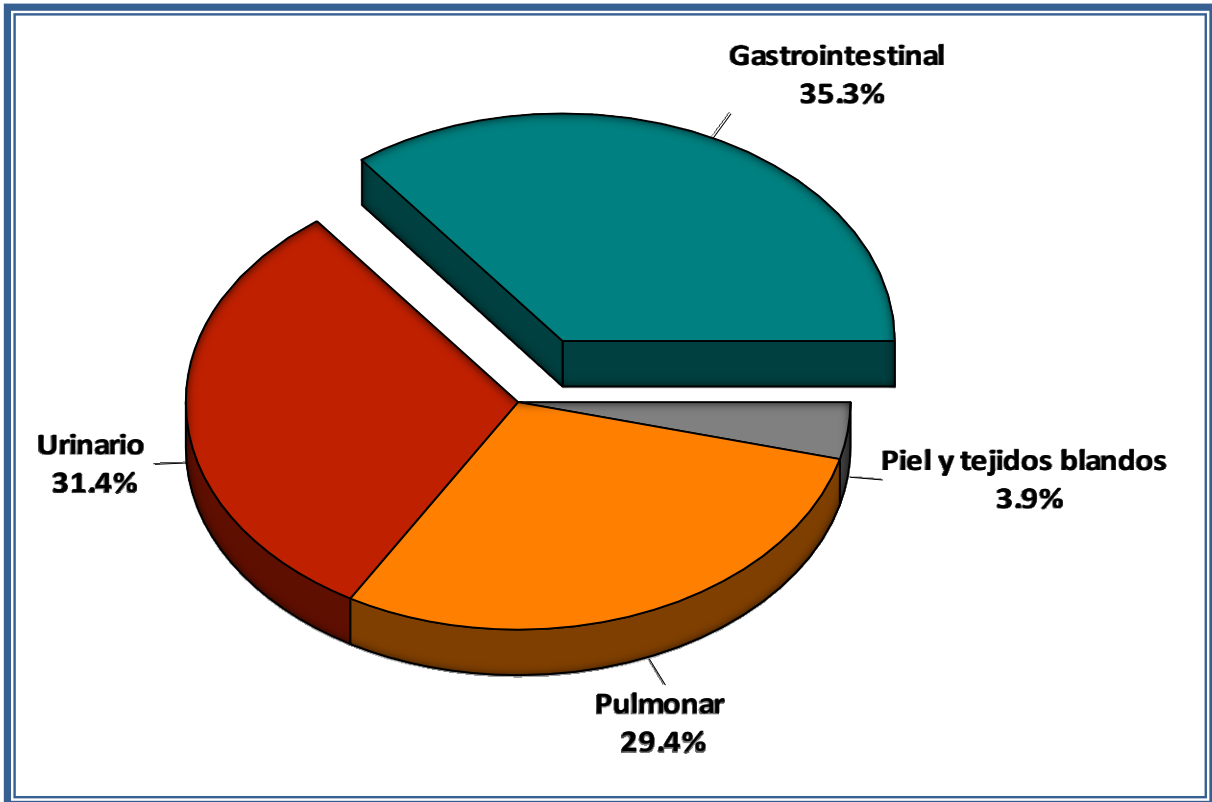
Fuente: Hoja de recolección de datos. Anexo I.

Sitio de Infección

En el grupo de pacientes con infección (n = 51) se encontró que el sitio de origen del proceso infeccioso, con mayor frecuencia se localizó a nivel gastrointestinal (18/51), seguido por el urinario (16/51), por origen pulmonar (15/51) y, en menor proporción por infección en piel y tejidos blandos (2/51) (Véase gráfica 4).

Gráfica 4

Proporción de sitios de origen del proceso infeccioso



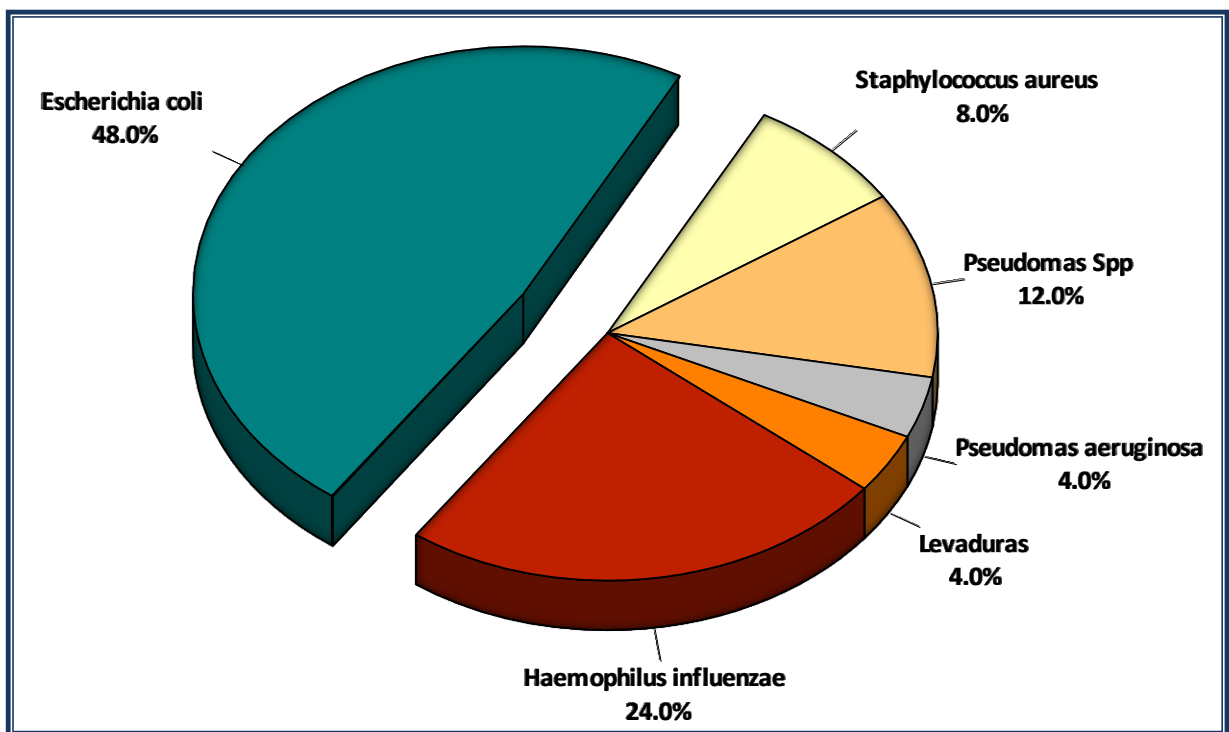
Fuente: Hoja de recolección de datos. Anexo I.

