

Q.F.B. Sergio Antonio Salazar Lozano M. en C.

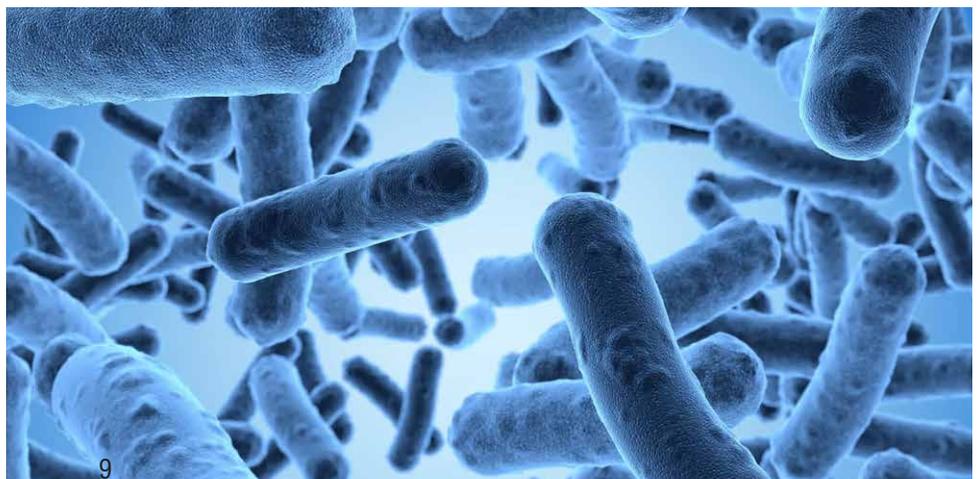
Los microorganismos patógenos y sus toxinas pueden provocar infecciones desde muchos frentes, pero son especialmente peligrosos cuando encuentran su camino hasta la sangre, a este fenómeno se le llama sepsis.

Una sepsis que no desiste puede llegar a transformarse en sepsis severa, en la que por definición se presenta una disfunción aguda, secundaria a la infección, de cuando menos algún órgano. Una vez más, si la sepsis severa no desiste, ésta puede transformarse en shock séptico, una sepsis severa que además se presenta con hipotensión que no admite a la terapia con fluidos.

La sepsis es, sin duda, una de las causas principales de atención en las unidades de cuidados intensivos de todos los hospitales del mundo, tan sólo en los Estados Unidos de Norteamérica es la décima causa de muerte (750,000 nuevos casos de sepsis al año con 215,000 muertes en el mismo periodo). Un punto importante es que más de la mitad de los pacientes con sepsis desarrollan sepsis severa y de éstos, una cuarta parte avanza hasta el estado de shock séptico.

Los números pueden cambiar un poco, pero en un estudio multicéntrico en España, publicado en diciembre del 2008, se encontró que la mitad de las sepsis admitidas en un hospital se habían adquirido en la comunidad, aproximadamente el 20% en las unidades de cuidados intensivos y, por supuesto, aproximadamente el 30% restante en otras áreas del hospital. La causa de muerte en el shock séptico se dice es la falla de múltiples órganos.

En la sepsis severa, en respuesta a la infección, se dan tanto una respuesta inflamatoria de efectos sistémicos como una coagulopatía que acompañan la disfunción aguda de órganos. ¿Cómo evitar o cuando menos identificar a un paciente con sepsis antes de que éste la desarrolle (iniciando así una espiral con mal pronóstico)? Antes de la sepsis, el paciente que la desarrolla atraviesa por un periodo denominado Síndrome de Respuesta inflamatoria Sistémica (SIRS, por sus siglas en inglés). El SIRS está caracterizado por la aparición concurrente de cuando menos dos de los siguientes signos: temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$; pulso



>90 ; tasa respiratoria >20 o $\text{PCO}_2 >32$ mmHg y; un conteo de leucocitos $>12 \times 10^9$, debajo de 4×10^9 o 10% de formas inmaduras (bandas).

La sepsis puede entenderse desde esta perspectiva como una respuesta inflamatoria desmedida que trata de responder ante la presencia en sangre de un microorganismo. El organismo en esta respuesta primitiva regularmente activa la cascada de reacciones a través de patrones moleculares asociados a patógeno (PAMP, por sus siglas en inglés), como puede ser una exotoxina (excretada por bacterias Gram positivas) o una endotoxina (pared celular de bacterias gram negativas) u otros productos microbianos propios de estas formas de vida (e inexistentes en humanos) pero inespecíficos de especie, así como es exacerbado por la presencia de moléculas del complemento.

