

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**BIOMARCADORES: MARCADORES INFLAMATORIOS VRS METABÓLICOS EN  
MORTALIDAD EN PACIENTES SÉPTICOS**

ESLY NOEMI BARRIENTOS CASTAÑAZA

Tesis

Presentada ante las Autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna  
Para obtener el grado de  
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna

Febrero 2016



# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: Esly Noemi Barrientos Castañaza

Carné Universitario No.: 100022815

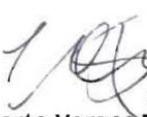
Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el trabajo de tesis "BIOMARCADORES: MARCADORES INFLAMATORIOS VRS METABÓLICOS EN MORTALIDAD EN PACIENTES SÉPTICOS"

Que fue asesorado: Dr. Jorge Luis Ranero Meneses MSc.

Y revisado por: Dr. Jorge Luis Ranero Meneses MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para febrero 2016.

Guatemala, 03 de febrero de 2016

  
Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.  
Director  
Escuela de Estudios de Postgrado

  
Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.  
Coordinador General  
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

Guatemala, 7 de octubre de 2014

Doctor  
**Oscar Fernando Castañeda**  
Coordinador Específico Programas de Maestrías  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
PRESENTE

Doctor Castañeda:

Por este medio, le informo que revise el contenido del Informe final de tesis con el título:

**“Biomarcadores: Marcadores Inflamatorios vrs Metabólicos en Mortalidad en Pacientes Sépticos”**

De la **Doctora Esly Noemi Barrientos Castañaza**, el cual **apruebo** por llenar los requisitos solicitados por la Maestría en Ciencias Médicas en la Especialidad de Medicina Interna de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular,



**Dr. Jorge Luis Rañero Meneses, MSc.**

Asesor de Tesis

Docente

Maestría en Ciencias en la Especialidad de Medicina Interna  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social  
Universidad de San Carlos de Guatemala



Guatemala, 7de octubre de 2014

Doctor  
**Oscar Fernando Castañeda**  
Coordinador Específico Programas de Maestrías  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
PRESENTE

Doctor Castañeda:

Por este medio, le informo que revise el contenido del Informe final de tesis con el título:

**“Biomarcadores: Marcadores Inflamatorios vrs Metabólicos en Mortalidad en Pacientes Sépticos”**

De la **Doctora Esly Noemi Barrientos Castañaza**, el cual **apruebo** por llenar los requisitos solicitados por la Maestría en Ciencias Medicas en la Especialidad de Medicina Interna de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular,



Dr. Jorge Luis Ranero  
DIRECCIÓN INTERDISCIPLINARIA  
TERAPIA INTENSIVA  
CIVIL - 8007

**Dr. Jorge Luis Ranero Meneses, MSc.**

Revisor de Tesis

Docente

Maestría en Ciencias en la Especialidad de Medicina Interna  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social  
Universidad de San Carlos de Guatemala

**Thelma Dolores de León Contreras de Grijalva**

LICENCIADA EN CIENCIAS LINGÜÍSTICAS  
CON ESPECIALIDAD EN TRADUCCIÓN E INTERPRETACIÓN  
Escuela de Ciencias Lingüísticas-USAC  
41 Av. 9-85 zona 5, Col. Ferrocarrilera, Guatemala, 01005  
Teléfono: (502) 57172365  
E-mail: tdegrijalva@gmail.com

Guatemala, 18 de enero de 2016

Doctor  
Luis Alfredo Ruíz Cruz  
Coordinador General de Programas de Maestrías y Especialidades  
Escuelas de Estudios de Posgrado  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala

Señor Coordinador:

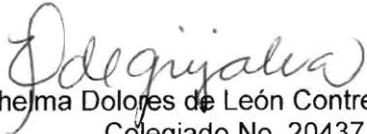
Por este medio **CERTIFICO** que he tenido a la vista el proyecto de graduación para optar al grado científico de **Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna**, de la Dra. **Esly Noemi Barrientos Castañaza**, quien se identifica con número de carné: 100022815, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, el cual se titula: **BIOMARCADORES: MARCADORES INFLAMATORIOS VRS METABÓLICOS EN MORTALIDAD EN PACIENTES SÉPTICOS**.

Dicho trabajo ha sido leído, revisado y corregido según las normas ortográficas y gramaticales que actualmente dicta la Real Academia de la Lengua Española, en el aspecto tipográfico y estilo académico, no se corrigió el contenido de la tesis a nivel de fondo, únicamente de forma en los aspectos antes mencionados.

En fe de lo cual, la Facultad de Ciencias Médicas, puede disponer del documento como considere conveniente.

Sin otro particular, me suscribo



  
Lcda. Thelma Dolores de León Contreras de Grijalva  
Colegiado No. 20437

## **ACTO QUE DEDICO**

### **A DIOS:**

Por su protección y bendición.

Abnegación por siempre.

### **A:**

Instituciones, profesionales, amigos, compañeros y familiares que contribuyeron en mi profesionalización.

Con gratitud escritas con letras indelebles en mi corazón.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

	No. PÁGINA
INDICE DE TABLAS.....	i
INDICE DE GRÁFICAS.....	ii
RESUMEN.....	iii
I.    INTRODUCCIÓN .....	1
II.   ANTECEDENTES .....	2
III.  OBJETIVOS .....	10
3.1 General.....	10
3.2 Específicos.....	10
IV.  HIPÓTESIS.....	11
V.   MATERIALES Y MÉTODOS .....	12
VI.  RESULTADOS .....	18
VII. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS .....	21
7.1 Conclusiones.....	24
7.2 Recomendaciones.....	25
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
IX.  ANEXOS.....	29

## ÍNDICE DE TABLAS

	No. PÁGINA
TABLA No. 1.....	18
TABLA No. 2.....	20
TABLA NO.3.....	20

## ÍNDICE DE GRAFICAS

No. PÁGINA

GRÁFICA No.1.....	19
-------------------	----

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Comparar los biomarcadores inflamatorios vrs metabólicos como factor predictor de mortalidad en pacientes sépticos, en la Unidad de Terapia intensiva del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. **METODOLOGÍA:** El presente estudio es de tipo: Observacional, Prospectivo, transversal, analítico. se tomaron los pacientes hospitalizados con sépsis en el Hospital General de Enfermedades en la Unidad de Terapia Intensiva, ingresados agosto 2012 a julio 2014. Aplicando los métodos estadísticos de t de Student para una muestra y ANOVA. **RESULTADOS:** Se incluyeron en el estudio un total 80 pacientes de los cuales 73 (91.25%) fallecieron y únicamente sobrevivieron 7 (8.75 %). Para la curva de dispersión de PCR un valor de media de 226.59 mg/dl y una desviación estándar de 89.91, no se establece un patrón evidente en el grupo que respecta a los supervivientes, con una p de (0.389) En la curva de dispersión de fibrinógeno existió una media de 317.79 mg/dl y una desviación estándar de 103.20, se observa el mismo patrón que para PCR con una p de (0.666). Para la dispersión de valores de albumina existió una media de 2.505 g/dl y una desviación estándar de 1.36 unidades, donde el grupo de los supervivientes se distribuye uniforme y aleatoriamente, con una p (0.335), para la última curva de dispersión calculada que fue para los valores de proteínas totales existió una media de 3.84 g/dl y una desviación estándar de 0.83, se puede observar un factor pronóstico con un valor predictivo positivo para pertenecer al grupo de los supervivientes con una p (0.008). Se realiza ANOVA encontrando una p (<0.001) únicamente para proteínas totales. **CONCLUSIONES:** Se puede aseverar que las proteínas totales cuentan con el respaldo suficiente para utilizarse como factor de mortalidad con un valor predictivo positivo cuando su nivel de corte es inferior a 2.9 g/dl. Sexo, edad y comorbilidades no influye en la condición de egreso vivo o fallecido.