Aislamiento Microbiano

En la gráfica 5 se muestra la proporción de los microorganismos que fueron aislados. Adicionalmente, en un paciente se documentó un resultado positivo en análisis de BAAR.

Gráfica 5

Frecuencia de microorganismos aislados

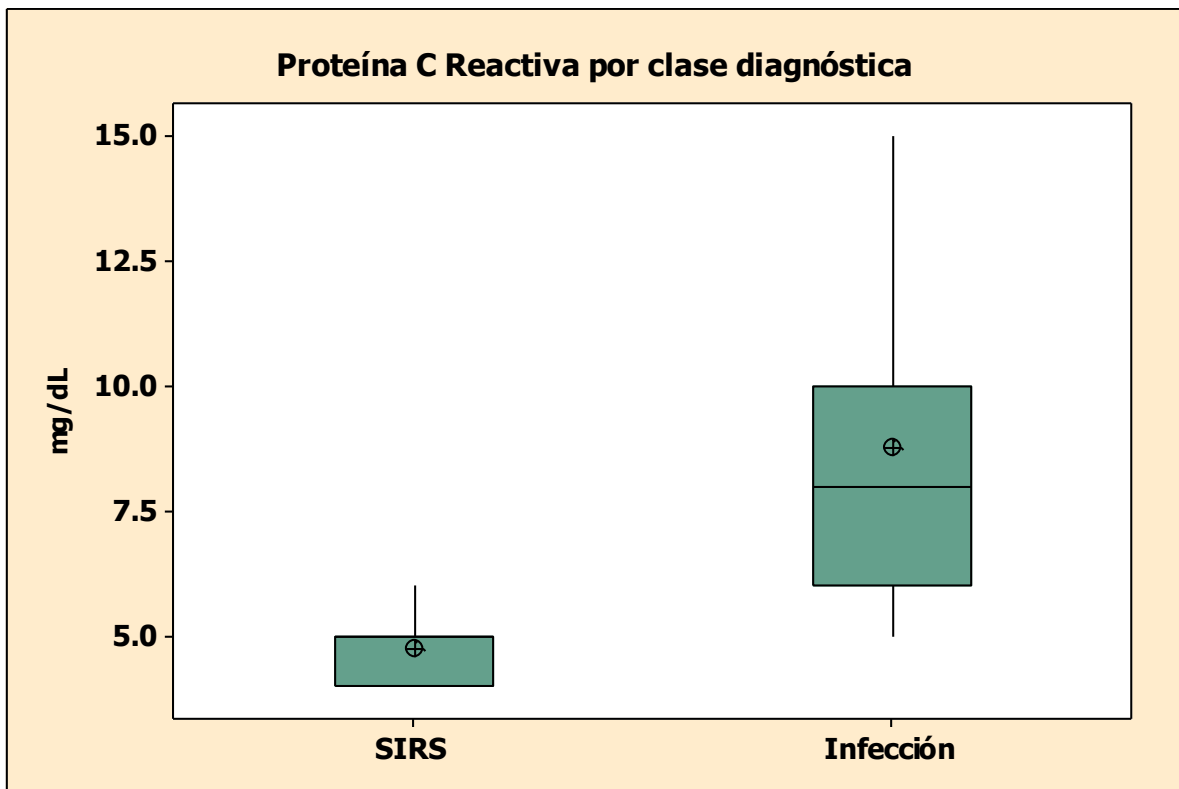


Fuente: Hoja de recolección de datos. Anexo I.

Biomarcadores

En relación con los resultados reportados de la concentración de Proteína C Reactiva determinados al ingreso de los pacientes, se demostró diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes clasificados con SIRS únicamente y pacientes clasificados con infección ($t = - 4.591$; $p < 0.001$), como se muestra en la gráfica 6.

Gráfica 6

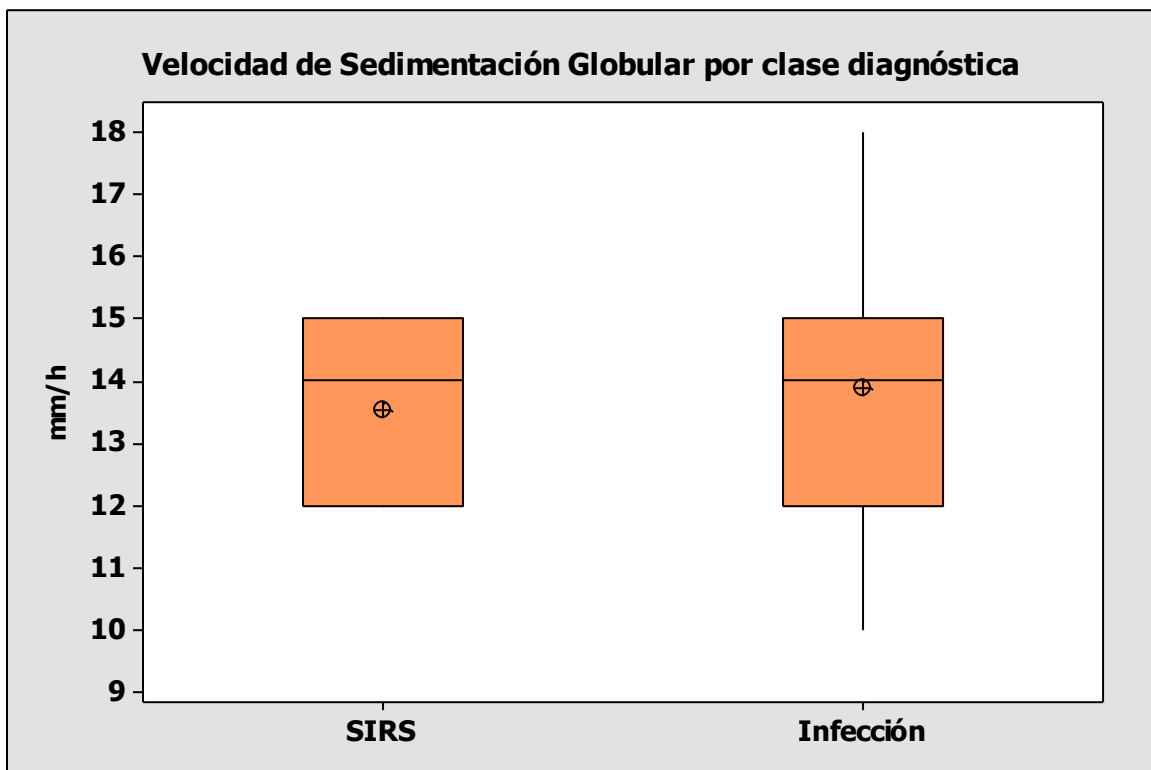


Clasificación	PCR (media ± de)
SIRS	4.73 ± 0.6 mg/dL
Infección	8.75 ± 2.8 mg/dL

Fuente: Hoja de recolección de datos. Anexo I.

