



Procalcitonina versus dímero D como predictores de mortalidad en sepsis

Procalcitonin versus dimer D as predictors of mortality in sepsis

Procalcitonina versus D-dímero como preditores de mortalidade na seps

Angélica Guzmán Herrera*

RESUMEN

Introducción: se considera que hasta 50% de las camas en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) son ocupadas por pacientes con sepsis. La sepsis es la causa más común de muertes intrahospitalarias y cuesta más de 24 mil millones de dólares al año a nivel mundial.

Objetivo: demostrar que el dímero D es mejor que la procalcitonina para predecir la mortalidad en pacientes con sepsis.

Material y métodos: estudio observacional, descriptivo, longitudinal, ambispectivo, comparativo y analítico. Fueron incluidos pacientes que ingresaron con criterios de sepsis a la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos, del Hospital General La Villa de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México. El período de estudio fue de abril de 2022 a junio de 2023.

Resultados: se revisaron 250 expedientes de los cuales se seleccionaron 66 pacientes. La media de edad fue de 50 ± 15.3 años; 54.5% ($n = 36$) correspondieron al sexo masculino. La mediana de días de estancia intrahospitalaria fue de cuatro (rango: 2-7.25). La mediana de procalcitonina inicial, 7.4 ng/mL (rango: 3.3-43.3); la mediana de procalcitonina a las 24 horas, 11.3 ng/mL (rango: 5.8-51.8); la mediana de dímero D inicial, 2,400 $\mu\text{m/mL}$ (rango: 1,487-3,772); la mediana de dímero D a las 24 horas, 3,175 $\mu\text{m/mL}$ (rango 1,665-4,554). Entre las comorbilidades se registraron: diabetes mellitus (33.3%, $n = 22$), hipertensión arterial sistémica (27.3%, $n = 18$), hepatopatía (6.1%, $n = 4$), enfermedad renal crónica (4.5%, $n = 3$), embarazo (4.5%, $n = 3$), neoplasias (1.5%, $n = 1$), cardiopatía (1.5%, $n = 1$). La mortalidad fue de 37.9%. Se realizó un análisis multivariado de riesgo, con gráfico de supervivencia Kaplan-Meier, y se observó procalcitonina inicial con OR 1.71 (IC95% 1.43-3.19, $p = 0.045$) y procalcitonina a las 24 horas, OR 0.53 (IC95% 0.620-2.37, $p = 0.063$); el dímero D inicial $> 500 \mu\text{m/mL}$ obtuvo un OR 1.40 (IC95% 1.27-2.72, $p = 0.030$) y el dímero D a las 24 horas que continuó elevado > 500 registró un OR 2.0 (IC95% 1.62-2.36, $p = 0.004$).

Conclusiones: la procalcitonina tiene mayor impacto en la mortalidad que el dímero D. El dímero D tiene igual impacto que la procalcitonina en la mortalidad a las 24 horas.

Palabras clave: procalcitonina, dímero D, sepsis, mortalidad.

ABSTRACT

Introduction: it is considered that up to 50% of ICU beds are occupied by patients with sepsis. Sepsis is the most common cause of in-hospital deaths, costing more than \$ 24 billion annually globally.

Objective: demonstrate that D-dimer is better than procalcitonin in predicting mortality in patients with sepsis.

Material and methods: observational, descriptive, longitudinal, ambispective, comparative and analytical study. Study population: patients who were admitted with sepsis criteria to the Adult Intensive Care Unit of the La Villa General Hospital of the SSCDMX. Study period is from April 2022 to June 2023.

Results: 250 records were reviewed, of which 66 patients were selected. The mean age was 50 years with one (± 15.3), the male gender was (54.5%, $n = 36$). The median number of days of stay hospitalization was four (range: 2-7.25). The median of initial procalcitonin was 7.4 ng/mL (range: 3.3-43.3); the median of procalcitonin at 24 hours, 11.3 ng/mL (range: 5.8-51.8); the median of dimer initial D, 2,400 $\mu\text{m/mL}$ (range: 1,487-3,772); median D-dimer at 24 hours, 3,175 $\mu\text{m/mL}$ (range: 1,665-4,554). Among the comorbidities, Among the comorbidities were recorded: diabetes mellitus (33.3%, $n = 22$), systemic arterial hypertension (27.3%, $n = 18$), liver disease (6.1%, $n = 4$), chronic kidney disease (4.5%, $n = 3$), pregnancy (4.5%, $n = 3$), neoplasms (1.5%, $n = 1$), heart disease (1.5%, $n =$

1), mortality in this study was 37.9%. A multivariate risk analysis was performed, with a Kaplan-Meier survival graph, and initial procalcitonin OR 1.71 (95% CI 1.43-3.19, $p = 0.045$), procalcitonin at 24 hours, an OR 0.53 (95% CI 0.620-2.37, $p = 0.063$); the initial D-dimer greater than 500 obtained an OR 1.40 (95% CI 1.27-2.72, $p = 0.030$), the D-dimer greater than 500 after 24 hours obtained an OR 2.0 (95% CI 1.62-2.36, $p = 0.004$).

Conclusions: procalcitonin has a greater impact on mortality than D-dimer. D-dimer has the same impact as procalcitonin on 24 hours mortality.

Keywords: procalcitonin, dimer D, sepsis, mortality.