**PALABRAS CLAVE:** Sépsis, biomarcadores inflamatorios, metabólicos, comorbilidades.

## I. INTRODUCCION

La sépsis es una de las principales causas de muerte en pacientes hospitalizados. Varias moléculas bioactivas circulantes o asociadas a las células han sido propuestas como marcadores útiles de mortalidad de la Sépsis, basados en su prevalencia en pacientes con este síndrome clínico, es importante conocer estos biomarcadores ya que nos ayudan a identificar, en el momento oportuno, una estrategia ideal en cada paciente con el consiguiente ahorro de tiempo y recursos económicos.<sup>1, 11</sup>

En este estudio se encontró una tasa de letalidad del 91.25%, lo que convierte al grupo de supervivientes en el grupo foco para determinar qué factores coadyuvaron a superar esta alta tasa de mortalidad, encontrando que las proteínas totales son un factor pronóstico con un valor predictivo positivo para pertenecer al grupo de los supervivientes que se agrupan en los valores de extrema derecha, con un punto de corte que va desde 4.7 g/dl hasta el 5.7 g/dl, en donde se concentran los 7 casos que se reportaron como egresos vivos. Las comorbilidades asociadas a los pacientes no tuvieron influencia directa sobre el factor de egreso, ya sea vivo o fallecido.

Al contar con el panorama completo de los datos evaluados es posible aseverar que el patrón de las proteínas totales es un factor pronóstico para el egreso vivo de un área de cuidado crítico y que es necesario realizar más estudios relacionados a este factor considerando el alto impacto de esta patología.

Se reconoce la necesidad de promover el uso de biomarcadores que ayuden en la toma de decisiones para el manejo de pacientes en estado crítico, y es de vital importancia realizar otros estudios con el marcador de proteínas totales, para complementar los datos recabados en este trabajo recabados, para poder utilizar oportunas estrategias y disminuir la alta tasa de mortalidad.

## II. ANTECEDENTES

La sépsis es la respuesta inflamatoria sistémica frente a la infección, afecta a millones de personas en todo el mundo. Cada año una de cada cuatro personas muere a causa de ello, a veces más; y es una de las principales causas de muerte en pacientes hospitalizados, es causa importante de admisión en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), causa principal de muerte en UCI no coronarias y una de las principales causas de muerte en pacientes hospitalizados.<sup>1</sup>

La incidencia de sépsis severa se encuentra consistentemente entre 50 y 100 casos por 100 000 individuos en naciones industrializadas. La sépsis severa es común y letal en UCI, aparece en más de 10 % de todas las admisiones, consume cerca de la mitad de los días/camas en estas unidades y está asociada con una mortalidad que frecuentemente excede el 30 %. Sin duda, la sépsis severa es un problema común, representa un reto para facultativos, directivos y diseñadores de política de salud y consume gran cantidad de recursos económicos. El cuidado de cada paciente séptico tiene un costo aproximado de \$50 000, resulta en un gasto aproximado de \$17 billones de dólares en Estados Unidos solamente.<sup>8</sup>

Varias moléculas bioactivas circulantes o asociadas a las células han sido propuestas como marcadores útiles en el pronóstico de mortalidad de la Sépsis, basados en su prevalencia en pacientes con este síndrome clínico, es importante conocer estos biomarcadores ya que nos ayudan a identificar en el momento oportuno una estrategia ideal en cada paciente con el consiguiente ahorro de tiempo y recursos económicos.<sup>2, 7, 11, 15,</sup>

Sin embargo, un marcador útil de sépsis debe ser más que un simple predictor de sobrevivencia. Un buen marcador de sépsis debe guiar la terapéutica identificando aquellos pacientes que expresen un proceso fisiopatológico de interés y revelando cómo está respondiendo este paciente a la intervención.<sup>8</sup>

Las infecciones bacterianas y la sépsis son problemas comunes en los pacientes en estado crítico, tanto como causa de ingreso en la unidad de terapia intensiva (UTI) como asociadas a las infecciones nosocomiales después del ingreso, en la actualidad, es ampliamente aceptado que el inicio precoz del tratamiento antibiótico efectivo disminuye la morbilidad y la mortalidad en esta cohorte de pacientes. Balanceado contra esto, existe la necesidad de administrar antibióticos para combatir la creciente tasa de resistencia a

los antibióticos. Teniendo en cuenta que una alta proporción de pacientes en estado crítico tiene el **síndrome de respuesta inflamatoria sistémica** (SRIS), la capacidad de distinguir con precisión este síndrome de la sepsis (definida como el SRIS resultante de una infección bacteriana) se ha convertido en uno de los santos grales de la medicina. Por lo tanto, no es de sorprender que haya habido un interés considerable en los biomarcadores para lograr este objetivo.

Para ser clínicamente útil, un biomarcador de sepsis debe proporcionar información adicional a la ya disponible por la historia, el examen físico y las investigaciones como la proteína C reactiva (PCR) y el recuento de leucocitos. Tiene que ser capaz de diferenciar con precisión la infección bacteriana de las causas de SRIS no infecciosas y virales, y estar disponible de manera oportuna y rentable. Su utilidad es potencialmente mayor si puede indicar la gravedad de la infección y es capaz de actuar como una guía para la efectividad terapéutica.<sup>6</sup> Los marcadores inflamatorios son útiles para evaluar la evolución de la sepsis según un estudio realizado en cuidados intensivos de un hospital de México donde se evaluó PCR, Fibrinógeno.<sup>10</sup>

La sepsis es un fenómeno clínico muy complejo tanto en su definición como en su fisiopatología. Hasta ahora su diagnóstico se ha basado solo en los síntomas y signos clínicos junto con los hallazgos de las pruebas de laboratorio. Por esta razón se ha tratado de encontrar biomarcadores que puedan identificar la sepsis o descartarla y servir como guía para el tratamiento. Se han estudiado más de 180 biomarcadores, la mayoría con fines de diagnóstico temprano y de pronóstico. Ninguno ha sido lo suficientemente sensible y específico como para recomendarlo de rutina en la práctica clínica. .<sup>13, 18, 19, 20, 21,24</sup>

Un marcador es la medición que identifica un estado biológico o que predice la presencia o severidad de un proceso patológico o enfermedad. Es un evento, estado, sustancia o proceso que causa una enfermedad y que está presente durante algunas o todas las expresiones clínicas de la enfermedad.<sup>1, 2, 8, 22, 25</sup>