En la gráfica 7 se ilustra que el valor promedio en la Velocidad de Sedimentación Globular determinada al ingreso de los pacientes fue semejante entre pacientes clasificados con SIRS y los pacientes clasificados con infección, evidenciando que el resultado de este biomarcador no fue estadísticamente significativo ($t = -0.550$; $p = 0.585$).

Gráfica 7

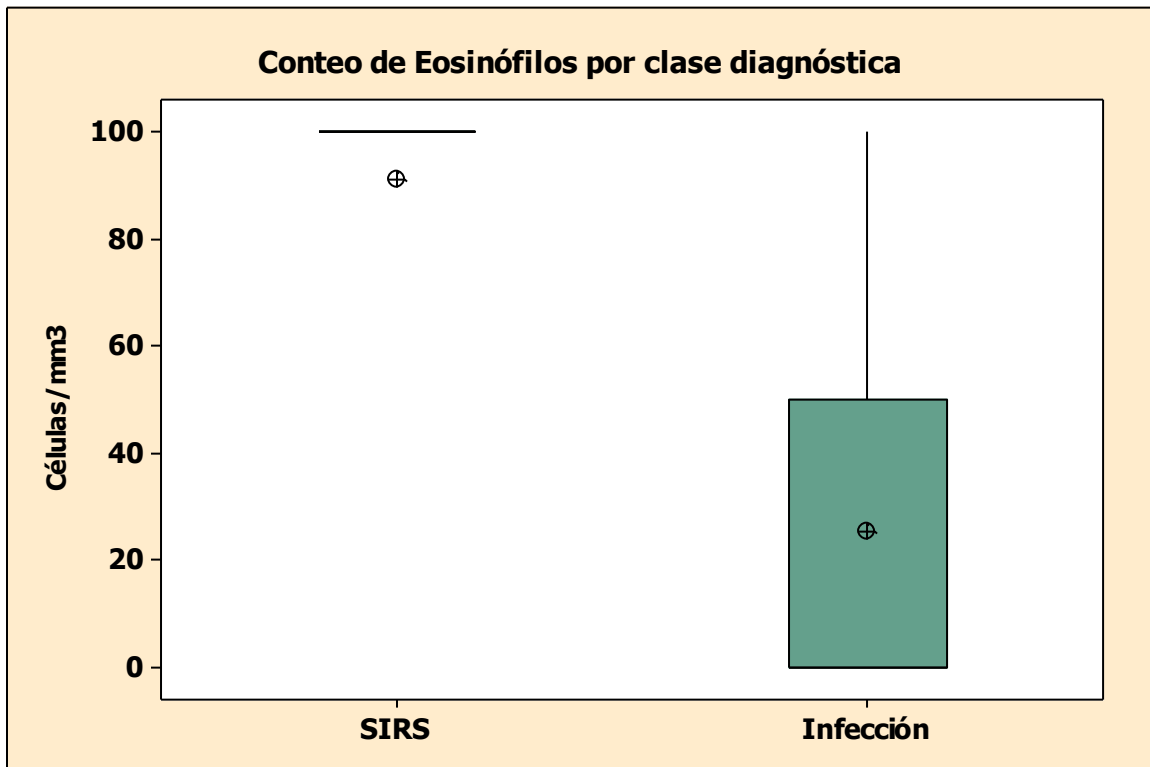


Clasificación	VSG (media \pm de)
SIRS	13.55 \pm 1.2 mm/h
Infección	13.88 \pm 1.9 mm/h

Fuente: Hoja de recolección de datos. Anexo I.

Por otra parte, al ingreso de los pacientes se encontró disminución en el promedio de la cuenta de eosinófilos en los pacientes con infección, evidenciándose diferencia significativa al comprar el resultado que se obtuvo en los pacientes clasificados con SIRS ($t = 7.111$; $p < 0.001$), tal como se ilustra en la gráfica 8.

Gráfica 8



Clasificación	Eosinófilos (media \pm de)
SIRS	90.91 \pm 20.2 cel/mm ³
Infección	25.49 \pm 28.9 cel/mm ³

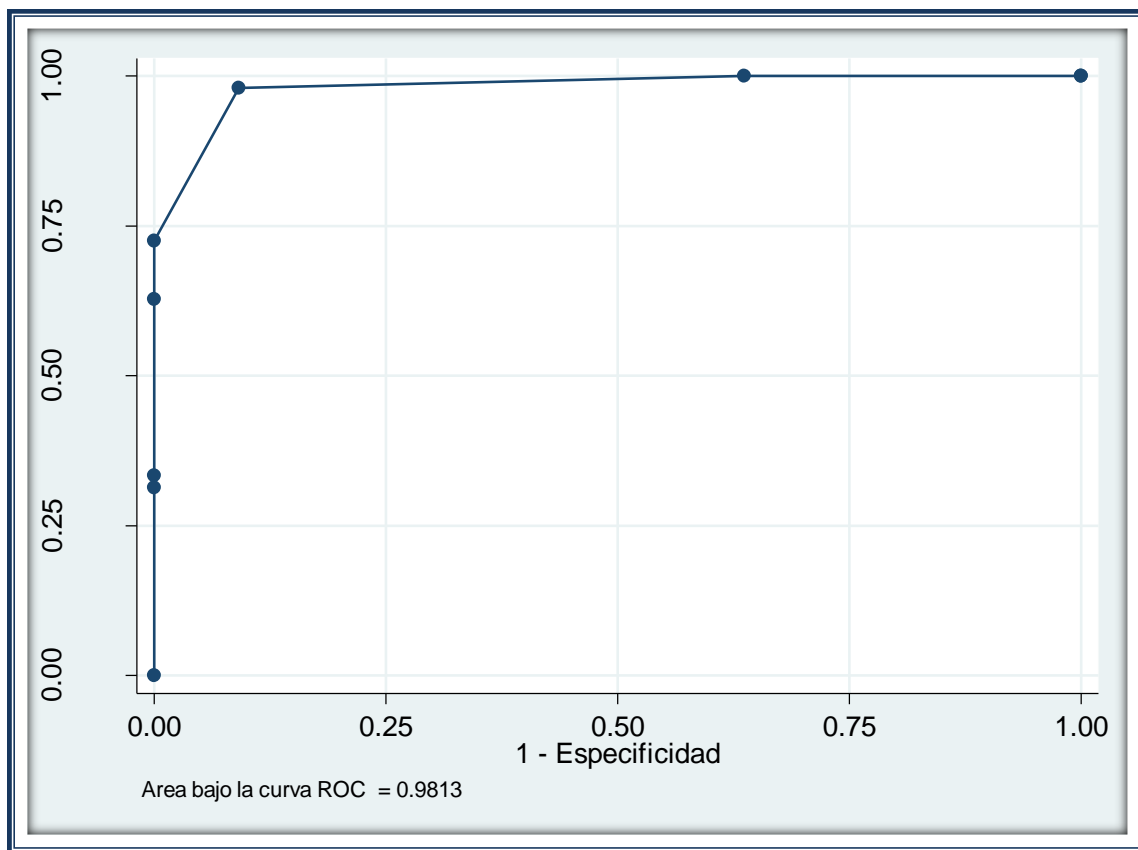
Fuente: Hoja de recolección de datos. Anexo I.

