



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACTULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

*“Asociación entre niveles séricos de fosfatasa alcalina y
procalcitonina en pacientes con sepsis en una Unidad de
Cuidados Intensivos Pediátricos”*

TESIS

QUE PARA OBTENER DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. RAÚL LÓPEZ GÁMEZ

HERMOSILLO, SONORA

JULIO, 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACTULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

*“Asociación entre niveles séricos de fosfatasa alcalina y
procalcitonina en pacientes con sepsis en una Unidad de Cuidados
Intensivos Pediátricos”*

TESIS

QUE PARA OBTENER DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. RAÚL LÓPEZ GÁMEZ

DRA. ELBA VÁZQUEZ PIZAÑA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA,
INVESTIGACIÓN Y CALIDAD HIES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE PEDIATRÍA

DR. LUIS ANTONIO GONZÁLEZ RAMOS

DIRECTOR GENERAL HIES

DR. MARTÍNEZ VÁZQUEZ RAFAEL

DIRECTOR DE TESIS
JEFE DEL SERVICIO DE UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS PEDIÁTRICOS HIES
Y PROFESOR ADJUNTO

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por brindarme la vida y ofrecerme el amor, cariño y enseñanzas que han dado oportunidad de conducirme en el mejor camino.

A mi esposa, por el amor y apoyo incondicionales, a su comprensión y compañía en todo momento.

A mis compañeros y amigos, por todo el apoyo moral y emocional, confidentes en cualquier circunstancia.

A mis maestros, por ser la luz guía, fuente de los conocimientos y sabiduría adquirida para la vida y profesión.

A mi director de tesis, por su tiempo y paciencia compartidos, por sus señalamientos, pero sobre todo, por permitir gestar y culminar este trabajo de investigación.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
RESUMEN	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
MARCO TEÓRICO	13
OBJETIVOS.....	17
HIPÓTESIS	18
JUSTIFICACIÓN.....	19
METODOLOGÍA	20
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	29
LIMITANTES	31
CONCLUSIONES.	32
BIBLIOGRAFÍA	34

INTRODUCCIÓN

La sepsis es la respuesta sistémica a una infección. La inflamación es la respuesta esencial del huésped, siendo el desbalance de esta respuesta la que explicaría el inicio y el progreso de la sepsis, resultando en una liberación desproporcionada de mediadores Pro-inflamatorios responsables de la vasodilatación, inflamación sistémica y daño tisular generalizado.[1]

Por lo tanto la definición de sepsis es una *Respuesta sistémica a la infección*.

Sus manifestaciones y criterios diagnósticos son los mismos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), pero se encuentran siempre asociadas a un proceso infeccioso. Cuando evoluciona a choque séptico y disfunción orgánica múltiple, su mortalidad llega a ser de 27 a 59 %, con estancias hospitalarias prolongadas y elevados costos de atención. [1]

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la sepsis es uno de los principales motivos de ingreso a la unidad de terapia intensiva y representa un problema de salud pública. Angus y colaboradores analizaron 6 millones de altas hospitalarias en Estados Unidos de Norteamérica: encontraron 751 mil casos de sepsis por año, con una tasa de mortalidad de 26.6 %, lo que representó un costo promedio de 22 100 dólares americanos por enfermo, con un costo anualizado por el número de casos de 16.7 billones de dólares americanos. [2]

El estudio SOAP (Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients) informó que 30 % de los ingresos a las UTI de hospitales europeos es por sepsis, con una tasa de mortalidad de 32.2 %. En China, la sepsis constituye 9 % de los ingresos a las UTI de

hospitales universitarios y se asocia a mortalidad de 48.7 %, con costos de atención hospitalaria de 11 390 dólares por enfermo. [2]

En México no se tiene establecida la incidencia de este proceso. En un estudio epidemiológico de sepsis en UTI en 24 estados realizado por Raúl Carrillo-Esper y colaboradores encontraron que de 40 957 internamientos a una unidad de cuidados intensivos anuales, el número de casos de sepsis fue de 11 183, lo que representó 27.3 % de los ingresos a las UTI. [2]

Debido a que existe una relación directamente proporcional entre el inicio oportuno de antimicrobianos adecuados y el pronóstico del paciente, la comunidad médica se encuentra en constante búsqueda de directrices que orienten de manera fidedigna sobre el pronóstico o riesgo de mortalidad en el paciente grave.

Con este fin, se ha desarrollado varios sistemas de puntuación específicamente para cuantificar la gravedad del paciente crítico como la escala de riesgo de mortalidad, PRISM III, la cual ha demostrado ser confiable, la cual, se basa en los valores de 14 variables clínicas y de laboratorio medidas durante las primeras 24 horas del ingreso; los pacientes con mayor puntuación tienen un mayor riesgo de mortalidad.

No en todos los centros hospitalarios se puede hacer uso de este tipo de sistemas de puntuación ya que en ocasiones no se pueden incluir parámetros de laboratorio cuya realización no es factible temporal o permanentemente por limitaciones materiales.