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína pentamérica sintetizada principalmente por los hepatocitos en respuesta a procesos infecciosos, inflamatorios y de injuria tisular. La interleucina (IL) 6, la IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) causan su inducción. Esta proteína se encuentra involucrada en la opsonización de bacterias y estimulación de células fagocíticas.<sup>2</sup> La PCR se eleva rápidamente en respuesta a los estímulos y sus

concentraciones séricas disminuyen velozmente cuando éstos cesan. No presenta diferencias por sexos ni sus valores se ven afectados por otras condiciones como anemia, policitemia o morfología eritrocitaria.<sup>2,8</sup> La PCR, como muchas proteínas de fase aguda, se encuentra normalmente en concentraciones séricas < 0,1-0,2 mg/dl. Sin embargo, puede elevarse a valores entre 0,2 y 1 mg/dl debido a ciertas condiciones clínicas que cursan con un grado leve de inflamación.<sup>2</sup> Frente al estímulo inflamatorio los valores de PCR aumentan en las primeras 6 a 8 h y alcanzan un pico máximo a las 48 h para descender rápidamente, con una vida media de eliminación que oscila entre 4 y 9 hrs. Esto hace que pueda ser útil también como marcador evolutivo en las enfermedades inflamatorias crónicas.<sup>2</sup> Según un estudio realizado en una unidad de cuidados intensivos en argentina la PCR constituye un marcador evolutivo precoz, específico y de bajo costo, cualidades que permiten proponerlo como examen sistemático al ingreso de los pacientes en la UTI.<sup>2</sup> La PCR se utiliza para evaluar tanto la presencia de inflamación y la respuesta al tratamiento.<sup>3,12</sup> Niveles de PCR >50 mg/l son altamente sugestivos de sepsis.<sup>1,8</sup> Se realizó un estudio en España, en la Unidad de urgencias, de la utilidad de la PCR en el paciente con sépsis, en donde los niveles elevados de PCR diferencian la etiología infecciosa bacteriana del resto de SRIS, así como nos indicarán la necesidad de ingreso y administración inmediata de antimicrobianos.<sup>9</sup>

Algunos trabajos han relacionado el número de órganos en fallo de los pacientes sépticos con la severidad de la condición clínica y con la intensidad del estímulo inflamatorio y han encontrado relación moderada entre los niveles de PCR y el número de órganos en fallo. La concentración plasmática de PCR parece reflejar la magnitud del estímulo inflamatorio y la severidad de la sépsis. Valores aislados de PCR pueden ser útiles en el diagnóstico de la sépsis. Sin embargo, en la práctica clínica, su mayor utilidad está relacionada con mediciones seriadas (en orden de monitorizar la respuesta terapéutica del paciente) y no en mediciones aisladas y/o absolutas.<sup>8</sup>

La PCR es un reactante de fase aguda muy sensible para el diagnóstico de inflamación de cualquier causa y por lo tanto poco específico para el diagnóstico de infección. En el estudio de Sierra y colaboradores los niveles de PCR fueron significativamente más altos en los pacientes con sepsis que en aquellos con otras condiciones inflamatorias o en los controles (18,9 mg/ dL frente a 1,7 mg/dL y 0,21 mg/dL, respectivamente), y hubo correlación de sus niveles con el puntaje SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) y el lactato sérico.<sup>13</sup> En el estudio de Pova y colaboradores un nivel por

encima de 5 mg/dL tuvo sensibilidad del 98,5% y especificidad del 75% para el diagnóstico de sépsis.<sup>13</sup>

La disminución de los valores de PCR en el tiempo se corresponde con el pronóstico a corto plazo en pacientes de unidades de cuidado intensivo (UCI), como lo demuestra un estudio de 891 pacientes sépticos en el que la disminución de los valores de PCR fue significativamente más marcada en los supervivientes en comparación con los fallecidos, y la ausencia o lentitud de la disminución de la PCR se asoció con un riesgo de muerte tres veces mayor.<sup>13</sup> La proteína C reactiva en afecciones infecciosas e inflamatorias en el Hospital General Docente Héroes del Baire, según estudios realizados, en septiembre 2008 a Febrero 2010, que existe la necesidad de implementar un adecuado uso de la determinación de proteína C reactiva debido a sus ventajas técnicas e importancia para optimizar el diagnóstico, tratamiento y evolución de estas enfermedades.<sup>14</sup>

El equilibrio entre la hemostasia normal y la situación patológica caracterizada por una formación anormal de trombos, está determinado por la actividad dual de la trombina: procoagulante formación de fibrina y activación de las plaquetas y anticoagulante (activación de la proteína C).<sup>4</sup> El equilibrio entre la formación y la lisis de fibrina se encuentra gravemente alterado en la Sépsis.

El perfil hemostásico de la sépsis se caracteriza por:

- a) Una activación de la vía extrínseca de la coagulación (debida a un aumento inducido por citocinas proinflamatorias de la expresión del factor tisular en la superficie de los monocitos y las células endoteliales);
- b) Una inhibición de la fibrinólisis (debida a un aumento en la concentración del inhibidor del activador del plasminógeno PAI el principal inhibidor de la fibrinólisis)
- c) Una disminución de los mecanismos anticoagulantes fisiológicos (la antitrombina y la proteína C).

Estos cambios conducen a la formación extensa de depósitos intravasculares de fibrina. La trombina responsable de la formación de la fibrina, conduce a una amplificación de la respuesta procoagulante y proinflamatoria, originando un círculo vicioso que causa daño de la célula endotelial, trombosis microvascular, disminución de la perfusión tisular y disfunción multiorgánica.<sup>4</sup> El sistema de la proteína C, tan importante para mantener una hemostasia normal, es disfuncionante en la sepsis, favoreciendo la instauración de una situación marcadamente procoagulante. Tres cambios explican la reducción de la función

de la proteína C: a)disminución de la concentración plasmática de la proteína C por un aumento de su consumo en el proceso de la coagulación; b) disminución de la activación de la proteína C debida a una reducción de la expresión de trombomodulina en la superficie de la célula endotelial, y c)disminución de la acción de la proteína C debida a un aumento del reactante de fase aguda C4bBP, que se une con gran afinidad a la proteína S, cofactor de la proteína C.

El papel de la proteína C en la sepsis se encuentra apoyado por varias observaciones clínicas. Existe una correlación inversa entre la concentración de proteína C y la mortalidad en pacientes con sépsis y shock séptico. Los valores plasmáticos de trombomodulina se encuentran elevados en pacientes con sepsis. Este hallazgo es compatible con el hecho de que la concentración de trombomodulina en el sitio requerido para que ejerza su acción anticoagulante (la superficie endotelial) se encuentre disminuida.

La disminución de la expresión de trombomodulina en la superficie endotelial podría explicarse al menos por dos mecanismos. En primer lugar, diversas citocinas y la endotoxina inducen una disminución de la transcripción del gen de la trombomodulina. En segundo lugar, la elastasa neutrófila podría degradar el complejo de activación de la proteína C. Se ha descrito que el meningococo actúa aumentando la expresión de moléculas de adhesión en la superficie endotelial que favorecen la adhesión de neutrófilos al endotelio. Los neutrófilos activados, así como otros estímulos inflamatorios, degradan moléculas de glucosaminoglicanos en la superficie endotelial. La trombomodulina se encuentra unida al endotelio mediante un glucosaminoglicano (heparán sulfato), de forma que en condiciones inflamatorias se produce una liberación de trombomodulina desde la superficie endotelial a la circulación.