Eficacia Diagnóstica de los Biomarcadores

Se encontró un valor discriminativo importante en la concentración de Proteína C Reactiva entre pacientes con SIRS y pacientes infectados, correspondiendo a un Área Bajo la Curva de Características Operacionales de 0.9813 (IC95% = 0.91 – 0.99), utilizando como cifra de punto de corte de 6 mg/dL. Este biomarcador mostró una sensibilidad de 98% y una especificidad de 90%, como se ilustra en la gráfica 9.

Gráfica 9

Curva de Características Operacionales para Proteína C Reactiva

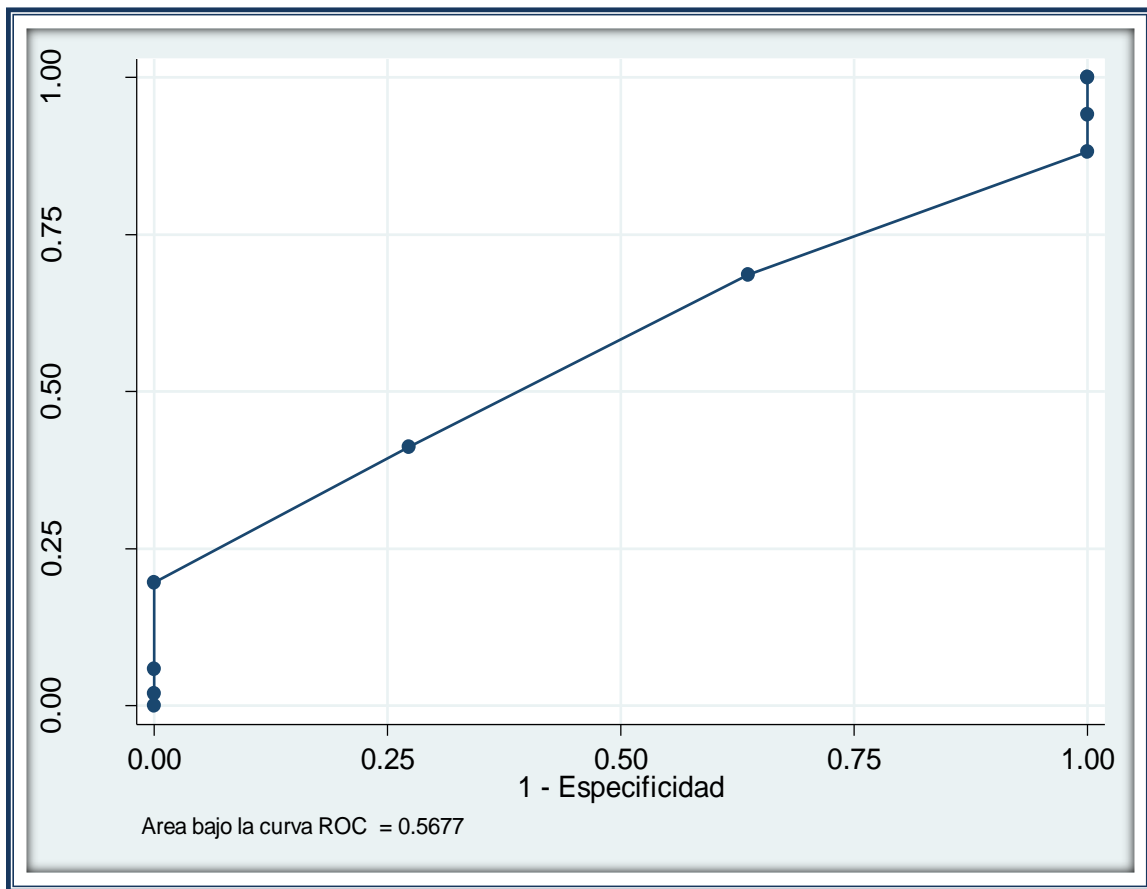


Fuente: Hoja de recolección de datos. Anexo I.

En relación con la Velocidad de Sedimentación Globular se encontró un valor discriminativo entre pacientes con SIRS y pacientes infectados con un Área Bajo la Curva de Características Operacionales de 0.5677 (IC 95% = 0.43 – 0.69), utilizando como punto de corte un resultado de 15 mm/h ($p = 0.786$). Este biomarcador mostró una sensibilidad de 41% y una especificidad de 72%, como se ilustra en la Gráfica 10.