Algunas pruebas de laboratorio, tales como interleucina - 6 (IL - 6) y Procalcitonina (PCT), también se utilizan para apoyar el diagnóstico y determinar la gravedad de la

sepsis. La IL - 6 es una citocina importante de la respuesta del huésped a las infecciones tempranas. Kocabas E. y cols, realizaron estudios en neonatos con diagnóstico de sepsis y encontraron que los niveles séricos de IL- 6 aumentaron rápidamente en pacientes expuestos a endotoxinas bacterianas y cae en picado después de un tratamiento eficaz , por lo que la IL- 6 se utiliza como un marcador precoz y sensible de sepsis neonatal.[3]

La Procalcitonina (PCT) se produce principalmente por monocitos y hepatocitos, y la concentración de PCT se incrementa dentro de las 4 horas después de la exposición de los pacientes a una endotoxina bacteriana, y se ha observado que alcanza su punto máximo a las 6-8 horas, con disminución a niveles normales después de recibir un tratamiento eficaz dentro de 24 horas. [4]

PCT es considerado como el marcador séptico más prometedor en la actualidad, mientras que los estudios recientes han proporcionado resultados contradictorios, especialmente en entorno al paciente crítico. [5,6]

Fosfatasa Alcalina y su papel en la sepsis.

La Fosfatasa alcalina es una enzima que cataliza la conversión de un mono éster ortofosfórico y agua en un alcohol y orto fosfato en condiciones alcalinas. Diferentes formas de la enzima se producen en los tejidos normales y malignos.

Los leucocitos principalmente los neutrófilos contienen un mono éster ortofosfórico de actividad variable en sujetos normales y en pacientes con trastornos hematológicos y no hematológicos. [7]

Durante años se ha observado empíricamente variaciones en las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina (Fosfatasa Alcalina) en el paciente crítico con diagnóstico de sepsis, existen pocos estudios que valoren a la Fosfatasa Alcalina como un marcador de inflamación sistémica o como un determinante en la gravedad del paciente con sepsis. Abogando a la poca especificidad definida para las fluctuaciones de esta enzima, debido a las múltiples entidades fisiológicas y patológicas que pueden modificar sus niveles séricos.

En los últimos años ha aumentado el interés en algunos subgrupos de investigadores sobre la Fosfatasa Alcalina, encontrando una asociación directa entre esta y la respuesta inmune del cuerpo ante las infecciones bacterianas (sobre todo por gramnegativos), incluso hay publicaciones que demuestran la eficiencia de la administración de fosfatasa alcalina en pacientes con insuficiencia renal aguda secundaria a sepsis, derivado de fenómenos tanto inmunológicos de la fosfatasa alcalina como de efectos locales en que afectan directamente sobre la función renal.

Es por esto que nos ha surgido la hipótesis de que los niveles séricos de Fosfatasa Alcalina y sus fluctuaciones en el paciente crítico, pueden reflejar la severidad de enfermedad en el paciente pediátrico infectado. Para probar esta hipótesis investigamos la relación entre los niveles séricos de Procalcitonina y las concentraciones de fosfatasa alcalina en niños infectados antes y después de recibir tratamiento.

RESUMEN

Título: *Asociación entre niveles séricos de fosfatasa alcalina y procalcitonina en pacientes con sepsis en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos*

Introducción: La sepsis continua siendo un problema de salud a nivel internacional, a pesar del importante avance tecnológico y estudio microbiológico, las UCIP cuentan con un alto porcentaje de morbilidad asociadas a procesos infecciosos tanto extra hospitalarios como nosocomiales.

La enzima Fosfatasa alcalina cumple un papel importante en la detoxificación de endotoxinas en los procesos infecciosos. El propósito de este estudio es determinar si Fosfatasa Alcalina es un marcador sérico confiable en pacientes con diagnóstico de sepsis, que pueda ser utilizado en la valoración integral del paciente pediátrico con este padecimiento.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo transversal en 24 pacientes hospitalizados en la Unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo comprendido entre enero de 2013 y enero de 2014, con diagnóstico de sepsis. Se compararon los niveles séricos de Procalcitonina, VSG y fosfatasa alcalina durante el proceso séptico en búsqueda de una relación entre la sepsis en el paciente pediátrico y las fluctuaciones de los niveles séricos de fosfatasa alcalina.

Resultados: En nuestro estudio no encontramos relación entre los niveles séricos de fosfatasa alcalina y los de Procalcitonina en el paciente con diagnóstico de sepsis.

Conclusiones: Tomando en consideración que Procalcitonina es un marcador sérico confiable para el diagnóstico de sepsis, al no encontrar relación entre los niveles séricos de esta pro enzima y Fosfatasa Alcalina, inferimos que en nuestra muestra no existió relación entre niveles de PCT y los niveles séricos de Fosfatasa alcalina. puede existir la asociación entre la respuesta inflamatoria sistémica y los niveles de fosfatasa alcalina, la cual no se puede demostrar al compararla con PCT, considerando que los mecanismos que producen alteraciones en los niveles séricos de PCT y Fosfatasa Alcalina son distintos a pesar de tener una causa común, en este caso específico la sepsis.

Existen limitantes para nuestro estudio como lo es el tamaño de la muestra que es pequeña, además, que el tipo de estudio más adecuado para este estudio sería realizarlo de manera prospectiva, casos y controles.

No podemos concluir que Fosfatasa Alcalina es inútil en el diagnóstico o pronóstico del paciente con sepsis, pero no pudimos reproducir los hallazgos descritos por otros autores en pacientes sépticos, en los que la variabilidad de los niveles séricos de Fosfatasa Alcalina estuvo en relación directa con los niveles de otros marcadores confiables.