Las células efectoras del sistema inmune

innato, las células presentadoras de antígeno del sistema adaptativo y las células epiteliales que pueden estar en contacto temprano con patógenos expresan todas receptores para los PAMP, estos se denominan receptores de reconocimiento de patrón (PRR, por sus siglas en inglés; e.g. los receptores tipo Toll).

La estimulación de estos receptores lleva a la activación de cascadas de comunicación interna como la de $\text{NF}\kappa\text{B}$ que a su vez arranca procesos de respuesta inmune inespecífica. De esta forma son liberadas Interleucina-1 (IL-1) alfa ($\text{TNF}\alpha$, por sus siglas en inglés) y procalcitonina (PCT, por sus siglas en inglés), entre otras moléculas de respuesta inespecífica rápida a infecciones bacterianas. Las interleucinas y el $\text{TNF}\alpha$ son denominadas citocinas y activan al complemento y la cascada de coagulación, así como inhiben la fibrinólisis.

El tejido endotelial libera estas citocinas y

TAMPICO

SUC. BENE
URGENCIAS 24 HRS.
Av. Hidalgo #3909 Col. Guadalupe.

SUC. CENTRO
Altamira #104 Ote.
Zona Centro.

SUC. MEDICA PLAZA
Cristobal Colón #104 Sur
Zona Centro.

SUC. CENTRO MÉDICO
Dr. Carlos Canseco #201 nte.
Zona Centro.

SUC. CFE
Av. Chairel #100
Col. Jardín

SUC. EJÉRCITO MEXICANO
Av. Ejército Mexicano #1100 L-2
Col. Allende.

SUC. ICEST
Calle E #901
Col. E. Cárdenas González.

SUC. MÉDICA SALVE
Prolongación Av. Hidalgo #6317
Col. Nuevo Aeropuerto.

SUC. MORELOS
Vicente Guerrero #802
Col. Morelos.

SUC. NORTE
Av. Tamaulipas #732-D
Col. Nuevo Rastro Municipal

SUC. NVO. PROGRESO
Josefa Ortíz de Domínguez #204
Col. Nuevo Progreso.

SUC. NVO. PROGRESO II
Josefa Ortíz de Domínguez #309
Col. Nuevo Progreso.

SUC. PLAZA PALMAS
Paul P. Harris #102
Fracc. Vista Hermosa

SUC. TANCOL
Av. Rivera de Champayan #126-B
Col. Naranjal.

SUC. UNIDAD MODELO
Av. Norte #101
Col. Ampl. Unidad Modelo.

MADERO

SUC. ZONA CENTRO MADERO
G. Rivas Guillén Local 2
Edificio B #318
Zona Centro.

SUC. IMSS
Blvd. A. López Mateos #821
Col. Esfuerzo Nacional.

SUC. MADERO
1ro. de Mayo #510 Pte.
Col. 1ro. de Mayo.

SUC. UNIDAD NACIONAL
Av. Tamaulipas #212 Nte
Col. Unidad Nacional.

SUC. UNIDAD NACIONAL II
Calle 7ª #101
Col. Jardín 20 de Noviembre.

SUC. UNIDAD NACIONAL III
Av. Tamaulipas #217-101
Col. Unidad Nacional.

SUC. UNIMEDEM
Morelia #103 Sur.
Col. Primero de Mayo.

ALTAMIRA

SUC. ALTAMIRA
Morelos #3 Nte.
Zona Centro.

SUC. ARBOLEDAS
Av. P.D. Lote 24 Mzn. 1 #151
Fracc. Arboledas IV

SUC. DUPONT
Av. Cuarta #306
Col. Miramar.

SUC. MASECA
Francisco I. Madero #400.
Francisco I. Madero.

SUC. MORITA
Calle 2 #114
Col. La Morita.