Gráfica 10

Curva de Características Operacionales para Velocidad de Sedimentación Globular

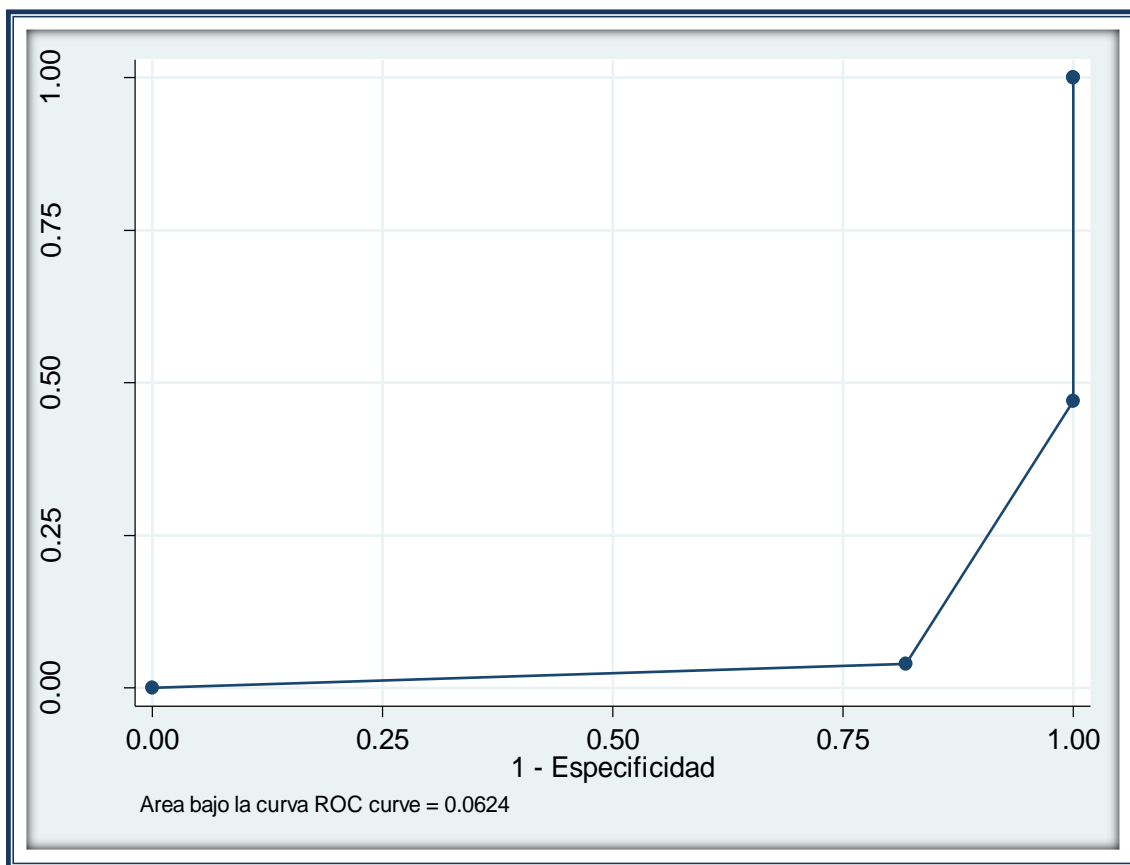


Fuente: Hoja de recolección de datos. Anexo I.

Además, se encontró un valor discriminativo en la cuenta de eosinófilos entre pacientes con SIRS y pacientes infectados con un Área Bajo la Curva de Características Operacionales de 0.0624 (IC 95% = 0.43 – 0.72), utilizando como punto de corte el resultado de 50 células/mm³. Este biomarcador mostró una sensibilidad de 47% y una especificidad de 0%, como se ilustra en la gráfica 11.

Gráfica 11

“Curva de Características Operacionales para conteo de eosinófilos



Fuente: Hoja de recolección de datos. Anexo I.

En la tabla I se muestran los resultados de un Modelo de Regresión Lineal General que relaciona la presencia o ausencia de infección con la concentración de PCR determinada al primer y quinto día de estancia hospitalaria.

Puesto que el valor p en la primer tabla de ANOVA para la presencia o ausencia de infección es menor de 0.05 indica la existencia de una relación significativa entre presencia o ausencia de infección con la PCR al primer y quinto día como variables predictivas a un nivel de confianza 95.0%.

La segunda tabla de ANOVA para presencia o ausencia de infección muestra la significación estadística de cada una de las variables predictivas según se incorporaron en el modelo. En este caso, el valor p más elevado es 0.0080 que corresponde a la concentración de PCR al quinto día. Puesto que el valor p es menor de 0.05 se consideran ambas determinaciones de la concentración de PCR con significancia estadística a un nivel de confianza 95.0%.

El valor de R cuadrado indica que el modelo explica 43.8% de la variabilidad en relación con la presencia de infección.

TABLA I**Modelo de Regresión Lineal General para Presencia de Infección de la Proteína C Reactiva al primer y quinto día de estancia hospitalaria**

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadros</i>	<i>gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón F</i>	<i>Valor p</i>
Modelo	3.78677	2	1.89339	18.77	0.0000
Residuos	4.84068	48	0.100848		
Total (corregido)	8.62745	50			

Tipo III Suma de Cuadros

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadros</i>	<i>gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón F</i>	<i>Valor P</i>
PCR día 1	3.78445	1	3.78445	37.53	0.0000
PCR día 5	0.771514	1	0.771514	7.65	0.0080
Residuos	4.84068	48	0.100848		
Total (corregido)	8.62745	50			

Fuente: Hoja de recolección de datos. Anexo I.

En la tabla II se resumen los resultados del Modelo de Regresión Lineal General que relaciona la presencia o ausencia de infección con la Velocidad de Sedimentación Globular determinada en el primer y quinto día de estancia hospitalaria.

Puesto que el valor p en la primer tabla de ANOVA para presencia o ausencia de infección es mayor o igual a 0.05 se concluye que no existe una relación significativa entre la presencia o ausencia de infección y la determinación de la Velocidad de Sedimentación Globular al primer y quinto día como variables predictivas a un nivel de confianza 95.0%.

La segunda tabla de ANOVA para presencia o ausencia de infección de infección muestra la significación estadística de cada determinación de la Velocidad de Sedimentación Globular según fueron incorporándose en el modelo. Se observa que el valor p más elevado es 0.33 que corresponde a la Velocidad de Sedimentación Globular al primer día. Puesto que este valor p es mayor o igual a 0.05 se considera que ninguna de las determinaciones resultó estadísticamente significativa a un nivel de confianza 95.0%. El valor de R cuadrado indica que el modelo explica únicamente 5.09% de variabilidad en relación con la presencia o ausencia de infección.

Tabla II

Modelo de Regresión Lineal General para Presencia de Infección de Velocidad de Sedimentación Globular al primer y quinto día de estancia hospitalaria

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadros</i>	<i>gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón F</i>	<i>Valor p</i>
Modelo	0.443807	2	0.221904	1.34	0.2708
Residuos	8.27317	50	0.165463		
Total (corregido)	8.71698	52			

Tipo III Suma de Cuadros

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadros</i>	<i>gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón F</i>	<i>Valor P</i>
PCR día 1	0.133338	1	0.133338	0.81	0.3737
PCR día 5	0.163852	1	0.163852	0.99	0.3245
Residuos	8.27317	50	0.165463		
Total (corregido)	8.71698	52			

Fuente: Hoja de recolección de datos. Anexo I

En la tabla III se muestran los resultados del Modelo de Regresión Lineal General que relaciona la presencia o ausencia de infección con el conteo de eosinófilos que se obtuvo durante el primer y quinto día de estancia hospitalaria como variables predictivas.