Existen pruebas que indican que la activación de la proteína C es deficiente en la sépsis, contribuyendo a la formación excesiva de depósitos de fibrina en la circulación. La deficiente activación de la proteína C en la sépsis se explica por la disminución de la expresión de la trombomodulina, la degradación del complejo de activación de la proteína C (complejo trombina-trombomodulina), la disminución de la expresión del receptor endotelial de la proteína C, y la formación de complejos proteína S-C4bBP.<sup>4</sup>

La albúmina es una proteína de 585 aminoácidos (Aa) con un peso molecular es 66 kD. Contribuye al 75 a 80% de la p<sup>o</sup> oncótica intravascular y corresponde al 30% de la síntesis hepática proteica a una razón de 9 a 12 g/día. Su producción se inicia con la

formación de prealbúmina en los polisomas (no considerado un precursor propiamente tal), que luego es modificada a proalbúmina en el Retículo Endoplasmático Liso y finalmente a albúmina a nivel del aparato de Golgi. Su síntesis puede verse limitada de acuerdo a la disponibilidad de algunos Aa, pero tal efecto no es clínicamente significativo.<sup>5</sup> La albúmina es la principal determinante de la presión oncótica plasmática. La albúmina constituye el 50% de las proteínas plasmáticas, representando la principal determinante de la presión ( $p^o$ ) oncótica en el individuo sano. Circula entre el espacio intravascular e intersticial en un período de alrededor de 16 horas, con una vida media de degradación de aproximadamente 21 días. La disminución de sus niveles séricos se ha asociado a malos resultados, principalmente, en la población de pacientes críticos, en quienes la hipoalbuminemia es una condición frecuente.<sup>5</sup> Una vez sintetizada, la albúmina se excreta inmediatamente al sistema linfático, implicando la inexistencia de reservas hepáticas. Sin embargo, ante situaciones de mayor demanda el hígado puede aumentar su síntesis hasta en un 200 a 300%, regulado fundamentalmente por la  $p^o$  oncótica y la osmolaridad de su espacio extravascular. La vida media de la albúmina es de alrededor de 16 horas, circulando desde el espacio intravascular al intersticial, para finalmente retornar al intravascular a través del sistema linfático. En condiciones normales, la concentración de albúmina del espacio intersticial es la mitad de la existente en el intravascular (14 g/l versus 40 g/l respectivamente), pero como el intersticio es el doble de éste, la cantidad de albúmina presente en él es casi el 50% del total. Su catabolismo ocurre en el mismo endotelio capilar a una velocidad semejante a su síntesis (9 a 12 g por día) y ésta no se ve aumentada en estados de desnutrición extrema, probablemente por ser pobre en Aa esenciales. Su vida media total de degradación va de 17 a 21 días. Por otro lado, la albúmina unida a los tejidos del espacio intersticial es incorporada al intracelular, donde se metaboliza a Aa que retornan al hígado en un ciclo similar al Ciclo de Cori.

La hipoalbuminemia se desarrolla por 4 causas generales: *disminución de la síntesis; aumento del catabolismo; aumento en la pérdida; alteración en la distribución*. Una hipoalbuminemia secundaria a los dos primeros mecanismos requiere de un periodo de tiempo prolongado, considerando la vida media de la albúmina y que un 30% de los hepatocitos se encarga de producirla. El aumento de pérdidas, responde a varias causas entre ellas, hemorragias, síndrome nefrótico, enteropatía perdedora de proteínas y pérdidas exudativas (ej., quemaduras o drenajes quirúrgicos). En estos casos el descenso de la albúmina plasmática puede ser significativo en poco tiempo y mayor si se

asocia a una administración rápida y vigorosa de fluidos. La alteración en la distribución de albúmina intra y extravascular, es probablemente la causa más frecuente de edema en los pacientes críticos, considerando el común desarrollo de permeabilidad vascular aumentada o Síndrome de escape capilar que provoca un rápido aumento del flujo de albúmina hacia el extravascular. Por otro lado, la disminución de la función linfática, como por ejemplo la observada en pacientes paralizados, favorece la disminución del retorno de proteínas al compartimiento vascular, conduciendo también a hipoalbuminemia en pocas horas.<sup>5</sup>

Numerosos estudios que demuestran que bajos niveles de albúmina se asociarían a malos resultados, tanto en la población de pacientes críticos agudos como crónicos. Aún más, existen algunos reportes que demuestran que la concentración de albúmina medida entre las 24 y 48 horas después del ingreso a UTI, representaría un parámetro tan sensible como el puntaje de gravedad APACHE II para predecir resultados<sup>5</sup>

Un metaanálisis incluyendo 90 estudios de cohorte en pacientes críticos, demostró que la hipoalbuminemia constituiría por si sola un predictor de malos resultados. Se ha reportado también que por cada 1 g/dl que disminuye la albúmina, el riesgo de morbilidad y mortalidad aumentaría en un 89 y 137% respectivamente, y que la mortalidad asociada en pacientes con niveles de albúmina < 2 g/dl fluctuaría cercana al 100%.<sup>5</sup>

En relación a la hipoalbuminemia, se ha descrito también que en pacientes críticamente enfermos la síntesis hepática de albúmina disminuiría, consecuencia de una repriorización hacia la síntesis de reactantes de fase aguda. Tanto el Factor de Necrosis Tumoral (FNT) como la Interleukina 6 (IL-6) -importantes mediadores inflamatorios-, son capaces de deprimir el gen de transcripción de albúmina y, por ende, su producción. Sin embargo, en escenarios *in vivo* esto no resulta tan evidente, describiéndose una gran variabilidad en las tasas de síntesis, desde muy bajas hasta el doble de lo normal. Por otro lado, existiría un catabolismo de albúmina elevado asociado al aumento de corticoesteroides generados durante la respuesta al estrés, pese a esto la tasa total de degradación disminuiría en la medida que lo hace la concentración plasmática de albúmina. Por tanto, la degradación absoluta de albúmina disminuye, aunque la tasa de degradación fraccional sea normal o incluso elevada. Estos mecanismos por tanto, también jugarían poco rol en el desarrollo e hipoalbuminemia en el contexto crítico.

Si bien el rol de la albúmina en la mantención de la p<sup>o</sup> coloidosmótica en individuos sanos parece evidente, esto no es tan claro en los paciente críticos, en quienes la albúmina

contribuiría sólo en un 17% en la mantención de ella. Estudios en adultos demuestran que si bien hay diferencias en la concentración de albúmina sérica entre los grupos de pacientes críticos que sobreviven y los que no, la medición de la  $p^o$  coloidosmótica resulta similar en ambos. Este hallazgo podría explicarse -entre otras cosas-, por un aumento en la producción de proteínas de fase aguda, las que se encargarían de generar parte importante de esta presión.<sup>5</sup>

A pesar de los resultados contradictorios en algunas investigaciones atribuidos a errores en la selección de la muestra y a trabajar con una población heterogénea, ninguna autoridad mundial duda en la importancia del empleo de los marcadores humorales.<sup>1</sup>

### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo general**

**3.1.1** Comparar los biomarcadores inflamatorios vrs metabólicos como factor predictor de mortalidad en pacientes sépticos.