RESUMO

Introdução: considera-se que até 50% dos leitos de UTI são ocupados por pacientes com sepse. A sepse é a causa mais comum de mortes hospitalares e custa mais de US\$ 24 bilhões anualmente em todo o mundo.

Objetivo: demonstrar que o D-dímero é melhor que a procalcitonina na previsão de mortalidade em pacientes com sepse.

Material e métodos: estudo observacional, descritivo, longitudinal, ambispectivo, comparativo e analítico. População do estudo: pacientes que foram internados com critérios de sepse na Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital Geral La Villa do SSCDMX. O período de estudo foi de abril de 2022 a junho de 2023.

Resultados: revisaram-se 250 prontuários, dos quais foram selecionados 66 pacientes. Média de idade foi de 50 anos (± 15.3), o sexo masculino foi (54.5%, $n = 36$). A mediana do número de dias de internação foi de quatro (intervalo: 2-7.25); a mediana inicial da procalcitonina, 7.4 ng/mL (intervalo: 3.3-43.3); a mediana da procalcitonina às 24 horas, 11.3 ng/mL (intervalo: 5.8-51.8); a mediana do D-dímero inicial, 2,400 $\mu\text{m/mL}$ (intervalo 1,487-3,772); a mediana do D-dímero às 24 horas, 3,175 $\mu\text{m/mL}$ (intervalo: 1,665-4,554). Dentre as comorbidades foram registradas: diabetes mellitus (33.3%, $n = 22$), hipertensão arterial sistêmica (27.3%, $n = 18$), hepatopatia (6.1%, $n = 4$), doença renal crônica (4.5%, $n = 3$), gravidez (4.5%, $n = 3$), neoplasias (1.5%, $n = 1$), cardiopatias (1.5%, $n = 1$), a mortalidade neste estudo foi de 37.9%. Realizou-se uma análise de risco multivariada, com um gráfico de sobrevivência de Kaplan-Meier, e observou-se procalcitonina inicial OR 1.71 (IC95% 1.43-3.19, $p = 0.045$), procalcitonina em 24 horas, um OR 0.53 (IC95% 0.620-2.37, $p = 0.063$); o D-dímero inicial maior que 500 obteve um OR 1.40 (IC95% 1.27-2.72, $p = 0.030$), o D-dímero em 24 horas que permaneceu elevado acima de 500 obteve um OR 2.0 (95% IC 1.62-2.36, $p = 0.004$).

Conclusões: a procalcitonina tem um impacto maior na mortalidade do que o D-dímero. O D-dímero tem o mesmo impacto que a procalcitonina na mortalidade em 24 horas.

Palavras-chave: procalcitonina, D-dímero, sepse, mortalidade.

INTRODUCCIÓN

El tercer consenso internacional de definiciones para sepsis y choque séptico (Sepsis-3) define sepsis como «una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección».^{1,2}

La sepsis ha representado un reto para su tratamiento; sin embargo, no se ha conseguido un resultado favorable, obteniendo altas tasas de morbimortalidad, lo que lleva a consumo exponencial de recursos y genera medidas extraordinarias para su manejo, por lo que se considera como un asunto de salud pública global.³

En México, la sepsis representa de 3 a 10% de los ingresos hospitalarios y de 2 a 37% de los ingresos a

* Hospital General La Villa de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

Recibido: 11/09/2023. Aceptado: 09/10/2023.

Citar como: Guzmán HA. Procalcitonina versus dímero D como predictores de mortalidad en sepsis. Med Crit. 2024;38(1):27-34. <https://dx.doi.org/10.35366/115678>

la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Se ha estimado que de 100 ingresos 10 son pacientes con sepsis grave y relacionados a larga estancia intrahospitalaria.³ Se considera que hasta 50% de las camas en la UCI son ocupadas por pacientes con sepsis. La sepsis es la causa más común de muertes intrahospitalarias y cuesta más de 24 mil millones de dólares al año a nivel mundial.³

Recientemente, algunos estudios investigaron biomarcadores candidatos para detectar la sepsis notificada, como la procalcitonina (PCT), la proteína C reactiva (PCR), la proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP), las interleucinas, la provasopresina y las células mieloides que expresan el receptor desencadenante 1. Sin embargo, ninguno de ellos ha demostrado ser lo suficientemente preciso como para predecir la mortalidad.⁴ No se cuenta con un biomarcador ideal, ya que cada uno de éstos tiene sus limitantes; se han encontrado hasta 178 biomarcadores.

La procalcitonina es una prohormona precursora de calcitonina producida en las células tiroideas. Aumenta sus niveles en estados de estrés metabólico como infección y sepsis. Se produce en respuesta a la endotoxina o mediadores liberados en respuesta a infecciones bacterianas y se correlaciona con la extensión y la gravedad de infecciones bacterianas.⁵ La elevación de sus concentraciones inicia cuatro horas después del estímulo, alcanza niveles máximos a las seis horas y tiene una vida media de 25 a 30 horas después del inicio del estímulo.⁶ Las concentraciones para el diagnóstico de sepsis aún no se han determinado, pero niveles entre 0.1 y 0.5 ng/mL sugieren la presencia de infección bacteriana que requiere tratamiento antibiótico. El nivel de procalcitonina en el suero de pacientes con sepsis en la etapa temprana de la infección del torrente sanguíneo está significativamente elevado y tiene valor diagnóstico para diferentes grupos de bacterias patógenas. Además, puede reflejar la gravedad de la enfermedad y predecir el pronóstico de los pacientes con sepsis.