Puesto que el valor p en la primera tabla de ANOVA para la presencia o ausencia de infección es menor de 0.05 se concluye que existe una relación estadísticamente significativa entre la presencia o ausencia de infección y el conteo de eosinófilos al primer y quinto día como variables predictivas a un nivel de confianza 95%

La segunda tabla de ANOVA para presencia o ausencia de infección muestra la significación estadística del conteo de eosinófilos al primer y quinto día según fueron incorporándose en el modelo. Se muestra que el valor p más elevado es 0.7314 que corresponde al conteo de eosinófilos durante el quinto día. Puesto que el valor p es mayor o igual a 0.05 se concluye que esta determinación no resultó estadísticamente significativa en el nivel de confianza 95.0%.

El valor de R cuadrado indica que el modelo explica 50.62% de variabilidad en relación con la presencia o ausencia de infección.

Tabla III

Modelo de Regresión Lineal General para Presencia de Infección de la Cuenta de Eosinófilos al primer y quinto día de estancia hospitalaria

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadros</i>	<i>gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón F</i>	<i>Valor p</i>
Modelo	4.34374	2	2.17187	24.10	0.0000
Residuos	4.23626	47	0.0901331		
Total (corregido)	8.58	49			

Tipo III Suma de Cuadros

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadros</i>	<i>gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón F</i>	<i>Valor P</i>
PCR día 1	4.2358	1	4.2358	46.99	0.0000
PCR día 5	0.0107491	1	0.0107491	0.12	0.7314
Residuos	4.23626	47	0.0901331		
Total (corregido)	8.58	49			

Fuente: Hoja de recolección de datos. Anexo I

Por otra parte, entre los pacientes con SIRS y los pacientes con infección se encontró diferencia significativa ente la puntuación de los Sistemas de Evaluación APACHE II y SOFA como se muestra en la tabla IV. En esa misma tabla se observa que también existió diferencia significativa en relación con la duración de la estancia intrahospitalaria.

La mortalidad que se registró en el presente estudio fue de 16.1% ocurriendo en el grupo de pacientes con infección (Véase tabla IV).

Tabla IV

Sistemas de Evaluación, Estancia intrahospitalaria y Mortalidad

	Pacientes con SIRS	Pacientes con Infección	Valor p
APACHE (puntuación)	9 ± 5	13 ± 6	<0.001
SOFA (puntuación)	1 (0 - 4)	3 (1 - 6)	<0.001
Estancia hospitalaria (días)	11.71 ± 8.1	6.40 ± 3.0	0.019
Mortalidad (%)	0	16.1%	0.119

Fuente: Hoja de recolección de datos. Anexo I



DISCUSIÓN

Es fundamental establecer la etiología del SIRS en virtud que la implementación de un tratamiento oportuno depende de que se realice un adecuado abordaje diagnóstico. Cuando el SIRS se debe a un proceso infeccioso, se establece el diagnóstico de sepsis.

El diagnóstico de sepsis no siempre es sencillo. A la fecha, no se dispone de un marcador ideal de infección que sea altamente específico y sensible, que su determinación analítica sea sencilla, no costoso y, que se correlacione con la gravedad de la infección y el pronóstico del paciente.^{12, 13}

El presente estudio se realizó en el Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite con el objetivo de evaluar el desempeño diagnóstico de tres marcadores de infección, ampliamente utilizados a nivel mundial y que son la Proteína C Reactiva, la Velocidad de Sedimentación Globular y el desarrollo de eosinopenia. Lo anterior, para determinar cuál de estos marcadores pudiera utilizarse para complementar el abordaje diagnóstico de los pacientes y orientar de forma temprana cuando el paciente tenga un proceso infeccioso incipiente, que en muchas ocasiones aún no se evidencia con los marcadores conocidos y estudiados ampliamente, y que constituye los parámetros usualmente considerados para identificar la respuesta inflamatoria sistémica ante sospecha clínica de infección.

De manera prospectiva se evaluó un total de 62 pacientes adultos que ingresaron Servicio de Medicina Interna de este Centro Hospitalario, de los cuales 11 pacientes presentaron SIRS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica) y 51 pacientes presentaban sospecha de infección (sepsis y choque séptico) que fue confirmada mediante resultados de cultivos microbiológicos.

Los pacientes que inicialmente ingresaron con sospecha de infección tuvieron una edad promedio de 60 años. Este dato es de tomarse en cuenta, dado que en la literatura se refiere que conforme avanza la edad del individuo, existe mayor probabilidad de padecer un proceso infeccioso grave debido a la participación de diferentes factores que incluyen una menor capacidad de respuesta inmunológica, presencia de comorbilidades crónicas como diabetes mellitus, neumopatías, etc. Respecto los pacientes con SIRS, se encontró que su edad promedio fue de 55 años, muy cercana y sin diferencia significativa con la edad de pacientes con sospecha de infección. Por lo cual, se sugiere que debe considerarse con cierta reserva la edad del paciente dentro de la evaluación diagnóstica, ya que en esta serie de pacientes no desempeñó una información relevante.

En nuestra serie de pacientes se encontró predominio del género masculino. Lo anterior concuerda con la información de estudios reportados en la literatura, indicando que a pesar de no existir una razón evidente, se enfatiza la tendencia de los procesos sépticos a presentarse con mayor frecuencia en pacientes del género masculino.

En el grupo de pacientes clasificados con SIRS se registraron como indicaciones para su ingreso hospitalario el diagnóstico de pancreatitis y traumatismo craneoencefálico. Durante su estancia hospitalaria no se evidenció el desarrollo de un proceso infeccioso.

En el grupo de pacientes con infección, los sitios de origen más frecuentes correspondieron al gastrointestinal, urinario y pulmonar, similar a lo reportado en la literatura. La mayor proporción en estos sitios de origen de infección pudiera relacionarse con el hecho de que la mayoría de la población derecho habiente que se atiende en esta Institución Hospitalaria, usualmente presenta enfermedades de base crónicas como diabetes mellitus y sus complicaciones, que predispone al desarrollo de diversas complicaciones infecciosas como infección en vías urinarias y neumonía, así como también complicaciones crónicas de la diabetes mellitus como insuficiencia renal crónica y peritonitis asociada con tratamiento de diálisis.