#### **3.2 Objetivos específicos**

**3.2.1** Identificar si las comorbilidades tuvieron influencia directa en la mortalidad en pacientes sépticos.

**3.2.2** Determinar si los factores edad y sexo fueron importantes en los casos de mortalidad.

## **IV. HIPÓTESIS**

### **4.1 HIPÓTESIS ALTERNA**

Existe diferencia entre biomarcadores inflamatorios y nutricionales en el pronóstico de mortalidad.

### **4.2 HIPÓTESIS NULA**

No existe diferencia entre biomarcadores inflamatorios y nutricionales en el pronóstico de mortalidad.

## V. MATERIAL Y MÉTODOS

**5.1 Tipo de estudio:** Observacional, Prospectivo, transversal, analítico.

**5.2 Población:** Pacientes de ambos sexos con sépsis que se encuentran hospitalizados en el momento del estudio en la Unidad de terapia intensiva del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

**5.3 Selección y tamaño de la muestra:** Total de la población de los pacientes con sépsis hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en el Hospital General de Enfermedades.

**5.4 Unidad de Análisis:** Pacientes con sépsis ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva.

**5.4.1 Unidad de Información:** Pacientes hospitalizados en el Instituto Guatemalteco de seguridad Social del Hospital de General de Enfermedades ingresados a Unidad de Terapia Intensiva.

**5.5 Criterios de inclusión y exclusión:**

**5.5.1 Criterios de inclusión:**

- Pacientes hospitalizados con sépsis en el Hospital General de Enfermedades en la Unidad de Terapia Intensiva.
- Pacientes afiliados al instituto Guatemalteco de seguridad social.
- Sexo Masculino y Femenino.

**5.5.2 Criterios de exclusión:**

- Pacientes no afiliados.
- Pacientes ingresados en la Unidad de terapia intensiva sin sépsis.

### 5.6 Operacionalización de variables:

<b>VARIABLES</b>	<b>Definición Teórica</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Escala de Medición</b>
Edad	Periodo de tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento, hasta el momento	Periodo actual con respecto al tiempo en años	Numérica	Razón
Sexo	Clasificación de hombre o mujer, teniendo en cuenta las características anatómicas y cromosómicas del individuo	Características físicas, que definen al individuo que demuestren su masculinidad o feminidad	Categórica	Nominal
APACHE II	Es un sistema de clasificación de la gravedad de la enfermedad, se calcula en base a varias mediciones, las puntuaciones más altas corresponden a una enfermedad más grave y mayor riesgo de muerte	Es un sistema que permite cuantificar la gravedad de la enfermedad a través de la valoración de variables fisiológicas, que expresan intensidad de la enfermedad y estado clínico del paciente.	Numérica	Razón
Comorbilidades	Es la presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario, y el efecto de estos trastornos	Factores de riesgos asociados la mortalidad de pacientes	Categórica	Politémica

PCR	La proteína C reactiva (PCR) es una proteína pentamérica sintetizada principalmente por los hepatocitos en respuesta a procesos infecciosos, inflamatorios y de injuria tisular.	Resultados de laboratorio actuales del paciente.	Numérica	Razón
Fibrinógeno	Es una proteína producida por el hígado que ayuda a detener el sangrado, al favorecer la formación de coágulos de sangre.	Resultados de laboratorio actuales del paciente.	Numérica	Razón
Albumina	La albúmina es una proteína de 585 aminoácidos (Aa). Contribuye al 75 a 80% de la p <sup>o</sup> oncótica intravascular y corresponde al 30% de la síntesis hepática proteica.	Resultados de laboratorio actuales del paciente.	Numérica	Razón
Proteínas Totales	Cantidad total de 2 clases de proteínas, encontradas en la porción líquida de sangre: albumina y globulina.	Resultados de laboratorio actuales del paciente.	Numérica	Razón

## **5.7 Instrumentos utilizados para la recolección de datos:**

### **5.7.1 Técnica:**

Se recolectaron los datos con el instrumento elaborado para dicho propósito.

## **5.8 Procedimientos para la recolección de la información**

Validación. Se realizó una encuesta en la unidad de Terapia Intensiva, del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social para validar el instrumento de recolección de datos, que consta de un número de preguntas y parámetros clínicos de los pacientes hospitalizados, tomando en cuenta que esta área de hospitalización es donde se realizó el estudio.

Al momento que se efectuó el trabajo de campo:

- Se asistió a cada paciente en su lugar y número de cama asignados.
- Se explicó la finalidad del estudio a los pacientes hospitalizados. En caso de los pacientes inconscientes se revisó la ficha clínica.

### **5.8.1 Instrumento:**

Hoja de recolección de datos, elaboradas con base en los objetivos de investigación. Ver ANEXO 1.

## **5.9: Procedimiento de análisis de la información:**

Al momento de obtener los datos:

*Se utilizó un instrumento para la recolección de información, que se encuentra en el anexo, y consta de los siguientes apartados:*

*\*Datos del paciente: edad y género*

*\*Puntaje de APACHE*

*\*Comorbilidades*

*\*Biomarcadores: PCR, Fibrinógeno, albumina proteínas totales.*

*Luego se identifica al paciente que cumplió los criterios de inclusión se solicitan los biomarcadores y se realizó la escala APACHE II, como pronóstico de mortalidad.*

Los datos obtenidos durante el trabajo de campo se registraron en una base de datos del programa PSPP 0.8.3 se presentan en tablas de frecuencias, las variables categóricas se presentan en frecuencias y porcentajes, las variables numéricas se presentan en media y desviación estándar, para el inicio del análisis de datos se

determina el P valor para cada variable utilizada. Para las variables numéricas se usa t de Student y para las variables categóricas el Chi cuadrado. Se realizan graficas de dispersión para cada variable. Se digitaliza la información de los sujetos de estudio. Luego se procede a realizar regresión logística y ANOVA. Los datos fueron procesados en el programa estadístico donde se introdujeron los datos obtenidos y se procedió al cálculo de dichos coeficientes, así como su significancia estadística de  $p < 0.05$  y un intervalo de confiabilidad de 95%.

### **5.10 Alcances y límites:**

#### **Alcances:**

Caracterizar los biomarcadores como pronósticos de mortalidad en pacientes sépticos, hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Enfermedades, por no existir datos en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social de dichos biomarcadores.

#### **Límites:**

- Fichas clínicas mal documentadas de los pacientes.
- Literatura de referencia escasa y desactualizada.
- Poco apoyo del personal médico y paramédico para la recaudación de datos.

### **5.11 Procedimientos para garantizar aspectos éticos de la investigación:**

Respeto por la autonomía, implica que las personas capaces de deliberar sobre sus decisiones sean tratadas con respeto por su capacidad de autodeterminación (consentimiento informado).