Durante el choque séptico también se realiza la activación de la coagulación, casi siempre está presente en las infecciones y la respuesta sistémica del huésped. Los mecanismos reguladores de la coagulación de la sangre se alteran gravemente durante la sepsis, lo que da como resultado el depósito de fibrina en la microcirculación, que se cree que es la principal causa de insuficiencia orgánica.⁷

Cuando la fibrina se descompone se crea una molécula llamada dímero D y la concentración de esta molécula aumenta en la sepsis como resultado de la fibrinólisis. El dímero D también está elevado en coagulación intravascular diseminada, lo que indica que el mecanismo de coagulación se ha activado.

Los ensayos de dímero D detectan predominantemente complejos de fibrina reticulada de alto peso mo-

lecular. Por lo tanto, el dímero D podría usarse como un marcador de falla microcirculatoria y predictor de mortalidad.

Con este estudio se pretende comprobar cuál de estos biomarcadores es mejor para predecir la mortalidad por sepsis.

Antecedentes

La sepsis es la principal causa de ingreso a las unidades de cuidados intensivos, en el mundo se estima que 20-30 millones de casos de sepsis suceden al año. De estos casos, entre una tercera parte y la mitad fallecen.⁸

En un estudio de prevalencia de 135 unidades de terapia intensiva públicas y privadas de 24 estados de México, se incluyeron 40,957 pacientes. De éstos, 11,183 (27.3%) correspondieron a episodios de sepsis; la mortalidad involucró a 30.4%; la sepsis abdominal fue la más frecuente con 47%, el segundo foco infeccioso identificado fue el pulmonar con 33%, tejidos blandos en 8%, renal en 7% y miscelánea en 5%.³

Los patrones moleculares asociados a daño (DAMP) son proteínas moleculares que pueden generar una respuesta inmune celular. Podemos tener dos tipos de proteínas: las de choque térmico y las de alta movilidad ligada a cromatina de box 1 (HMGB-1).⁹

Existen receptores que serán capaces de dar inicio a la respuesta inmune celular, éstos son los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), algunos ejemplos son los receptores tipo Toll, receptores de lectina tipo C, receptor depurador de macrófagos (MSR), dominio de oligomerización por unión de nucleótidos que contiene la proteína 1-2 (NOD-1, NOD-2).⁷

Existen diversos receptores tipo Toll y cada uno de éstos es específico para un ligando y, por ende, a uno o varios agentes patógenos. El receptor TLR-4 tiene su ligando en los lipopolisacáridos, con su agente patógeno en bacterias Gram negativas. El lipopolisacárido está conformado por tres estructuras: el lípido A (responsable de las propiedades de las endotoxinas) se une a la proteína de unión del lipopolisacárido (la cual es sintetizada por el hígado); el oligosacárido *core* y el antígeno O. El receptor TLR-2, el cual tiene su ligando en el ácido lipoteicoico peptidoglucano, tiene su agente patógeno en bacterias Gram positivas.⁹

Hasta 60% de las infecciones son causadas por gérmenes Gram negativas. Éstos atraviesan la barrera de la mucosa del huésped, el sistema de defensa reconoce a los DAMP (ligandos), son introducidos a la circulación y atacan a la primera línea de defensa (sustancias naturales). Cuando el polisacárido se une al CD14 de los macrófagos, se inicia la secuencia de la señal intracelular a través del complejo TLR-4, el cual, al activarse, se une a un cofactor que amplifica la respuesta, produ-

ciendo la activación de una proteína de diferenciación mieloide 88 (MyD88) que recluta a una cinasa asociada al receptor de IL-1 (IRAK). Cuya señalización puede terminar mediante cinco reguladores negativos como la proteína de interacción Toll (Tollip).^{10,11}

Se produce un proceso de fosforilación y se asocia a otra proteína, el factor 6 asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAF-6). Puede activar dos vías: al complejo IKK o la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK). El complejo IKK tiene un inhibidor kappa-beta ($I\kappa\beta$), el cual, al separarse, produce la liberación del factor nuclear kappa-beta (FN- $\kappa\beta$), generando la síntesis de interleucinas IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) a nivel del núcleo en la porción C-Fos, C-Jun.¹⁰

Respecto a las bacterias Gram positivas, esta infección se genera por producción de exotoxinas o por componentes de la membrana celular que actúan como desencadenantes: el ácido lipoteicoico, peptidoglicano y lipoproteínas. Estos mediadores interactúan en la membrana de las células por el ligando TLR-2, generando el reconocimiento inmune celular.¹²

La liberación de las interleucinas antes mencionadas, genera la activación de las moléculas de adhesión (ICAM-1, ICAM-2, VCAM, selectinas), las cuales producen adhesión, rodamiento y migración al sitio de la respuesta inflamatoria. También ocasionan la activación del sistema inmunológico y del complemento, cascada de coagulación y la alteración de la permeabilidad vascular. Esto para opsonizar y destruir a las bacterias o agente patógeno.¹³

La sepsis altera el equilibrio homeostático normal entre procoagulantes y mecanismos anticoagulantes. Presenta incremento del factor tisular (FT), generado por la activación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), citocinas proinflamatorias y proteínas del grupo de alta movilidad box 1 (HMGB-1), lo que aumenta la producción de protrombina que se convierte en trombina, generando fibrina del fibrinógeno.¹² Simultáneamente, los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) se encuentran aumentados, lo que da como resultado una producción deficiente de plasmina y, por lo tanto, una falla en el mecanismo fibrinolítico normal, lo que genera productos de degradación de la fibrina.^{4,14}