La frecuencia de los sitios de origen del proceso infeccioso usualmente se asocia con el tipo de microorganismos aislados. Además, concuerda con el patrón mundialmente reportado, dado que en nuestros pacientes se reportaron cocos gram positivos y bacilos gram negativos. Adicionalmente, también se reportaron crecimientos de levaduras en 4% lo que puede atribuirse a múltiples causas, incluyendo el uso de antibióticos de amplio espectro o terapias antibióticas previas que conlleva el barrido de flora bacteriana y crecimiento o sobre población de estas levaduras.

En relación con los marcadores de infección, se realizaron determinaciones al momento de admisión y en días subsecuentes de Proteína C Reactiva (PCR), Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) y eosinófilos totales, encontrando que los niveles séricos de PCR estuvieron significativamente más elevados en pacientes que presentaban infección, concordando con lo que se ha reportado en la literatura médica.

Por otra parte, las determinaciones de la VSG en cuanto a su elevación entre los grupos con infección y sin ella, se encontraron resultados similares y sin diferencia significativa entre los grupos en estudio.

En cuanto al rubro del conteo de eosinófilos totales, de manera reciente ha crecido el interés derivado de diversos estudios publicados en los que algunos autores indican que los eosinófilos disminuyen en pacientes con infección. Al respecto, encontramos disminución significativa en la cuenta de eosinófilos totales en el grupo de pacientes con infección.

Para evaluar el desempeño diagnóstico de la PCR, la VSG y el conteo de eosinófilos totales, se realizó un análisis mediante Curvas de Características Operacionales para determinar la mejor sensibilidad y especificidad de cada marcador.

Se evidenció que al ingreso de los pacientes, la concentración de PCR desarrolló un Área Bajo la Curva de Características Operacionales de 0.9813 con un punto de corte de 6 mg/dL, alcanzando una sensibilidad diagnóstica de 98% y una especificidad de 90%.

Este punto de corte se define en la mayoría de los estudios y los valores que se evidenciaron concuerdan con lo comunicado por Shaabam et al quienes refirieron que con un punto de corte de 7 mg/dL, el nivel de PCR produjo una sensibilidad diagnóstica de 94%, especificidad de 84% entre pacientes con infección y sin infección, y consideran este marcador de gran utilidad para discriminar al momento de ingreso hospitalario a los pacientes con SIRS que cursan con un proceso infeccioso inicial aun no detectado, en relación con los que no presentan infección.

Por otra parte, en nuestros resultados se evidenció que la determinación de la VSG mostró una sensibilidad diagnóstica de 41% y una especificidad de 71%, correspondiendo a resultados moderados y de poca utilidad para discriminar entre grupos de infección y de pacientes sin infección.

El desempeño diagnóstico de la cuenta de eosinófilos reflejado mediante análisis de la Curva de Características Operacionales mostró una sensibilidad de 47% y nada de especificidad, por lo que no posible considerar a este parámetro de utilidad clínica, a pesar de se evidenció que sus cifras, efectivamente descendieron en pacientes con infección.

Algunos autores indican que se debe tomar en consideración, no solo el resultado de los marcadores al ingreso hospitalario del paciente, ya que cada uno tiene una cinética particular, por ejemplo, la PCR aumenta de manera rápida desde el primer día del proceso infeccioso; sin embargo, la VSG tarda en incrementarse entre 24 a 48 horas. Por lo anterior, para evaluar la capacidad de discriminación entre pacientes con SIRS y pacientes con infección de cada marcador en relación con el tiempo de evolución, se realizó un Análisis de Regresión Lineal General en cada marcador que toma en cuenta sus resultados determinados el día de admisión (día 1) hasta el quinto día 5. En nuestros pacientes se corroboró la utilidad discriminativa de la PCR, diferenciando significativamente entre ambos grupos tanto al ingreso hospitalario como al quinto día de estancia intrahospitalaria. En cuanto al aumento en la VSG, aun cuando está descrito que requiere hasta 48 horas, no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos y, respecto al resultado para la cuenta de eosinófilos totales, se corroboró su utilidad, aunque limitada de acuerdo con su sensibilidad y especificidad, en la determinación que se realizó únicamente al ingreso hospitalario.

Finalmente, se encontró que los sistemas de evaluación APACHE II y SOFA corroboraron su eficacia entre ambos grupos de pacientes, ya que los pacientes sin infección tuvieron menor tasa de defunción y menor puntuación en estas escalas; de manera semejante se registraron puntuaciones más elevadas en pacientes con infección, así como menor duración en la estancia hospitalaria probablemente debido a los pacientes graves que fallecieron y permanecieron menos días hospitalizados.



CONCLUSIONES

- La Proteína C Reactiva como biomarcador de un proceso infeccioso evidenció en nuestros pacientes un desempeño diagnóstico consistente en una sensibilidad diagnóstica de 98% y una especificidad del 90% para discriminar entre pacientes con SIRS y pacientes con infección..
- Por su importante capacidad de discriminación y con base en los resultados de nuestra serie de pacientes, se sugiere considerar la concentración de Proteína C Reactiva como biomarcador en pacientes con infección con un valor mayor o igual de 8.75 mg/dL de acuerdo a la media obtenida en el presente estudio. Asimismo, en pacientes con SIRS se sugiere considerar una concentración de este biomarcador igual o menor a 4.73 mg/dL de acuerdo a la media obtenida en el presente estudio..
- A partir de nuestros resultados podemos indicar que la concentración de Proteína C Reactiva es un buen marcador, altamente sensible y específico y que puede utilizarse en pacientes hospitalizados con sospecha de infecciones graves para guiar en el proceso diagnóstico.
- La Velocidad de Sedimentación Globular y la Eosinopenia tuvieron valores bajos de sensibilidad y especificidad, por lo que no resultaron ser marcadores útiles para diferenciar entre pacientes sin infección y pacientes con infección y no es posible recomendar su utilización.