Protección de las personas con autonomía disminuida o deteriorada.

La beneficencia se refiere a la obligación ética de maximizar el beneficio y minimizar el daño. Además, la beneficencia prohíbe causar daño deliberado a las personas; este aspecto de la beneficencia a veces se expresa como un principio separado, no maleficencia (no causar daño).

La justicia se refiere a la obligación ética de tratar a cada persona de acuerdo con lo que se considera moralmente correcto y apropiado.

La investigación que utiliza material biológico humano y registros médicos son fundamentales para el avance de la ciencia y la salud humana, por tanto es crucial que ésta sea permitida y se definan las condiciones bajo las cuales pueden usarse los materiales biológicos y los registros médicos.

La categoría de riesgo correspondiente para esta investigación es la categoría I:

**Categoría I** (sin riesgo): Comprende los estudios que utilizan técnicas comparativas y observacionales, con las que no se realiza ninguna intervención o modificación intervencional con las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de las personas que participan de dicho estudio.

## VI. RESULTADOS

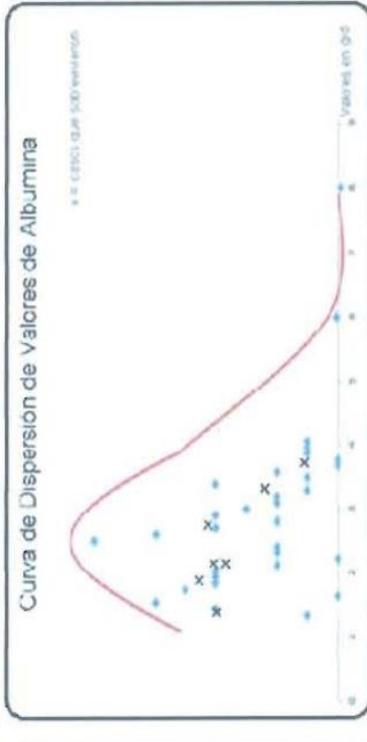
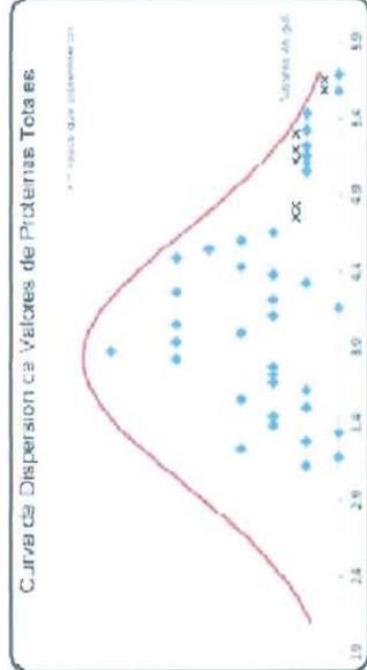
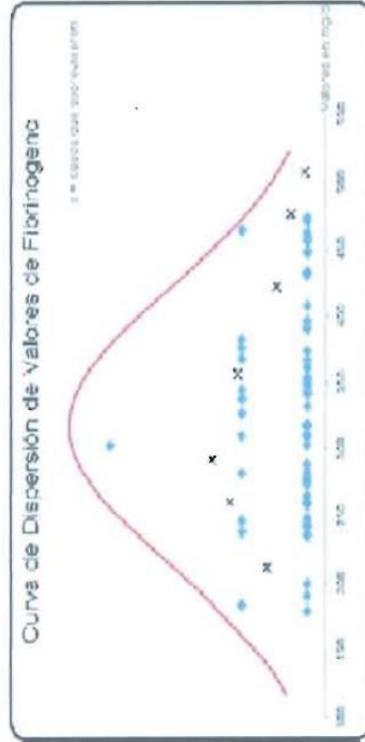
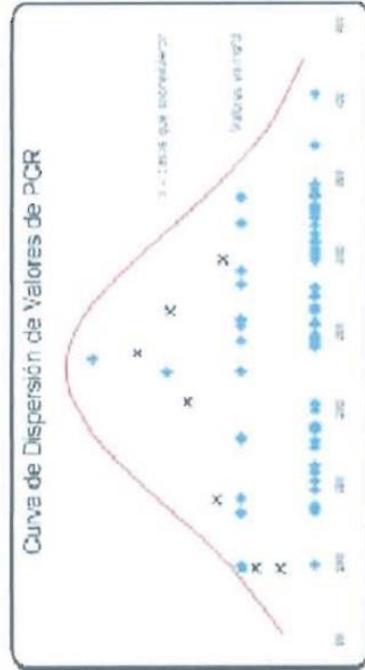
**TABLA 1**  
**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN**

VARIABLE	VIVOS	MUERTOS	VALOR DE (P)
EDAD X (S)	56.43 (19)	54.03 (19)	0.759
<b>SEXO</b>			
MASCULINO	4 (10.3)	35 (89)	0.709
FEMENINO	3 (7.3)	38 (92)	0.709
COMORBILIDADES	7 (8.8)	73 (91.3)	0.645
<b>%</b>			
APACHE X(S)	23.14 (7.5)	26.15 (4.3)	0.110
PCR X (S)	203.71 (85.88)	228.78 (90.54)	0.486
FIBRINOGENO X	356.86(109.100)	314.04 (102.617)	0.352
<b>(S)</b>			
ALBUMINA X (S)	2.657 (0.4413)	2.490 (1.4053)	0.618
PROTEÍNA	5.157 (0.3645)	3.707 (0.7421)	0.000
TOTALES X (S)			

FUENTE: Boleta de recolección de datos

**GRÁFICA No. 1**

**Biomarcadores Inflamatorios y Metabólicos y Mortalidad**



Fuente: Datos obtenidos de las papeletas de recolección de datos.

**TABLA 2****EVENTOS RELACIONADOS CON EL ESTATUS EGRESO**

<b>VARIABLES</b>	<b>VALOR DE P</b>
<b>COMORBILIDADES</b>	0.961
<b>PCR</b>	0.485
<b>FIBRINOGENO</b>	0.297
<b>ALBUMINA</b>	0.758
<b>PROTEÍNAS TOTALES</b>	<0.001

Fuente: Boleta de recolección de datos.

**TABLA 3****APACHE II RELACIONADO CON MORTALIDAD**

<b>VARIABLE</b>	<b>MEDIA</b>	<b>DESVIACIÓN ESTANDAR</b>	<b>VALOR DE P</b>
<b>APACHE II</b>	25.89	4.752	< 0.001

Fuente: Boleta de recolección de datos.

## VII. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Se incluyeron en el estudio un total 80 pacientes de los cuales 73 (91.25%) fallecieron y únicamente sobrevivieron 7 (8.75 %). El promedio de edad fue de 54 años. Siendo la menor edad registrada de 23 años y la mayor de 91 años; La distribución por sexo fue homogénea, con una predominancia del sexo femenino 41 pacientes (51.25%) y sexo masculino 39 pacientes (48.75%), con estatus de egreso clasificado como vivos 7 pacientes, que corresponde a 4 masculinos y 3 femeninos.