MATAMOROS

SUC. HOSPITAL CMI 24hrs
Sergio Martínez Calderoni #20
Col. Victoria, Sección Fiesta.
Tel. (868) 817-5296
y (868) 811-0000 ext #010

SUC. HOSPITAL GUADALUPE
Calle 6ta. #72 entre Rayón y Victoria
Zona Centro.
Tel. (868) 813-9415

CENTRO MÉDICO SPEED MED
Calle Norte 4 # 1,
Av. Lauro Villar y Ote.2 (consultorio 5)
Col. Cd. Industrial
Tel. (868) 149-0927

CD. VICTORIA

SUC. HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD
Libramiento Naciones Unidas S/N
Fracc. Área Pajaritos entre
Carr. Matamoros y Blv. Praxedis Balboa
Tel. (834) 153-6100 ext. #1563

SUC. OCHO CARRERA
Ocho Juan B. Tijerina #876
Col. Morelos.
Tel. (834) 316-2032

SUC. PROVIDENCIAL
Av. Norberto T. Zapata #4835
Col. Fracc. Ampliación Villarreal.
Tel.: (834) 112-0580

SUC. BENEFICENCIA S.L.P.
Av. Carranza #1076
Col. Tequisquiapan.
Tel. (444) 833-8740
(444) 813-4048 ext.150, 204

SUC. MÉDICA ARISTA
Calle Mariano Arista #931-L
Col. Tequisquiapan.
Tel: (444) 808-4071
(444) 822-4258

CARDEL

SUC. CARDEL
Av. Emiliano Zapata #70 int 2
Col. Centro.

COATZINTLA

SUC. COATZINTLA
Av. A. López Mateos #23-D
Col. Adolfo Ruiz Cortínez.
Tel. (833) 800.16.44 al 47

SUC. OLMECAS
Calle Cazones #8
Fracc. Olmecas.
Tel. (833) 800.16.44 al 47

CD. CUAUHEMOC

SUC. CASA BLANCA
Geranio S/N Depto. #7
Cong. Anáhuac.
Tel. (833) 800.16.44 al 47

VILLA CUAUHEMOC

SUC. VILLA CUAUHEMOC
Fco. I. Madero S/N
Zona Centro.
Tel. (833) 800.16.44 al 47

POZA RICA

SUC. ARCANGELES
Blvd. Lázaro Cárdenas #715
Col. Morelos.
Tel. (833) 800.16.44 al 47

SUC. ICHANTE
Av. Independencia #1307 Local 1
Col. Manuel Ávila Camacho.
Tel. (833) 800.16.44 al 47

SUC. LÁZARO CÁRDENAS
Blvd. Lázaro Cárdenas #821
Col. Morelos.
Tel. (833) 800.16.44 al 47

TAMPICO ALTO

SUC. TAMPICO ALTO
Blvd. Rafael Murillo Vidal #116
Zona Centro.
Tel. (833) 800.16.44 al 47

TUXPAN

SUC. CENTRO MÉDICO TUXPAM
Av. Cuahtemoc #82 Int. Q
Col. Del Valle.
Tel. (833) 800.16.44 al 47

VERACRUZ

SUC. CLÍNICA SAN LUIS
Av. Cristóbal Colón #520
Fracc. Reforma.
Tel. (229) 100-2424 ext.103
(229) 100-2424

SUC. ICAZO
Icazo #1301 A y B
Col. Formando Hogar.
Tel. (229) 939-4206

SUC. HOSPITAL ESPAÑOL DE VERACRUZ
URGENCIAS 24 HRS.
Av. 16 de Sep. #955
Zona Centro.
Tel. (229) 931-2865
y (229) 931-2993

esperados para PCT sea corto, todo lo contrario, en casos serios, la PCT puede encontrarse por encima de los 1000 ng/mL.

En la clínica, esto se traduce a las siguientes recomendaciones: (1) para pacientes con valores por debajo de 0.5 ng/mL, no se recomienda una terapia antimicrobiana empírica; (2) para pacientes con valores entre 0.5 ng/mL y 2.0 ng/mL, la terapia antimicrobiana empírica sigue sin recomendarse, aunque cada caso es diferente y cabe la posibilidad de que a criterio el médico elija aún así tratar a su paciente; (3) para pacientes con valores por encima de 2.0 ng/mL, el tratamiento antimicrobiano empírico es recomendable. Ya que la PCT se correlaciona bastante bien con la severidad del proceso séptico, valores mayores de PCT invitan a estrategias terapéuticas más agresivas. Adicionalmente, en un estudio suizo con sujetos seleccionados al azar en el 2006, se encontró que en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad la guía por PCT reduce sustancialmente el uso de la terapia antimicrobiana.