La sepsis también causa disminución de los niveles de proteína C, antitrombina III e inhibidor de la vía del factor tisular, presentando un efecto procoagulante adicional. El resultado neto es una mayor formación de fibrina, coágulos a nivel microvascular, lo que provoca una alteración en la oxigenación de los tejidos y daño celular.¹³

Varios factores sistémicos interactivos parecen promover el desarrollo de insuficiencia orgánica y la coagulación inducida por citocinas, y la trombina activa las

células 6 inmunitarias. La activación de la coagulación casi siempre está presente en las infecciones y la respuesta sistémica del huésped, como lo indican los niveles plasmáticos elevados de dímero D, fragmentos de protrombina y complejos de trombina-antitrombina.^{15,16}

Durante la sepsis, los mecanismos reguladores de la coagulación de la sangre se alteran gravemente, lo que da como resultado el depósito de fibrina en la microcirculación, que se cree que es la principal causa de insuficiencia orgánica.^{17,18}

Los ensayos de dímero D detectan predominantemente complejos de fibrina reticulada de alto peso molecular. Por lo tanto, el dímero D podría usarse como un marcador de falla microcirculatoria. Los dominios de monómeros de fibrina parecen promover el desarrollo de insuficiencia orgánica y la coagulación inducida por citocinas, y la trombina activa las células inmunitarias. Casi todos los pacientes ingresados con sepsis tienen niveles elevados de dímero D, muy relacionados con la disfunción orgánica.¹⁹⁻²¹

Además, los cambios en los parámetros de coagulación dentro de los primeros dos días tienen una gran influencia en el desarrollo de una disfunción orgánica nueva o en la resolución de la misma y, en consecuencia, en la mortalidad de los pacientes sépticos.²²

Existen otros biomarcadores, los cuales son moléculas que puede cuantificarse de forma objetiva, precisa y sistemática, en una muestra biológica. Las concentraciones medidas sirven para indicar la presencia de un proceso normal o patológico, además de utilizarse para vigilar la respuesta al tratamiento. Aunque se han encontrado hasta 178 biomarcadores, no se cuenta con un biomarcador ideal, ya que cada uno de éstos tiene sus limitantes.^{5,23,24}

La procalcitonina es una prohormona precursora de calcitonina producida en las células tiroideas. Aumenta sus niveles en estados de estrés metabólico como infección y sepsis. Se produce en respuesta a la endotoxina o mediadores liberados en respuesta a infecciones bacterianas y se correlaciona con la extensión y la gravedad de infecciones bacterianas.²⁵ La elevación de sus concentraciones inicia cuatro horas luego del estímulo, alcanza niveles máximos a las seis horas y tiene una vida media de 25 a 30 horas después del inicio del estímulo.²²

Las concentraciones para el diagnóstico de sepsis aún no se han determinado, pero niveles entre 0.1 y 0.5 ng/mL sugieren la presencia de infección bacteriana que requiere tratamiento antibiótico.²⁶ La procalcitonina es un biomarcador de respuesta del huésped, que es sensible y específico a la infección bacteriana y puede servir para determinar el riesgo de progresión de un paciente a choque séptico y, por lo tanto, su mortalidad; el tener un valor mayor tiene incremento de mayor mortalidad.⁵

Las manifestaciones clínicas son diversas, y esto se debe a los distintos sitios de infección que se pueden encontrar dentro del organismo. El diagnóstico de esta patología representa un desafío al que se enfrenta el personal de salud, aunque existen pruebas complementarias que pueden tener utilidad para facilitar esta situación; sin embargo, su uso es algo limitado acorde a la institución y país donde se encuentre el paciente, por lo que se han buscado diversos biomarcadores, los cuales puedan facilitar la identificación de este tipo de pacientes de forma oportuna y temprana. Este tipo de biomarcadores permite el diagnóstico precoz y, por lo tanto, debería de ser medible y estar al alcance del personal de salud, para así posteriormente guiar el tratamiento acorde a las nuevas guías (Sepsis-3), y poder crear un pronóstico para la enfermedad, así como una mortalidad estimada.^{2,27,28}

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: observacional, descriptivo, longitudinal, ambispectivo, comparativo y analítico.

Población de estudio: pacientes que ingresen a la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos, del Hospital General La Villa de la Secretaría de Seguridad Ciudadana de la Ciudad de México (SSCDMX). El periodo de estudio fue de abril de 2022 a junio de 2023.

Muestra: por conveniencia.

Tipo de muestreo y estrategias de reclutamiento: durante la investigación se revisaron expedientes de pacientes con ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos que cumplían con los criterios de sepsis. Posteriormente se realizó recolección de información referente a niveles de procalcitonina y dímero D al ingreso y a las 24 horas posteriores.

Se revisaron expedientes para seleccionar los casos que cursaron con sepsis entre el 1 de abril de 2022 y el 31 junio de 2023. También se estudiaron pacientes que ingresaron a partir del 1 de enero de 2023 y hasta la fecha de determinación del protocolo.

Criterios de inclusión: expedientes de pacientes mayores de 18 años ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos durante el periodo de estudio. Expedientes que tengan el diagnóstico de sepsis. Expedientes que cuenten con los parámetros considerados de procalcitonina y dímero D en diversas mediciones.