Palabras clave: Sepsis, Fosfatasa alcalina, Procalcitonina, VSG, niños, Terapia Intensiva.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La fosfatasa alcalina tiene relación estrecha con la respuesta inmune ante endotoxinas lo cual ha sido demostrado en estudios previos tanto in vitro como in vivo.

Existen marcadores séricos de inflamación sistémica asociada a infección, que son confiables con los cuales se puede comparar y determinar la utilidad teórica planteada en este estudio de la fosfatasa alcalina en la evaluación de la gravedad del paciente con diagnóstico de sepsis y choque séptico.

Un estudio reciente del 2103 mostró que la Procalcitonina, el más prometedor de los marcadores de inflamación en la actualidad y utilizado prácticamente en la mayoría de los hospitales de segundo y tercer nivel no es lo suficientemente confiable para ser el ÚNICO marcador de sepsis. Además del alto costo que implica la realización de este estudio en hospitales con gran volumen de pacientes, pero con poco presupuesto.

A pesar de importantes avances a nivel mundial en el pronóstico y la supervivencia del paciente crítico con sepsis, existen entidades infecciosas específicas con alta mortalidad en nuestra región. Un ejemplo es la alta incidencia de rickettsiosis en el estado de Sonora, con una mortalidad muy por encima de la media mundial.

Se ha informado de la utilidad de la Fosfatasa Alcalina en el manejo de sepsis y choque séptico, sobre todo en la falla renal asociada a estos; pero faltan estudios sobre el tema.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

❖ Cuál es la asociación entre los niveles séricos de Fosfatasa Alcalina y Procalcitonina en el paciente pediátrico con diagnóstico de sepsis en la UCIP ?
(relación)

MARCO TEÓRICO

La sepsis es la respuesta sistémica a una infección. La inflamación es la respuesta esencial del huésped, siendo el desbalance de esta respuesta la que explicaría el inicio y el progreso de la sepsis, resultando en una liberación desproporcionada de mediadores Pro-inflamatorios responsables de la vasodilatación, inflamación sistémica y daño tisular generalizado.[1]

Por lo tanto la definición de sepsis es una *Respuesta sistémica a la infección*.

Sus manifestaciones y criterios diagnósticos son los mismos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), pero se encuentran siempre asociadas a un proceso infeccioso. Cuando evoluciona a choque séptico y disfunción orgánica múltiple, su mortalidad llega a ser de 27 a 59 %, con estancias hospitalarias prolongadas y elevados costos de atención. [1]

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la sepsis es uno de los principales motivos de ingreso a la unidad de terapia intensiva y representa un problema de salud pública. Angus y colaboradores analizaron 6 millones de altas hospitalarias en Estados Unidos de Norteamérica: encontraron 751 mil casos de sepsis por año, con una tasa de mortalidad de 26.6 %, lo que representó un costo promedio de 22 100 dólares americanos por enfermo, con un costo anualizado por el número de casos de 16.7 billones de dólares americanos. [2]

El estudio SOAP (Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients) informó que 30 % de los ingresos a las UTI de hospitales europeos es por sepsis, con una tasa de mortalidad de 32.2 %. En China, la sepsis constituye 9 % de los ingresos a las UTI de

hospitales universitarios y se asocia a mortalidad de 48.7 %, con costos de atención hospitalaria de 11 390 dólares por enfermo. [2]

La Fosfatasa alcalina es una enzima que cataliza la conversión de un monoéster ortofosfórico y agua en un alcohol y ortofosfato en condiciones alcalinas. Diferentes formas de la enzima se producen en los tejidos normales y malignos.

Los leucocitos principalmente los neutrófilos contienen un monoéster ortofosfórico de actividad variable en sujetos normales y en pacientes con trastornos hematológicos y no hematológicos. [7]

La Fosfatasa Alcalina se encuentra presente en casi todos los tejidos del cuerpo, especialmente, en epitelio intestinal, túbulos renales, hueso, hígado y placenta. Su localización celular es la membrana.

La endotoxina es un lipopolisacárido cargado negativamente presente en la cápsula de bacterias gramnegativas. Las endotoxinas producidas por diferentes bacterias difieren en su antigenicidad pero todas tienen los mismos efectos biológicos que son principalmente debidos al lípido A. [9]

Además de los grupos azúcar cargados negativamente, una endotoxina contiene dos grupos fosfato que son esenciales para su toxicidad.

La fosfatasa alcalina (AP) ejerce efectos de desintoxicación a través de la desfosforilación de estos grupos fosfato de la endotoxina.