En la tabla 1 se describen las características demográficas de la población utilizando Chi cuadrado para variables categóricas y t de Student para variables numéricas demostrando que edad con p de (0.759), sexo con p de (0.709), comorbilidades con p de (0.645), escala de APACHE II con p (0.110), PCR con p (0.486), fibrinógeno con p de (0.352), albumina p de (0.618) no hay diferencia entre los grupos, por lo que fue una población homogénea, excepto proteínas totales con p (<0.001).

La determinación de múltiples biomarcadores tanto inflamatorios como metabólicos en el seguimiento de pacientes que cursan con sépsis en las unidades de cuidado crítico, aún no es una rutina en la práctica médica. Los marcadores pueden brindar las bases para el desarrollo de nuevas terapias de tratamiento, y además, podrían utilizarse como marcadores de mortalidad en la toma de decisiones clínicas.

En este estudio no influyó la edad ni el sexo del paciente, el estatus de egreso, resultando este dato similar a lo reportado en otros estudios.

Es de vital importancia para la correcta interpretación de: datos, el evidenciar que únicamente 7 de los 80 participantes del estudio tuvieron un estado de egreso clasificado como vivo, lo que se traduce en una tasa de letalidad del 91.25%. Lo que convierte al grupo de supervivientes en el grupo foco para determinar qué factores coadyuvaron a superar esta alta tasa de letalidad, y como se discutió en el párrafo anterior dado que las características de sexo y edad son despreciables para este estudio, se volcó a la búsqueda por tanto de los cuatro biomarcadores que se seleccionaron (PCR, fibrinógeno, albumina, proteínas totales), sin perder de vista si las comorbilidades fueron una variable de confusión.

Al evaluar la gráfica 1, no se establece un patrón evidente en el grupo que respecta a los supervivientes y sus datos están dispersos en una distribución aleatoria, esto puede explicarse dado que los niveles de PCR tienden a ser superiores a 50 mg/dl en los pacientes que cursan con sépsis, y varían como respuesta al tratamiento médico por tratarse de un marcador inflamatorio, es muy probable que las diferencias en los tratamientos inter pacientes del estudio, en el momento de la toma de la muestra no permiten una correcta interpretación de los mismos, con una p de (0.389). Este mismo fenómeno de patrón aleatorio es observable en la gráfica número 1 cuadro 2, por razones

similares dado que el fibrinógeno tiende a variar según el grado de alteración hematológica que monta la respuesta inflamatoria en cada paciente, y esta variación está ligada a la respuesta individual a la sépsis con una p de (0.666).

La curva de dispersión de los valores de albumina presenta un reto en su interpretación dado que no presenta una distribución normal, y se observa un corrimiento a la derecha de la media muestral con respecto al conglomerado agrupado entre los rangos de 1 g/dl y 4 g/dl, en donde el grupo de los supervivientes se distribuye uniformemente y aleatoriamente, el salto en la distribución de los valores extremos corresponde a 4 valores extremos, con una p (0.335), sin embargo es de remarcar que estudios demuestran que bajos niveles de albúmina se asociarían a malos resultados, tanto en la población de pacientes críticos agudos como crónicos.

Por lo que era de esperarse que mayores niveles de albumina englobaran al menos a un paciente del grupo de los supervivientes sin embargo esto no es lo que refleja la gráfica por lo que como se refleja en la cuadro 3 la significancia que corresponde a la albumina es de 0.758, que denota la no existencia de una relación directa entre el factor de egreso y la albumina como predictor del mismo.

También se puede observar un factor pronóstico con un valor predictivo positivo para pertenecer al grupo de los supervivientes que se agrupan en los valores de extrema derecha con un punto de corte que va desde 4.7 g/dl hasta el 5.7 g/dl, en donde se concentran los 7 casos que se reportaron como egresos vivos.

En la Tabla 2 con p (0.961) para el grupo de las comorbilidades, p de (0.485) para PCR, p de (0.297) para fibrinógeno, p de 0.758 para albumina y p (<0.001) al grupo que corresponde a las proteínas totales, encontrando que únicamente este último marcador tuvo significancia estadística. Se compararon las varianzas de los cinco factores que se postularon en la hipótesis de trabajo como influyentes en la condición de egreso del paciente ya sea vivo o fallecido de la unidad de cuidados críticos, los cuales se contrastan por medio de la prueba de comparación de varianzas (ANOVA), es por ello que se debió crear en primera instancia las gráficas de dispersión de los cuatro valores cuyas medias muestrales y su dispersión era necesario conocer, las comorbilidades ocupan el grupo con menor relación al factor de egreso con p de (0.961) y las proteínas totales son el factor que estadísticamente poseen la relación causal directa para poder ser utilizado como factor de mortalidad con proteínas totales inferiores a 2.9 g/dl con p de (<0.001)

En cuanto a la escala de APACHE II En la Tabla 3 se realizó t de Student que muestra con una p (<0.001) está relacionada con la mortalidad.

Al contar con el panorama completo de los datos evaluados es posible aseverar que el patrón de las proteínas totales es un factor pronóstico para el egreso vivo de un área de cuidados críticos y que es necesario realizar más estudios relacionados a este factor.

## 7.1 CONCLUSIONES

- 7.1.1** De los cuatro biomarcadores utilizados PCR, fibrinógeno, albumina y proteínas totales, este último es el único que por evidencia estadística se puede aseverar que cuenta con el respaldo suficiente para utilizarse como factor pronóstico, con un valor predictivo positivo cuando su nivel de corte es inferior a 2.9 g/dl con una p valor de ( $<0.001$ ).
- 7.1.2** Las comorbilidades asociadas a los pacientes no tuvieron influencia directa sobre el factor de egreso ya sea vivo o fallecido, los cuales se contrastan por medio de la prueba de comparación de varianzas ANOVA en donde las comorbilidades ocupan el grupo con menor relación al factor de egreso.
- 7.1.3** La edad y el sexo no influyó en que el paciente falleciera o viviera, se realizó tabla de contingencia, se estratificó la edad y sexo en grupo de 10 años para su interpretación.