Criterios de exclusión: expedientes de pacientes con diagnóstico de traumatismo. Expedientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica. Expedientes de mujeres gestantes.

Criterios de eliminación: expedientes incompletos. Pacientes que se trasladaron a otro hospital.

A los expedientes y a los pacientes incluidos en el estudio, se les realizó determinaciones de procalcitonina y de dímero D para posteriormente efectuar análisis

de resultados y pruebas estadísticas con los biomarcadores ya mencionados.

Análisis estadístico: las variables cualitativas fueron expresadas como el número o porcentaje, mientras que las variables cuantitativas fueron representadas como la media $\pm$ desviación estándar o la mediana y rango intercuartílico.

La distribución de los datos fue evaluada mediante la prueba de Shapiro-Wilk. La asociación entre las variables cualitativas fue determinada con la prueba de χ^2 . La comparación entre las variables cuantitativas se realizó con la prueba t de Student cuando los datos tuvieron una distribución normal, y con la prueba de U de Mann-Whitney cuando los datos mostraron una distribución no normal o no paramétrica. También se calculó la sensibilidad y especificidad de los biomarcadores estudiados.

Se realizó una regresión logística para buscar asociación de variables, finalizando con un análisis de regresión ajustado. Para la supervivencia se efectuaron gráficas de Kaplan-Meier.

Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como diferencia estadísticamente significativa. Los datos fueron analizados usando el programa SPSS v. 25.

RESULTADOS

Se revisaron 250 expedientes de los cuales fueron seleccionados 66 pacientes. La media de edad fue 50 ± 15.3 años; 54.5% ($n = 36$) correspondieron al sexo masculino. La mediana de días de estancia intrahospitalaria fue de cuatro (rango: 2-7.25). La mediana de procalcitonina inicial fue 7.4 ng/mL (rango: 3.3-43.3), la mediana de procalcitonina a las 24 horas fue 11.3 ng/mL (intervalo: 5.8-51.8), la mediana de dímero D inicial fue 2,400 $\mu\text{m/mL}$ (límites: 1,487-3,772), la mediana de dímero D a las 24 horas, 3,175 $\mu\text{m/mL}$ (rango: 1,665-4,554). Entre las comorbilidades se registraron: diabetes mellitus (33.3%, $n = 22$), hipertensión arterial sistémica (27.3%, $n = 18$), hepatopatía (6.1%, $n = 4$), enfermedad renal crónica (4.5%, $n = 3$), embarazo (4.5%, $n = 3$), neoplasias (1.5%, $n = 1$), cardiopatía (1.5%, $n = 1$). La mortalidad en este estudio fue de 37.9% (Tabla 1).

Posteriormente se realizó un análisis bivariado entre procalcitonina y la mortalidad; 41 pacientes sobrevivieron. La procalcitonina se dividió de acuerdo con su punto de corte estandarizado: < 0.1 ng/dL indica no infección; a partir de 0.5 ng/dL, infección; > 2 ng/mL, sepsis; y la cifra más alta cercana a 10 ng/dL, choque séptico. Con base en estos criterios se consideraron cuatro grupos. Se observó que los pacientes con mayor mortalidad fueron los que ingresaron con procalcitonina 0.6-2.0 ng/mL (40%, $n = 10$) y aquellos con procalcitonina > 2.0 ng/mL (44%, $n = 11$), $p = 0.024$ significativa.

En cuanto al dímero D, se dividió en ≤ 500 y > 500 $\mu\text{m/mL}$; el grupo de mayor mortalidad fue el que continuó a las 24 horas con dímero D > 500 , en el cual 96% ($n = 24$) fallecieron, la diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.009$) (Tabla 2).

Tabla 1: Características generales de la población (N = 66).

Características	n (%)
Edad (años), media $\pm$ DE	50 $\pm$ 15.3
Sexo masculino	36 (54.5)
DEIH, mediana [RIC]	4 [2-7.25]
Procalcitonina inicial (ng/dL), mediana [RIC]	7.4 [3.3-43.3]
Procalcitonina a las 24 h (ng/dL), mediana [RIC]	11.3 [5.8-51.8]
Dímero D inicial ($\mu\text{m/mL}$), mediana [RIC]	2,400 [1,487-3,772]
Dímero D 24 h ($\mu\text{m/mL}$), mediana [RIC]	3,175 [1,665-4,554]
Comorbilidades	
Diabetes mellitus	22 (33.3)
Hipertensión arterial sistémica	18 (27.3)
Hepatopatía	4 (6.1)
Enfermedad renal crónica	3 (4.5)
Enfermedad pulmonar crónica obstructiva	0 (0)
Embarazo	3 (4.5)
Neoplasias	1 (1.5)
Cardiopatía	1 (1.5)
Mortalidad	25 (37.9)

DE = desviación estándar. RIC = rango intercuartílico. DEIH = días de estancia intrahospitalaria.

Se realizó un análisis multivariado de riesgo con gráfico de supervivencia Kaplan-Meier; los pacientes que ingresaron con procalcitonina > 10 ng/L tienen 1.82 veces más probabilidades de morir en comparación de los que no obtuvieron esos niveles séricos con significancia estadística $p = 0.020$ al realizar el ajuste. Asimismo, los enfermos que a las 24 horas continuaron con niveles de dímero D > 500 $\mu\text{m/mL}$ presentan 2.31 veces más riesgo de fallecer en comparación de los que tuvieron dímero D < 500 $\mu\text{m/mL}$ (Tabla 3).