Aunque es posible que la PCT aumente en infecciones de origen no bacteriano, los aumentos (si es que se observan) son bastante discretos. Las infecciones virales son las que se ha observado poseen el menor efecto sobre la PCT, si es que poseen alguno. Ahora bien, la PCT puede también aumentar en procesos neoplásicos y enfermedades autoinmunes, pero la capacidad tumoral de producción o estimulación de PCT es muy baja (a excepción claro, de los carcinomas tiroideos de células C, que presentan valores elevados de PCT), al igual que la producción constitutiva en un proceso autoinmune, ninguna de éstas sobrepasa el umbral de 2.0 ng/mL.

En neonatos de menos de 48 horas de nacidos es normal encontrar la PCT elevada, sin que esto sea indicativo de una sepsis neonatal; aunque resultados por encima de 5 ng/mL en neonatos son sugestivos de bacteriemia (presencia de bacterias en la sangre). (Aunque este comportamiento no ha sido explicado con evidencias contundentes, es fácil aceptar este pico en

las primeras 24 a 48 horas de vida sin mucho cuestionamiento por el momento.)



Politraumatizados, pacientes quirúrgicos (cirugías mayores o pacientes con quemaduras graves también manifiestan elevaciones en PCT que no se encuentran relacionadas a un proceso séptico, aunque, una vez más, éstas no deben ser muy elevadas, usualmente no son mayores a 65 ng/mL y si son mayores, la probabilidad de que desarrollen sepsis, sepsis severa o shock séptico son altas.

La PCT aumenta un poco más de manera natural tras una cirugía de intestino en comparación con otro tipo de cirugías y con traumatismo de abdomen en comparación con otros traumatismos. Sin embargo, según un estudio realizado en Alemania en el 2005, en todos los casos (90 casos, la PCT regresa a valores normales con rapidez, no excede la semana en aproximadamente el 90% de los casos, su pico máximo se encuentra en más del 80% de los casos entre el primero y el segundo día del evento y no se espera sea mayor a 20.0 ng/mL (18.7 ng/mL fue el resultado exacto de este estudio).

Las infecciones en pacientes politraumatizados, de darse pueden esperarse aproximadamente a los 6 días del evento (+/- 3 días). Como regla general, pacientes con niveles elevados de PCT al inicio del evento poseen mayor probabilidad de desarrollar sepsis y peor pronóstico.

Según sea el caso, es recomendable solicitar un estudio de PCT al momento en que se admite un paciente que posea riesgo de desarrollar sepsis o a cualquier paciente hospitalizado que presente fiebre que exista la sospecha posea un origen bacteriano.

Para resultados negativos o indeterminados es conveniente, como ya se mencionó, repetir el estudio en las siguientes 6 a 24 horas y cada 24 horas para pacientes con riesgo de desarrollar sepsis o disfunción de órganos o para monitorizar la respuesta a la terapia antimicrobiana en el paciente.

Una nota precautoria es que los niveles de PCT por debajo de 0.5 ng/mL no excluyen infección bacteriana localizada o procesos infecciosos que apenas comienzan, la PCT es sin duda un marcador temprano muy útil de sepsis, pero su interpretación requiere de la correcta conjunción de la información aquí revisada y el contraste con el caso clínico particular.

recluta así a los polimorfonucleares que secretan sustancias tóxicas líticas al tejido circundante con la intención de destruir las células infectadas y a sus agresores. Concomitantemente, estas citocinas y la bradikina (que también es liberada en estas respuestas) poseen la función de modificar la vasodilatación y vasoconstricción de este tejido, comprometiendo seriamente el aporte de oxígeno de manera local. Además los capilares afectados sufren inflamación y fugan suero e incluso eritrocitos (*ad summam*, aún menos oxígeno). Como se activa la cascada de coagulación se provoca una coagulación intravascular deseminada que compromete más el aporte de oxígeno, al bloquear el flujo de sangre de la microcirculación capilar inmediata.

Finalmente, el último componente de este compromiso de oxígeno al tejido infectado lo establece la compresión que el edema intersticial resultante ejerce sobre los capilares. El tejido se ve forzado a utilizar la respiración anaeróbica para subsistir, pero la acumulación de ácido láctico y la subsiguiente necrosis focalizada son pasos seguros en un paciente que no recibe una terapia antimicrobiana efectiva con prontitud.