Varios estudios clínicos han encontrado que la inflamación podría influir en las funciones de los OBs y OCLS en adultos y niños. [5]

IL-6 es una citocina importante de la respuesta del huésped a las infecciones, esta aumenta rápidamente en los pacientes expuestos a endotoxina bacteriana y cae

precipitadamente después de un tratamiento eficaz, por lo que la IL-6 se utiliza como un marcador precoz y sensible de sepsis. [3]

Yaozong Zhang y cols estudiaron a RN infectados, midieron los niveles de fosfatasa alcalina ósea en suero antes y después del tratamiento y estos se correlacionan inversamente con los niveles de IL-6. [5]

La Fosfatasa alcalina puede atenuar la respuesta inmune innata, con la desfosforilación de la endotoxina suprimiendo su actividad biológica e induciendo tolerancia a la posterior exposición a la endotoxina. [10]

Se ha encontrado deficiencia de fosfatasa alcalina leucocitaria en pacientes con infecciones recurrentes [11]

En modelos animales con sepsis la aplicación de Fosfatasa Alcalina atenuó la respuesta inflamatoria y disminuyó la mortalidad. [12,13,14]

Un estudio realizado por la Asociación Americana de Pediatría en 316 niños aparentemente sanos de 8 a 24 meses , 9(2,8%) tenían Hiperfosfatasemia(HPS), con Fosfatasa alcalina en suero de 1000 U / L (rango: 1006 a 4293 U / L). 16(5,1%) tuvieron nivel intermedio Fosfatasa alcalina en suero, con un valor de 544 U / L media (rango: 423-825 U / L). [15]

Los niños con hiperfosfatasemia tenían edades entre 9,0 a 19,0 meses y al interrogatorio dirigido todos habían tenido algún proceso viral en las últimas semanas previas a la toma de muestra, es por esto, que los autores han propuesto factores de riesgo asociados con hiperfosfatasemia, incluyendo entre ellos el antecedente de infección viral .En otros estudios se refiere que este incremento

puede estar asociado con infección aguda pero las descripciones de este fenómeno se limita a casos ocasionales informes o grupos seleccionados[18,19].

Todo esto lleva a concluir que es muy probable una asociación entre las variaciones de los niveles de fosfatasa alcalina y los procesos infecciosos en el ser humano, pero los estudios existentes son muy variables e incluso contradictorios en sus resultados, asociando en algunos casos a la infección con la disminución de la fosfatasa sérica o sus isoenzimas. Y en otros relacionando altos niveles de fosfatasa alcalina con la infección aguda.

OBJETIVOS

Objetivo general

Comparar efectividad de fosfatasa alcalina contra Procalcitonina y PCR como marcador de inflamación sistémica de sepsis en pediatría.

Objetivos específicos

1. Determinar si la modificación del nivel sérico de fosfatasa alcalina tiene valor para el diagnóstico de sepsis en pediatría.
2. Evaluar la utilidad de la enzima fosfatasa alcalina como **indicador de gravedad** de sepsis en pediatría.
3. Evaluar la utilidad de la enzima fosfatasa alcalina como marcador **pronóstico** en pacientes pediátricos con sepsis.
4. Determinar mediante aislamiento del germen por hemocultivo, los agentes infecciosos que predominan en alteraciones de la Fosfatasa Alcalina sérica (teóricamente gérmenes Gram (-)).
5. Determinar la relación entre niveles séricos de Fosfatasa Alcalina mostrados durante el estudio y los días de estancia en el servicio de UCIP

HIPÓTESIS

Hipótesis Nula

Ho= La fluctuación de los niveles de fosfatasa alcalina no está asociada a los cambios de concentración sérica de Procalcitonina y por lo tanto a la severidad del paciente crítico con diagnóstico de sepsis.

Hipótesis Alternativa

Ha= La fluctuación de los niveles de fosfatasa alcalina está asociada a los cambios de concentración sérica de Procalcitonina y por lo tanto a la severidad del paciente crítico con diagnóstico de sepsis.

JUSTIFICACIÓN

La posibilidad de utilizar la Fosfatasa Alcalina como un marcador de inflamación, del grado de sepsis o de la severidad de infección en pacientes pediátricos en una unidad de cuidados intensivos pediátricos, comparando los niveles de Fosfatasa Alcalina con marcadores séricos de alta especificidad para procesos infecciosos con los que se cuenta actualmente como lo son Proteína C reactiva y Procalcitonina.

Existen pocos estudios orientados a probar la utilidad de la fosfatasa alcalina como reactante de fase aguda o marcador de severidad en el paciente crítico.

La alta disponibilidad por su bajo costo hacen a la Fosfatasa alcalina una herramienta utilizable en la mayoría de los hospitales; el hecho de necesitar controles posteriores al inicio del manejo y valorar su eficiencia no significaría un elevado costo para una unidad hospitalaria.

De encontrar asociación directa de este marcador con sepsis, se contaría con un arma eficiente en la valoración del paciente pediátrico séptico.

METODOLOGÍA

Definiciones operacionales (2)

- Infección: presencia de microorganismos patogénicos en un medio habitualmente estéril (sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido de ascitis), o como infección clínicamente sospechada más la administración de antibióticos.
- Sepsis: infección asociada a dos criterios o más de respuesta inflamatoria sistémica.
- Criterios diagnósticos de respuesta inflamatoria sistémica: temperatura corporal por arriba de 38 °C o por debajo de 36 °C; frecuencia cardiaca menor de 90/minuto; frecuencia respiratoria mayor de 20/minuto o PaCO₂ de 32 mmHg o menos o uso de ventilación mecánica; leucocitosis por arriba de 12 mil/mm³ o leucopenia por debajo de 4000 mm³.
- Sepsis grave: sepsis y por lo menos una disfunción orgánica asociada.
- Disfunción orgánica múltiple: disfunciones orgánicas que se presentan de manera secuencial con una puntuación de SOFA por arriba de 2. a) Falla cardiovascular: requerimiento de vasopresores o inotrópicos o presión arterial sistólica menor de 90 mm Hg o caída de la presión arterial sistólica mayor de 40 mm Hg de la basal; b) falla renal, disminución del volumen urinario por debajo de 700 ml/día o progresión de la puntuación de acuerdo con la escala RIFLE; 10 c) falla respiratoria, PaO₂ por debajo de 70 mmHg o relación PaO₂/FiO₂ de menos de 250 en ventilación mecánica; d) falla hematológica, cuenta plaquetaria menor de 80 000.