Para finalizar, se efectuaron gráficas de análisis de supervivencia Kaplan-Meier. Los pacientes que inicialmente presentaron niveles séricos de procalcitonina > 10 ng/mL, alcanzaron la mediana de supervivencia, es decir, fallecieron al continuar con estos niveles a las 24 horas (Figuras 1 y 2). Lo mismo sucedió con los enfermos que ingresaron con dímero D > 500 $\mu\text{m/mL}$ y se mantuvieron con elevación a las 24 horas, alcanzaron la mediana de supervivencia, es decir, fallecieron (Figuras 3 y 4).

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se revisaron los expedientes de 66 pacientes. La media de edad fue de 50 años, que

Tabla 2: Análisis bivariado de procalcitonina y dímero D, inicial y a las 24 horas, con mortalidad.

	Sobrevivieron N = 41 (62.1%) n (%)	Mortalidad N = 25 (37.9%) n (%)	p
Procalcitonina inicial [ng/dL]			0.024*
< 0.2	2 (4.8)	1 (4.0)	
0.2-0.5	5 (12.1)	3 (12.0)	
0.6-2.0	16 (39.0)	10 (40.0)	
> 2.0	18 (43.9)	11 (44.0)	
Procalcitonina a las 24 h [ng/dL]			0.176
< 0.2	0 (0)	0 (0)	
0.2-0.5	4 (9.7)	1 (4.0)	
0.6-2.0	19 (46.3)	7 (28.0)	
> 2.0	16 (39.0)	15 (60.0)	
Dímero D [$\mu\text{m/mL}$]			0.560
0-500	3 (7.3)	2 (8.0)	
> 500	38 (92.6)	23 (92.0)	
Dímero D 24 h [$\mu\text{m/mL}$]			0.009*
0-500	0 (0)	1 (4.0)	
> 500	41 (100.0)	24 (96.0)	

* P significativa

Tabla 3: Análisis de regresión multivariado, de la asociación de procalcitonina y dímero D, inicial y a las 24 horas, con (a) análisis ajustado de regresión.

	OR	IC95%	p	OR(a)	IC95%	p
Procalcitonina inicial	1.71	1.43-3.19	0.045	1.82	1.21-2.42	0.020
Procalcitonina a las 24 h	0.53	0.620-2.37	0.063	0.71	0.54-2.81	0.475
Dímero D inicial	1.40	1.27-2.72	0.030	1.29	0.89-2.43	0.871
Dímero D a las 24 h	2.0	1.62-2.36	0.004	2.31	1.11-1.89	0.001

OR = odds ratio. IC95% = intervalo de confianza del 95%. OR(a) = odds ratio ajustado.

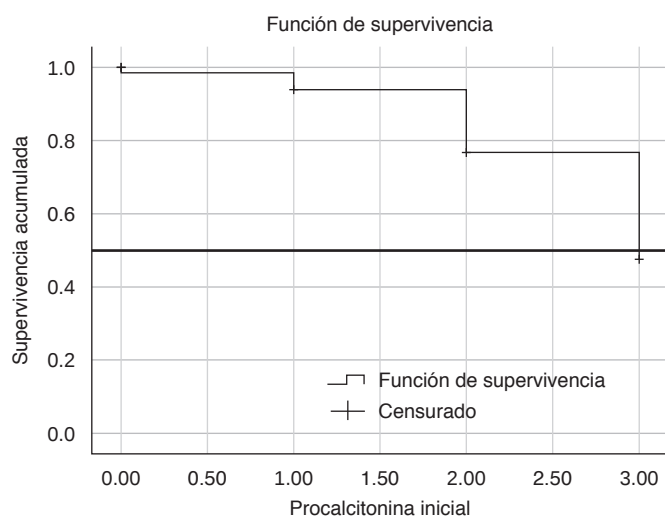
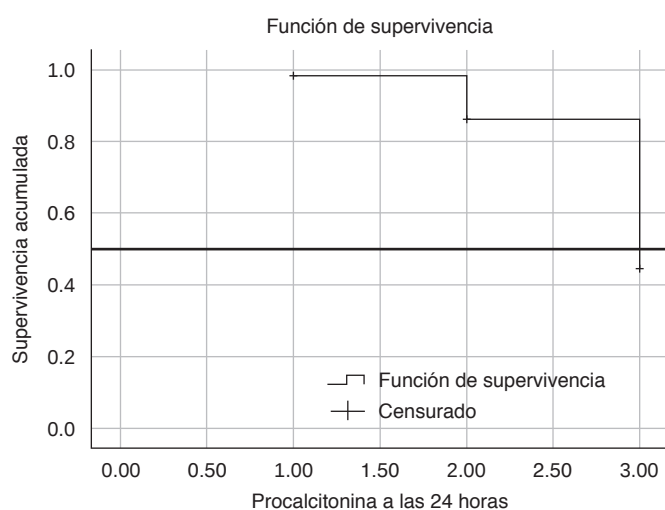


Figura 1: Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier. Los pacientes que alcanzaron la mediana de supervivencia fueron aquellos del grupo 3, es decir, que la procalcitonina fue > 10 ng/mL.