## **7.2 RECOMENDACIONES**

- 7.2.1** Promover el uso de proteínas totales que ayuden en la toma de decisiones para el manejo de pacientes en estado crítico.
- 7.2.2** Realizar estudios de seguimiento para los datos obtenidos en esta investigación con respecto a los biomarcadores PCR, fibrinógeno y albumina.
- 7.2.3** Implementar un estudio de casos y controles o un ensayo clínico con el marcador de Proteínas totales, para complementar los datos recabados en este trabajo.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Dr. Eloy Dominguez Castro, Choque Septico "Guías Sobreviviendo a la Sepsis 2012, disponible en: <http://es.slideshare.net/lokin54/choque-septico-guias-sobreviviendo-a-la-sepsis-2012>. accedido 16 marzo 2012.
2. Prieto, María Florencia et al. Proteína C reactiva como factor pronóstico de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos. Med. Intensiva, Madrid, v. 32, n. 9, dic. 2008. Disponible en: <[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0210-56912008000900003&lng=es&nrm=iso](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912008000900003&lng=es&nrm=iso)>. accedido en 16 marzo 2012.
3. Luis Alonso González Naranjo, José Fernando Molina Restrepo [Evaluación de la inflamación en el laboratorio](#). Actualizado 2010 disponible en: [www.revistacolombianadereumatologia.org/.../17-...](http://www.revistacolombianadereumatologia.org/.../17-...) -[Similar](#). Accedido 18 marzo de 2012
4. J.A. Lorente y L. Landin El sistema de la proteína C en la sepsis. Actualiza 2003. Disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/64/64v27n03a13046205pdf001.pdf>. accedido 16 marzo 2012.
5. PACHECO V, SUZANNA et al . Albúmina en el paciente crítico: ¿Mito o realidad terapéutica?. Rev. chil. pediatr., Santiago, v. 78, n. 4, agosto 2007. Disponible en <[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062007000400009&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062007000400009&lng=es&nrm=iso)>. accedido en 19 marzo 2012.
6. Savitri kibe, kate Adamas, Gavin Barlow Biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de la sepsis en enfermos críticos. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidoover.asp?contenidoID=73631> Actualizado 29 nov 2011 accedido en 07 mayo de 12.
7. Briceño Indira, Sepsis definiciones y aspectos fisiopatológicos. Disponible en: [www.medicrit.com](http://www.medicrit.com) accedido el 08 mayo de 12.
8. Sánchez Valdivia Alfredo, Sánchez Padrón Alfredo. Marcadores humorales en la sepsis severa. Rev cubana med [revista en la Internet]. 2006 Dic; 45(4):. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232006000400007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232006000400007&lng=es). Accedido el 10 de mayo de 2012.
9. Julián Jiménez A, Palomo de Los Reyes M. et al. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. Rev. Med España [revista en la Internet]. 2009 enero (21) 1 Disponible en: [www.semes.org/revista/vol21\\_1/6.pdf](http://www.semes.org/revista/vol21_1/6.pdf). accedido 12 de mayo del 2012.
10. Sánchez VLD, Gutiérrez RM. et al. Comportamiento de Indicadores inflamatorios. Rev. Med. México [revista en la Internet]. 2007 (20) 203-207. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgibin/resumen.cgi?IDREVISTA=20&IDARTICULO=4156&IDPUBLICACION=550> accedido 12 de mayo 2012.

11. Saez Enzo, Araya Iván. et al. Guías chilenas del manejo de sépsis grave y shock séptico. Rev. Med Chile [revista en la Internet]. 2013 (28) 161-170. Disponible en: E Saez, I Araya - ... OFICIAL DE LA SOCIEDAD CHILENA DE..., 2013 - medicina-intensiva.cl accedido el 25 de agosto 2013.
12. Gómez Gerique, Juan Antonio, et al. Evaluación de la capacidad diagnóstica y pronóstica de procalcitonina, proteína C reactiva, interleucina-6 y proteína ligadora del lipopolisacárido en pacientes con sospecha de sepsis. *Revista del Laboratorio Clínico*, [revista en la Internet] 2010, vol. 3, no 1, p. 12-19. Disponible en: JA Gómez Gerique, M Ortiz Espejo... - Revista del Laboratorio ..., 2010 - Elsevier Accedido 25 agosto 2013.
13. Londoño Agudelo, Jessica María, et al. Uso de biomarcadores en el diagnóstico y el tratamiento de la sepsis. *Iatreia*, [revista en la Internet] 2013, vol. 26, no 4, p. Pág. 457-466. Disponible en: JM Londoño Agudelo, FA Jaimes Barragán-2013 - aprendeenlinea.udea.edu.co. accedido 26 octubre 2013.
14. Gutierrez, Maria del Carmen Roche, et al. Proteína C reactiva en afecciones infecciosas e inflamatorias en el Hospital General Docente "Héroes del Baire". Septiembre 2008 a Febrero 2010. *Revista de Medicina Isla de la Juventud*, [revista en la Internet] 2013, vol. 2, no 1. Disponible en: MCR Gutiérrez, MCA Correa, OF Martínez... - Revista de Medicina ..., 2013 - remij.sld.cu. Accedido 26 octubre 2013.
15. Sánchez Valdivia A, Larrondo Muguercia H, González Sánchez M, Calas Rodríguez A, Araña Rosalín M, Ojeda M et al. Valor predictivo de marcadores del proceso inflamatorio en la sepsis intrabdominal. Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/urgencia/162\\_valor\\_predictivo\\_de\\_marcadores\\_del\\_proceso\\_inflamatorio\\_en\\_la\\_sepsis\\_intra-abdominal.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/urgencia/162_valor_predictivo_de_marcadores_del_proceso_inflamatorio_en_la_sepsis_intra-abdominal.pdf) Accedido 26 octubre 2013.
16. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, Fisher CJ Jr, Faist E, Reinhart K. Measures, markers, and mediators: Toward a staging system for clinical sepsis. A Report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25–26, 2000. *Crit Care Med* 2003; 31: 1560–1567.
17. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003, 31: 2332-2338
18. Jimenez, Agustin, Julian et al. Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. [revista en la Internet] 2009, vol. 21, Pag: 23-27. Disponible en: [www.semes.org/revista.../utilidad...paciente.../force\\_download/](http://www.semes.org/revista.../utilidad...paciente.../force_download/). accedido 26 octubre 2013.
19. Martin GS, Mannino DM, Moss M. El efecto de la edad sobre el desarrollo y el resultado de la sepsis adulto. *Crit Care Med*. 2006, 34 (1) :15-21.
20. Palanca A, Mackenzie I. Sepsis: definición, epidemiología y diagnóstico. *BMJ*. 2007; 335 (7625) :879-883.

21. Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med*. 2010;38(5):1276-1283.
22. Forse RA, Shizgal HM. Serum albumin and nutritional status. *J Parenter Enteral Nutr JPEN* 1980;4:450-4.
23. Harvey KB, Moldawer LL, Bistrian BR, Blackburn GL. Biological measures for the formulation of a hospital prognostic index. *Am J Clin Nutr*. 1981;34:2013-22.
24. Claeys R, Vinken S, Spapen H et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: Clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002; 30: 757-762.
25. Redl H, Spittler A, Strohmaier W. Markers of sepsis in *The Sepsis Test*. Vincent JL, Carlet J, Opal S (eds). Kluwer Academic Publisher. Boston 2002.

## IX. ANEXOS

### 9.1 Anexo No. 1

#### INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. NOMBRE: \_\_\_\_\_

2. AFILIACIÓN: \_\_\_\_\_

3. EDAD:  AÑOS

4. SEXO:  M  F

5. PUNTUACIÓN DE APACHE II:

6. COMORBILIDADES:  SI  NO

#### 7. BIOMARCADORES

PCR	<input type="text"/>	MG/DL	FIBRIONOGENO	<input type="text"/>
ALBUMINA	<input type="text"/>	MG/DL	PROTEÍNAS TOTALES	<input type="text"/>

## PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: **“BIOMARCADORES: MARCADORES INFLAMATORIOS VRS METABÓLICOS EN MORTALIDAD EN PACIENTES SÉPTICOS”** para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.