- Infección adquirida en la unidad de terapia intensiva: aquella que se presenta > 48 horas de ingreso a la unidad.
- Fungemia: hemocultivo positivo para hongos asociado a signos y síntomas e involucro orgánico

Estudio, área y población

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal en los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos pediátricos del hospital infantil del estado de sonora, durante el periodo comprendido desde enero de 2013 a enero de 2014.

Los criterios de inclusión utilizados fueron: todos los pacientes ingresados a (UTIP) en el periodo establecido que cumplan con los criterios diagnósticos de sepsis según guía internacional para el manejo de sepsis severa y choque séptico: 2009.

Pacientes de 30 días a 17 años de vida, ausencia de enfermedad ósea o muscular.

Como criterios de exclusión se consideraron: Se excluyeron todos los pacientes ingresados a (UTIP) en el periodo establecido que cursen con los siguientes diagnósticos durante la selección:

Colitis ulcerosa, perforación intestinal, colestasis hepática, colestasis biliar

Enfermedad ósea: Enfermedad de Paget, Raquitismo, Osteomalacia, Cáncer de hueso o metástasis óseas, Enfermedad endocrina: Hiperparatiroidismo, Hipertiroidismo, Acromegalia.

Otras causas: Insuficiencia Cardíaca Congestiva, Leucemia mieloide crónica, hemoglobinuria paroxística nocturna, púrpura trombocitopénica idiopática y trastornos de la colágena.

Se excluyeron todos los pacientes con expediente incompleto.

Se recolectaron los valores obtenidos para marcadores de inflamación sistémica de muestra tomada por venopunción en pacientes hospitalizados al momento del diagnóstico de sepsis. Estos fueron: Biometría hemática completa, plaquetas, Procalcitonina, velocidad de sedimentación globular, porcentaje de neutrófilos y resultado de desarrollo de cultivos de algún líquido estéril corporal.

Se recolectaron también algunos otros datos de relevancia para el análisis estadístico de los resultados tales como: edad, sexo, peso, foco infeccioso primario, días de hospitalización, días de estancia en la UCIP y la presencia de fallecimiento.

Se realizó el análisis de una base de datos capturada en Microsoft Excel 2007, con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 22 y otros datos se analizaron en el software GraphPad Quick Calcs.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Este proyecto fue revisado y aceptado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital infantil del Estado de Sonora con el número de registro 14/2014, no encontrando conflicto de intereses para la publicación de la información valorada.

RESULTADOS

Se realizó una revisión de expedientes de pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el periodo comprendido entre enero de 2013 y enero de 2014.

Hubo un total de 150 pacientes de los cuales 63 pacientes cursaron con diagnóstico de sepsis durante su estancia en UCIP, de los cuales se excluyeron 2 pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, se excluyeron 3 pacientes por perforación intestinal.

Se excluyeron 34 pacientes por encontrarse con expediente incompleto, excluyendo a un total de 39 pacientes.

Solo 24 pacientes cumplieron con las características requeridas para continuar en el protocolo de investigación y se utilizaron como muestra de estudio.

El porcentaje de pacientes con diagnóstico de sepsis en la UCIP fue de 42%, donde predominó el foco pulmonar (41.6%), seguido del gastrointestinal y endotelial (29.17%), considerando foco endotelial a los pacientes con Fiebre manchada hospitalizados durante el periodo estudiado (tabla 1).

En cuanto a la distribución por sexo se encontró que el 66.6%(16 pacientes) se trató de pacientes del sexo masculino, con un 33%(8 pacientes) del sexo femenino (valor de p: 0.10, >0.05, no significativamente estadístico).

Foco infección	No. Pacientes	%	P
Gastrointestinal	7	29.17	0.68
Pulmonar	10	41.67	
Endotelial	7	29.17	

Tabla 1. Distribución de pacientes hospitalizados con diagnóstico de sepsis por foco infeccioso principal

En los pacientes estudiados, dentro de los microorganismos identificados como etiología del proceso, predominaron los gérmenes gramnegativos con un 70.8% de los casos, seguido de los gérmenes grampositivos con 8,33%, no se logró identificar el germen causal en un 20.8% de los pacientes que cumplieron criterios clínicos y laboratoriales para el diagnóstico de sepsis (tabla 2).