Como mencionamos anteriormente, todo proceso de sepsis comienza como un SIRS. Como se encuentra bien establecido, todo SIRS comienza como una respuesta inflamatoria promovida por citocinas y, en un proceso infeccioso, involucra la liberación de algunas otras sustancias como la bradikina y la PCT.

La problemática hasta hace muy poco de la intervención temprana efectiva para la sepsis estaba dada básicamente por la inhabilidad práctica para determinar si el SIRS era el resultado de una infección de un traumatismo, de una cirugía, de quemaduras, pancreatitis, embolismo con fluido amniótico o incluso de algunas otras condiciones médicas. Hoy se está extendiendo la práctica de utilizar un marcador temprano de sepsis, la PCT, para determinar un inicio oportuno de la terapia antimicrobiana.

La PCT es una prohormona proteica, precursora de la calcitonina, la cual es producida de manera normal por las células C neuro-endócrinas de la tiroides (y un poco en células neuro-endócrinas del pulmón; tanto aquí como en la tiroides, gránulos de almacén contienen la calcitonina). La PCT consta de 116 aminoácidos, que de manera natural son cortados en las células neuro-endócrinas por la ketalcina para producir un residuo n-terminal y la calcitonina, que a su vez posee 32 aminoácidos.

Como sucede con todos los genes, que son silenciados o expresados de manera diferencial de acuerdo al tipo celular resultante tras el proceso de desarrollo -por supuesto proceso dinámico de control de la expresión en respuesta a estímulos ambientales (internos y externos) determinan en un momento dado cuáles (con que intensidad y por cuánto tiempo) de los genes con anuencia de expresión se expresarán-, el gen de la calcitonina (CALC-1) se encuentra presente en todas las células del cuerpo y, a diferencia de lo que se pensaba hasta hace relativamente poco tiempo atrás, su expresión es ubicua. Sería de esperarse que una prohormona tan sólo tuviera la función de precursora para la producción de una hormona determinada, un intermediario bioquímico en el proceso de producción hormonal; sin embargo la PCT ha resultado ser por sí misma una molécula funcional para un proceso aparentemente independiente, la respuesta innata inespecífica a infecciones (hoy sabemos que el sistema endocrino y el inmune se encuentran íntimamente relacionados).

La expresión del gen CALC-1 se encuentra condicionada al proceso inmediatamente previo a la sepsis clínica (SIRS) y a la sepsis clínica per se. Más aún, la expresión es directamente proporcional a la complicación y compromiso clínico en el paciente séptico. Ahora bien, la expresión de CALC-1 (la producción de mRNA y subsiguiente traducción aminoácidica) aunque responde de forma proporcional al avance de patógenos, el producto liberado en los tejidos afectados y que en última instancia permea a la sangre es PCT, ya que las células en general no poseen la maquinaria



bioquímica para transformar PCT en calcitonina (la expresión predominantemente se da en células que carecen de gránulos de liberación y, por ende, de ketalcina), que además, como veremos, sería una acción desatinada. La PCT es producida principalmente por el tejido parenquimatoso (e.g., músculo, pulmón, hígado, adipocitos y riñón) y en menor grado por los leucocitos. A diferencia de las citocinas, la PCT posee mecanismos de activación más específicos, sus elevaciones reflejan no sólo inflamación, sino inflamación por infección en la sangre.

La vida media de la PCT es de alrededor de 24 horas y los niveles basales de PCT en condiciones normales se encuentran por debajo de 0.1 ng/mL, aunque es común que los resultados de laboratorio manejen una referencia por debajo de 0.5 ng/mL. En procesos infecciosos, la PCT se encuentra por encima de 2.0 ng/mL, lo que abre una ventana de incertidumbre para los valores encontrados entre 0.5 ng/mL y 2.0 ng/mL. En estos casos es recomendable esperar por lo menos 6 horas para repetir el estudio y observar si existe una tendencia hacia arriba y si se supera el umbral de 2.0 ng/mL; no es recomendable dejar pasar más de 24 horas para repetir el estudio (precisamente una de las características destacables de este estudio es su capacidad para identificar con oportunidad procesos de sepsis, la espera demasiado prolongada elimina esta ventaja).

(En un estudio de pacientes con neumonía se encontró que un retraso de 8 horas en el inicio de la terapia antimicrobiana estaba asociado a una mortalidad incrementada) Los valores superiores a 10 ng/mL se observan predominantemente en pacientes con sepsis grave o shock séptico, esto no quiere decir que el rango de valores