ANEXO I

CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha _____

Clave _____

Nombre del paciente _____

Edad _____ años

Diagnóstico principal: _____

Servicio: _____

Género: F M

Clasificación al ingreso: SIRS Sepsis Choque séptico

Biomarcadores	PCR (mgdLI)	VSG (mm/hr)	Conteo de eosinófilos (cel/mm³)
Día 1			
Día 2			
Día 3			
Día 4			
Día 5			

Terapia antimicrobiana empírica	Terapia antimicrobiana modificada según aislamiento microbiano

Aislamiento microbiano: _____

Sensibilidad: _____

Sitio de Infección:

- 1- Sistema Nervioso
- 2.- Corazón
- 3.- Pulmón
- 4.- Gastrointestinal
- 5.- Urinario
- 6.- Piel y Tejidos Blandos

Días de estancia: _____

Diagnóstico de Egreso: _____

Egreso: Mejoría Defunción



BIBLIOGRAFÍA

1. Vicent JL, Korkut HA. Defining sepsis. Clin Chest Med 2008; 29: 585-90.
2. Frey DE. Sepsis, Systemic Inflammatory Response, and Multiple Organ Dysfunction: The mystery continues. Am Surg 2012; 78: 1-8.
3. Dulhunty JM, Lipman J, Finfer S. Does severe non-infectious SIRS differ from severe sepsis. Intensive Care Med 2008; 34: 1654-61.
4. Levy MM, Fink MP, Marshall IC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31: 1250-6.
5. Nduka O, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. Crit Care Clin 2009; 25: 677-702.
6. Adib-Conquy M, Cavillon JM. Stress molecules in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. FEBS Letters 2007; 581: 3723-33.
7. Zapata O. Sepsis: La otra cara de la respuesta inmune. Latreia 2011; 24: 179-190.
8. Dimopoulos G, Falagas ME. Approach to the febrile patient in the ICU. Infect Dis Clin N Am 2009; 23: 471-84.

9. Xing K, Murthy S, Liles CW, Singh JM. Clinical utility of biomarkers of endothelial activation in sepsis-a systematic review. *Critical Care* 2012, 16: 1-20.
10. Bozza FA, Bozza PT, Faria-Neto FC. Beyond sepsis pathophysiology with cytokines: what is their value as biomarkers for disease severity? *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 2005; 100: 217-21.
11. Vincent JL, Donadello K, Schmit X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Crit Care Clin* 2011; 27: 241-51.
12. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care* 2010, 14: 1-18.
13. Ventetuolo CE, Levy MM. Biomarkers: Diagnosis and risk assessment in sepsis. *Clin Chest Med* 2008; 29: 591-603.
14. Tillett WS, Francis T Jr. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumonia. *J Exp Med* 1930; 52:561-71.
15. Tsalik EP, Jagers B, Glickman S, Langley R, Velkinburgh JC. Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis. *J Emerg Med* 2011. doi: 10.1016/j.jemergmed.2011.05.072
16. Firooz N, Albert DA, Wallace DJ, Ishimori M, Berel D, Weisman MH. High-sensitivity C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011; 20: 588–97.

17. Lannergaard A, Viber A, Cars O, Karlsson MA, Sandstrom M, Larsson A. The time course of body temperature, serum amyloid A protein, C-reactive protein and interleukin-6 in patients with bacterial infection during the initial 3 days of antibiotic therapy. *Scand J Infect Dis* 2009; 41: 663-71.
18. Herzum I, Renz H. Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock. *Curr Med Chem* 2008; 15: 581-7.
19. Póvoa P, Souza-Dantas VC, Soares M, Salluh J. C-reactive protein in critically ill cancer patients with sepsis: influence of neutropenia. *Critical Care* 2011; 15: 2-7.
20. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009; 35: 909-13.
21. Ho KM, Towler SC. Q. Comparison of eosinopenia and C-reactive protein as a marker of bloodstream infections in critically ill patients: a case control study. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37: 450-6.
22. Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes S. Markers of treatment failure in hospitalized community acquired pneumonia. *Thorax* 2008; 63: 447-52.
23. Tschakowsky K, Hedwig-Geissing K, Braun GG, Radespiel-Troeger M. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis. *J Critical Care* 2011; 26: 54-64.

24. Rivers EP, Ahrens T. Improving outcomes for severe sepsis and septic shock: Tools for early identification of at-risk patients and treatment protocol implementation. *Crit Care Clin* 2008; 23: S1–S47.
25. Tang BM, Eslick, GD, Craig JC. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 210-7.
26. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte Sedimentation rate. From folklore to facts. *Am J Med* 1985; 78:1001-9.
27. ICSH recommendations for measurement of erythrocyte sedimentation rate. International Council for Standardization in Hematology. *Clin Pathol* 1993; 46: 198-208.
28. Hariharan P, Kabrhel C. Sensitivity of Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive protein for the exclusion of septic arthritis in emergency department patients. *J Emerg Med* 2011; 40: 428-31.
29. Mardi D, Fwity B, Lobmann R, Ambrosch A. Mean cell volume of neutrophils and monocytes compared with C-reactive protein, interleukin-6 and white blood cell count for prediction of sepsis and nonsystemic bacterial infections. *Int J Lab Hem* 2010; 32: 418-8.
30. López de Toro I, Sánchez-Casado M, Rodríguez-Villar S, Rangel-Caño A, López-Reina P. Evaluación de la eosinopenia como marcador de infección en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva* 2010; 34: 246-53.

31. Shaaban M, Daniel S, Sison R, Slim J. Eosinopenia: It is a good marker of sepsis in comparison to procalcitonin and C-reactive protein levels for patients admitted to a critical care unit in an urban hospital? *J Crit Care* 2010; 25: 570-5.
32. Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, Madani N, Zekraui A. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. *Crit Care* 2008. doi: 10.1186/CC6883.
33. Osei-Bimpong A, Meek JH, Lewis SM. ESR or CRP? A comparison of their clinical utility. *Hematology* 2007; 12: 353-7.
34. Colombet I, Pouchat J, Kronz V, Hanras X, Copron L. Agreement between Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive protein in hospital practice. *Am J Med* 2010; 123:863.e7-e13.
35. Giuliano K. Physiological monitoring for critically ill patients: Testing a predictive model for the early detection of sepsis. *Am J Crit Care* 2007; 16:122-30.
36. Miller A, Grean M, Robinson D. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. *BMJ* 1983; 22: 286-94.
37. Wibrow BA, Ho KM, Flexman JP, Keil AD, Kohrs DL. Eosinopenia as a diagnostic marker of bloodstream infection in hospitalized pediatric and adult patients: a case-control study. *Anaesth Intensive Care* 2011; 39: 224-30.

38. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13 : 818-29 .

39. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-1800.

40. Mendenhall W, Sincich T. *Statistics for engineering and the sciences*. 4th ed. Prentice Hall, Inc. Toronto 2009. pp. 421-89.