Microorganismo	No. pacientes	%
Germen Gram (+)	2	8.33
Germen Gram (-)	17	70.83
Sin germen aislado	5	20.80

Tabla 2. Distribución de pacientes hospitalizados en UCIP con diagnóstico de sepsis según el tipo de Germen aislado. Diferencia proporcional por Chi cuadrada con valor de $p < 0.05$ ($p: 0.000380$)

El microorganismo con mayor prevalencia en la UCIP de este hospital durante el periodo establecido en pacientes sépticos fue *Rickettsia Rickettsii*, representando el 29.2% del total, esto no concuerda con la literatura internacional, pero debido al aumento paroxístico de fiebre manchada en nuestra región en los últimos 4 años y la baja sospecha diagnóstica en primer nivel de atención, ha conllevado a un aumento

en el número de pacientes con necesidad de cuidados críticos, como consecuencia infección por *Rickettsia Rickettsii*, los cuales acuden a la atención hospitalaria referidos después de más de 5 días de evolución y posterior a múltiples manejos antibióticos inespecíficos e ineficaces. En segundo lugar encontramos el aislamiento de *Pseudomona aeruginosa* con 20.8%(5 pacientes), encontrando el mismo porcentaje de pacientes sin desarrollo en hemocultivo u otro cultivo de líquido corporal estéril, se encontró en misma proporción con un 8.3% a estafilococo aureus, *E. coli* BLEE + y *Stenotrophomona maltophila* y por último *Enterobacter cloacae* con 4.2%.

La mortalidad en el grupo de pacientes estudiados fue del 8.3%(2 pacientes fallecidos), con resolución del proceso y egreso del servicio de UCIP en el 91.7% de los pacientes (con un valor de p: 0.000045, **p<0.05**)

Germen aislado	No. Pacientes	%
<i>Estafilococo aureus</i>	2	8.3
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	4.2
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	5	20.8
<i>E. coli</i> Blee +	2	8.3
<i>Rickettsia Rickettsii</i>	7	29.2
<i>Stenotrophomona</i>	2	8.3
Sin desarrollo	5	20.8
Total	24	100

Tabla 3. Estratificación de pacientes de UCIP con sepsis de acuerdo a germen aislado.

En nuestro estudio el numero de leucocitos no influyo en la severidad de la sepsis con una media de 14.50 **mil/mm³**, el porcentaje de neutrófilos no fue determinante con una media de 64.6%, los niveles de Procalcitonina tuvieron una media de 14.14 **ng/mL**, considerándose como sepsis severa al paciente promedio hospitalizado en una UCIP durante el periodo establecido.

Los niveles de VSG se encontraron entre 2-35 mm/hr, con una media de 18.72 mm/hr, considerándose como positivo para el paciente promedio hospitalizado en UCIP con diagnóstico de sepsis.

Los niveles de Fosfatasa alcalina en estos pacientes , objeto de estudio de esta investigación se encontraron en su mayoría dentro de parámetros considerados como normales, encontrándose por debajo de los niveles esperados en 6 pacientes , es decir, en el 33.3% .Se realizo una razón de momios(RM) para valorar la significancia estadística de este resultado, encontrándose una RM=1, con un intervalo de confianza de 95%, no mostrando un riesgo aumentado de estos pacientes para padecer sepsis severa, por el hecho de tener niveles bajos de Fosfatasa alcalina.

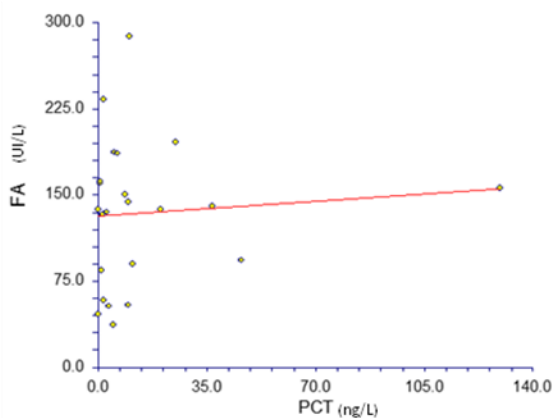
Se subdividió a los pacientes por el tipo germen aislado en hemocultivo encontrando niveles medios de Fosfatasa Alcalina dentro de rangos normales en la mayoría de los pacientes, con el hallazgo de niveles bajos con media de 55 UI/L en los pacientes con desarrollo para *Stenotrophomona maltophila*, correspondiendo al 8.3% de la muestra (2 pacientes).

Se realiza una comparación cruzada entre los niveles séricos de PCT y de Fosfatasa alcalina graficándose por medio de regresión lineal, encontrando que en

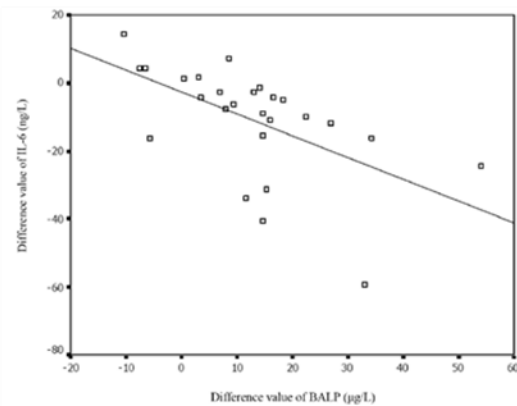
nuestro estudio no existe una relación directa ni indirectamente proporcional entre la elevación de PCT y los niveles de Fosfatasa Alcalina (grafica 1).