0 = normal 1 = 0.6-2.0 2 = mayor de 2.0 3 = mayor de 10 ng/mL

Figura 2: Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier. Los pacientes que alcanzaron la mediana de supervivencia fueron aquellos del grupo 3, es decir, que la procalcitonina continúa a las 24 horas > 10 ng/mL.

contrasta con lo informado por Póvoa P y colaboradores quienes registraron una media de edad de 65-70 años, con mayor incidencia del sexo masculino, lo mismo que en este estudio. En nuestra serie, se obtuvo un rango de días intrahospitalaria menor (2-7.25 días) en comparación con otros informes publicados, donde oscila entre 14-20 días.

La mediana de procalcitonina inicial fue 7.4 ng/mL (rango: 3.3-43.3); la de procalcitonina a las 24 horas, 11.3 ng/mL (límites: 5.8-51.8); la de dímero D inicial, 2,400 $\mu\text{m/mL}$ (intervalo: 1,487-3,772) y la de dímero D a las 24 horas, 3,175 $\mu\text{m/mL}$ (rango: 1,665-4,554).

En algunos de los artículos consultados no se especifican las comorbilidades con mayor frecuencia. Sin embargo, en este estudio se observó diabetes mellitus (33.3%, $n = 22$), hipertensión arterial sistémica (27.3%, $n = 18$), hepatopatía (6.1%, $n = 4$), enfermedad renal crónica (4.5%, $n = 3$), embarazo (4.5%, $n = 3$), neoplasias (1.5%, $n = 1$), cardiopatía (1.5%, $n = 1$). La mortalidad en este estudio fue de 37.9%.

En diversos trabajos publicados se sigue tomando a la procalcitonina como un biomarcador con adecuada especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de sepsis y para guiar la terapéutica médica. En esta investigación también se pudo corroborar que, efectiva-

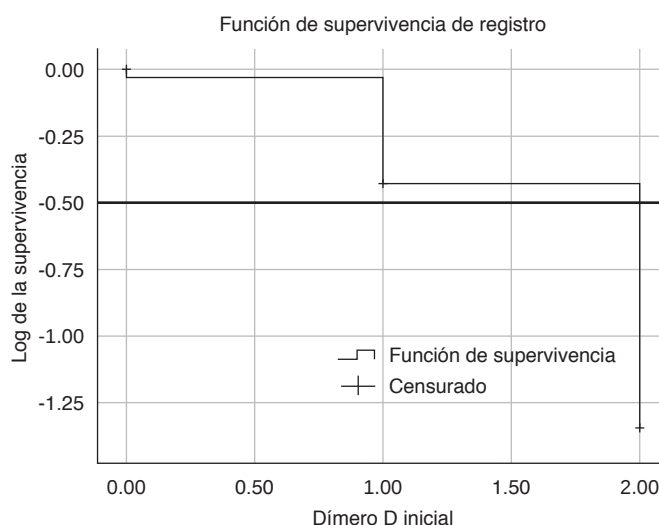


Figura 3: Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier. Los pacientes que alcanzaron la mediana de supervivencia fueron aquellos con dímero D inicial > 500 $\mu\text{m/mL}$.

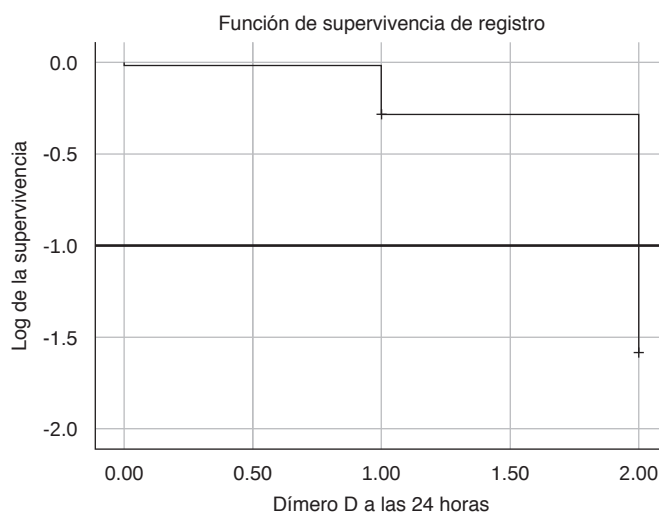


Figura 4: Gráfica de supervivencia Kaplan-Meier. Los pacientes que alcanzaron la mediana de supervivencia fueron aquellos que continuaron con dímero D > 500 $\mu\text{m/mL}$.

mente, la procalcitonina tiene una mayor sensibilidad y especificidad para predecir mortalidad en enfermos con sepsis. El punto de corte en este estudio se fijó en 2 ng/dL; se observó que en pacientes con cifras mayores a este corte se incrementaba la mortalidad.

Respecto al dímero D, existe poca bibliografía que se relaciona con mortalidad en enfermos con sepsis. Diversos artículos asocian el dímero D con trauma; en este trabajo se pudo observar que sí existió relación con una mayor mortalidad en pacientes con sepsis, cuando a las 24 horas el dímero D persistió con niveles mayores de 500 $\mu\text{m/mL}$.

De acuerdo al estudio de Gai L de 2018, el dímero D va a influir con evidencia de incremento en sus valores en pacientes que se encuentran con procesos traumáticos o quirúrgicos, por lo que en este estudio se realizó una selección de pacientes para especificar cuál era el punto de partida más común de sepsis, tratando de correlacionar pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente secundario a sepsis de origen abdominal, así como pacientes con procesos traumáticos, para disminuir los sesgos que se pudieran presentar dentro de este estudio.