En la grafica 1 se esquematiza lo anteriormente descrito y realizamos una comparación con los resultados obtenidos por Yaozong Zhang y cols, quienes hicieron un estudio transversal prospectivo en neonatos con diagnostico de sepsis, valorando los niveles séricos de IL6 y su asociación con los niveles de fosfatasa alcalina ósea, en donde encontraron una asociación inversa entre ambos.

PCT vs. Fosfatasa Alcalina



IL-6 vs. Fosfatasa alcalina Yaozong Zhang et cols.(2012)

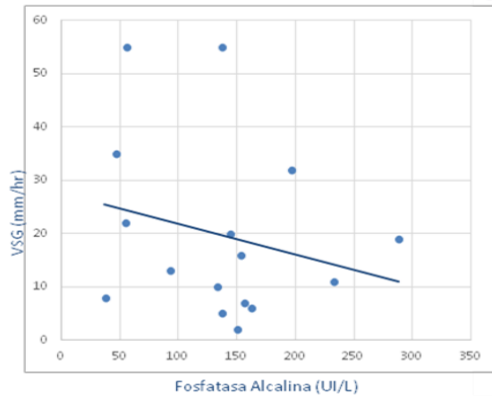


Grafica 1. A) Comparativo con Regresión lineal entre niveles séricos de fosfatasa alcalina y procalcitonina en pacientes con diagnostico de sepsis en UCIP. B) Resultados obtenidos en estudio previo comparativo entre IL6 y Fosfatasa alcalina ósea por Yaozong Zhang et cols en 2012

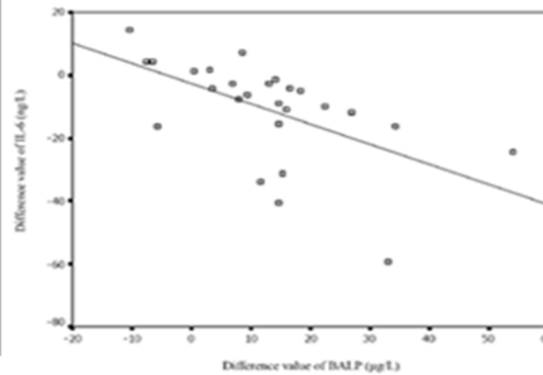
De la misma manera se realizó una comparación entre los niveles séricos de fosfatasa alcalina y velocidad de sedimentación globular (VSG) con línea de asociación lineal; en este caso se aprecia una asociación inversa en los pacientes estudiados entre los niveles de estos marcadores. Al ser VSG un marcador de

inflamación, más no un marcador sérico específico para sepsis, se toma con reserva el impacto del resultado obtenido, en el estudio del paciente séptico.

VSG vs Fosfatasa Alcalina



IL-6 vs. Fosfatasa alcalina Yaozong Zhang at cols.(2012)



Grafica 1. A) Comparativo con Regresión lineal entre niveles séricos de fosfatasa alcalina y VSG en pacientes con diagnóstico de sepsis en UCIP. B) Resultados obtenidos en estudio previo comparativo entre IL6 y Fosfatasa alcalina ósea por Yaozong Zhang et cols en 2012

DISCUSIÓN

El motivo de este trabajo es valorar que tan útil puede ser la medición de los niveles de fosfatasa alcalina sérica en un paciente pediátrico, para valorar la presencia o ausencia de sepsis o la severidad de la misma.

Es conocida la capacidad de detoxificación de la fosfatasa alcalina mediante fosforilación de las endotoxinas bacterianas.

Estudios previos han demostrado la asociación entre isoenzimas de fosfatasa alcalina (Fosfatasa Alcalina ósea) y la severidad de sepsis en Neonatos, con una relación inversa entre marcadores séricos conocidos por su especificidad y los niveles séricos de Fosfatasa Alcalina. Mientras que por otro lado existen estudios que demuestran una asociación entre hiperfosfatasemia y la severidad de sepsis, no habiendo una claridad en el papel que juega esta enzima en la valoración del paciente infectado. Por esto mismo estudiamos los niveles séricos de fosfatasa alcalina en pacientes sépticos hospitalizados en una UCIP y los comparamos con marcadores de inflamación sistémica con utilidad conocida aunque variable.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio no demuestran una asociación, contrario a lo sospechado, entre los niveles séricos de Procalcitonina y fosfatasa alcalina.

Como hallazgo se encontró una relación inversa entre Fosfatasa Alcalina y VSG, lo cual orienta a comprobar que existe una relación entre el paciente séptico y la inflamación sistémica que esta patología produce en el organismo, y los niveles séricos de fosfatasa alcalina, y a plantear que a pesar de que PCT es el marcador más confiable en el paciente con sepsis, este último no tiene relación con los niveles

de Fosfatasa Alcalina y por lo tanto no existe un parámetro de comparación entre ambos.

El enfoque para valorar la utilidad de fosfatasa alcalina como marcador de infección o sepsis es probable que se tenga que hacer con otro reactante de fase aguda igual de confiable o similar a PCT, como lo es IL-6, y así tener resultados más concluyentes.

LIMITANTES

Dentro de las limitantes de nuestro Protocolo de investigación, la principal fue el tipo de estudio utilizado, adecuarlo a un estudio prospectivo, transversal con casos y controles, aumentaría el valor y significancia del mismo.

La muestra a pesar de ser una unidad de Cuidados intensivos, con pocos ingresos al año, sigue siendo pequeña lo que le resta valor a los resultados.