CONCLUSIONES

La procalcitonina inicial es el biomarcador más útil de mortalidad en comparación que el dímero D.

A las 24 horas, el dímero D fue el biomarcador con mayor sensibilidad y especificidad para mortalidad en contraste con la procalcitonina. Por lo que, si no se cuenta con análisis de procalcitonina en el hospital, se puede utilizar dímero D a las 24 horas como predictor pronóstico de mortalidad.

La diabetes mellitus fue la comorbilidad mayormente asociada a mortalidad.

El grupo etario más afectado fue el que ocupó el rango de 50 a 60 años.

El promedio de estancia intrahospitalaria fue de cuatro días.

La mortalidad fue mayor en pacientes con niveles de procalcitonina superiores a 2.0 ng/dL y en enfermos con niveles de dímero D mayores de 500 $\mu\text{m/mL}$ a las 24 horas.

REFERENCIAS

- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45(3):486-552.
- Spoto S, Cella E, de Cesaris M, Locorriere L, Mazzaroppi S, Nobile E, et al. Procalcitonin and MR-proadrenomedullin combination with SOFA and qSOFA scores for sepsis diagnosis and prognosis: a diagnostic algorithm. *Shock*. 2018;50(1):44-52.
- Rizo Amézquita JN, Molina AA. La sepsis como causas de egreso hospitalario en México; una revisión retrospectiva 2008-2015. *Boletín CONAMED-OPS*. 2018;3(17):7-15.
- Wu CC, Lan HM, Han ST, Chaou CH, Yeh CF, Liu SH, et al. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):91.
- Manrique Abril F, Mendez Fandiño Y, Herrera-Amaya G, Rodríguez J, Manrique-Abril R. Uso de procalcitonina como diagnóstico de sepsis o shock séptico: revisión sistemática y metaanálisis. *Infectio*. 2019;23(2):133-142.
- Klesney-Tait J, Turnbull IR, Colonna M. The TREM receptor family and signal integration. *Nat Immunol*. 2006;7(12):1266-1273.
- Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002;420(6917):885-891.
- Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):925-928.
- Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol*. 2007;170(5):1435-1444.
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34(2):344-353.
- Hayashida K, Kondo Y, Hara Y, Aihara M, Yamakawa K. Head-to-head comparison of procalcitonin and presepsin for the diagnosis of sepsis in critically ill adult patients: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(3):e014305.
- Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock - Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Med Clin North Am*. 2020;104(4):573-585.
- Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(2):101-108.
- Lippi G. Sepsis biomarkers: past, present and future. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(9):1281-1283.
- Messmer AS, Dill T, Müller M, Pfortmueller CA. Active fluid de-resuscitation in critically ill patients with septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2023;109:89-96.
- Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis-a narrative review. *Crit Care*. 2022;26(1):14.
- Dhainaut JF, Shorr AF, Macias WL, Kollef MJ, Levi M, Reinhart K, et al. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure. *Crit Care Med*. 2005;33(2):341-348.
- Angsturm MW, Reininger AJ, Spannagl M. D-dimer as marker for microcirculatory failure: correlation with LOD and APACHE II scores. *Thromb Res*. 2004;113(6):353-359.
- Anggraini D, Maani H, Rofinda ZD. Coagulation activity and D-dimer in sepsis patients. *J Clin Pathol Med Lab*. 2018;24(2):151-154.
- Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: good, bad, and ugly. *Int J Lab Hematol*. 2017;39 Suppl 1:98-103.
- Iba T, Gando S, Murata A, Kushimoto S, Saitoh D, Eguchi Y, et al. Predicting the severity of systemic inflammatory response syndrome (SIRS)-associated coagulopathy with hemostatic molecular markers and vascular endothelial injury markers. *J Trauma*. 2007;63(5):1093-1098.
- Hou H, Yang J, Han Z, Zhang X, Tang X, Chen T. Predictive values of the SOFA score and procalcitonin for septic shock after percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis*. 2022;50(6):729-735.
- Kondo Y, Umemura Y, Hayashida K, Hara Y, Aihara M, Yamakawa K. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*. 2019;7:22.
- Gai L, Tong Y, Yan BQ. Research on the diagnostic effect of PCT level in serum on patients with sepsis due to different pathogenic causes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(13):4238-4242.
- Pérez Pérez M, Palacios Chavarría A, Saucedo A, Aguirre Sánchez J, Franco Granillo J. Índice procalcitonina/proteína C

reactiva (PCT/PCR) como predictor de mortalidad en pacientes con choque séptico. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Intensiva*. 2015;29(2):64-69.

26. Tambo M, Taguchi S, Nakamura Y, Okegawa T, Fukuhara H. Presepsin and procalcitonin as predictors of sepsis based on the new Sepsis-3 definitions in obstructive acute pyelonephritis. *BMC Urol*. 2020;20(1):23.
27. Visoso PP, Izaguirre GVF. Eficiencia diagnóstica de la procalcitonina en sepsis y choque séptico en pacientes ingresados a la terapia intensiva. *Med Crit*. 2019;33(2):84-90.

28. Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement system part II: role in immunity. *Front Immunol*. 2015;6:257.

Conflicto de intereses: no tengo conflicto de intereses.

Correspondencia:

Angélica Guzmán Herrera

E-mail: angelica_g_h2@hotmail.com