Otra limitante es el tipo de reactivo, ya que se ha encontrado resultados prometedores con isoenzimas de Fosfatasa alcalina, sobre todo la isoenzima ósea.

Debido a limitantes económicas y de recursos no se pudo realizar de esta manera, utilizando el reactivo de Fosfatasa alcalina total.

CONCLUSIONES.

En nuestro estudio existe un mayor porcentaje de pacientes con diagnóstico de ingreso de sepsis a UCIP que la documentada en la bibliografía internacional (42% vs. 17.3%-23%)

La mortalidad por sepsis se presentó en 8.3% de los pacientes que es representativo de lo reportado en la literatura nacional e internacional que va de un 5-10%.

Los gérmenes predominantes en los pacientes con diagnóstico de sepsis en UCIP fueron Gram negativos en el 70.8%.

Encontramos niveles bajos de Fosfatasa alcalina predominantemente en pacientes con infección por *Stenotrophomonas maltophilia* quienes representaron un 8.3% de nuestro universo de estudio, con una media de 55 UI/L, aunque debido a que la muestra es reducida se deberán reproducir dichos resultados en estudios posteriores.

Existe una alta incidencia de ingresos a UCIP con diagnóstico de sepsis como consecuencia de la infección por *Rickettsia Rickettsii*, que representó un 29.2% de los pacientes estudiados; esto es explicado por un aumento importante de esta patología en la región trasfronteriza Sonora-Arizona con punto de inflexión en el año 2009.

En nuestro estudio no existe una asociación directa entre los niveles séricos de PCT y Fosfatasa Alcalina.

Tomando en cuenta esto y considerando a PCT como marcador de severidad de sepsis. (PCT < 10 leve/moderada --- PCT>10 severa/choque séptico) comparando los niveles de ambos se interpreta una falta de asociación entre los niveles de fosfatasa alcalina y la severidad de sepsis. Pero por otra parte encontramos una

asociación entre un reactante de fase aguda menos específico como lo es VSG y Fosfatasa Alcalina, ya que la línea de tendencia muestra que a mayores niveles de VSG se encuentra un valor menor de Fosfatasa alcalina, encontrando una relación inversa entre ambos marcadores séricos. Derivando en la conclusión de que puede existir la asociación entre la respuesta inflamatoria sistémica y los niveles de fosfatasa alcalina, la cual no se puede demostrar al compararla con PCT, considerando que los mecanismos que producen alteraciones en los niveles séricos de PCT y Fosfatasa Alcalina son distintos a pesar de tener una causa común, en este caso específico la sepsis.

Se necesita realizar más estudios para determinar si existe utilidad en realizar la valoración de niveles séricos de fosfatasa alcalina en el paciente con diagnóstico de sepsis, ya que los resultados de este estudio, no son concluyentes.

Para estudios posteriores será importante, si es que se quiere valorar la utilidad de Fosfatasa Alcalina en la sepsis, compararlo con otro marcador sérico de sepsis confiable distinto a Procalcitonina, como lo es interleucina 6, ya que a pesar de que nuestra muestra es pequeña, no encontramos asociación entre Fosfatasa Alcalina y PCT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008; 34:17-60.
2. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cirugía y Cirujanos.* 2009;77(4):301-308.
3. Kocabas E, Sarikcioglu A, Aksaray N, Seydaoglu G, Seyhun Y, Yaman A. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of neonatal sepsis. *The Turkish journal of pediatrics.* 2007; 49: 7-20.
4. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(5): 426-435.
5. Yaozong Z, Chenguang X, Tian Z, Xiaolan D, Nan S, Huabing Q, et al. *Serum Bone Alkaline Phosphatase in Assessing Illness Severity of Infected Neonates in the Neonatal Intensive Care Unit Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8(1):30-38
6. López Sastre JB, Pérez Solís D, Roques Serradilla V, Fernández Colomer B, Coto Cotallo GD, Krauel Vidal X, et al. Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. *BMC Pediatric.* 2006; 6: 16.
7. Repine JE, Clawson CC, BRUNNING RD. Primary Leucocyte Alkaline Phosphatase Deficiency in an Adult with Repeated Infections. *British Journal of Hematology.* 1976;34: 87–94.
8. Koyama I, Matsunaga T, Harada T, Hokari S, Komoda T. Alkaline phosphatases reduce toxicity of lipopolysaccharides in vivo and in vitro through dephosphorylation. *Clin Biochem.* 2002;35:455-461.
9. Bentala H, Verweij WR, Huizinga-Van der Vlaq A, van Loenen-Weemaes AM, Meijer DK, Poelstra K. Removal of phosphate from lipid A as a strategy to detoxify lipopolysaccharide. *Shock.* 2002;18:561-566.
10. Wy CA, Goto M, Young RI, Myers TF, Muraskas J. Prophylactic treatment of endotoxic shock with monophosphoryl lipid A in newborn rats. *Biol Neonate.* 2000;77:191-195.

11. Payne TH, Cohn DL, Davidson AJ, Henry TD, Schaefer JW, Gabow PA. *et al.* Marked elevations of serum alkaline phosphatase in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1991;4(3):238-43.
12. Pickkers F, Snellen P, Rogier S J, Bakker P, Jorens J, Meulenbelt H *et al.* Clinical pharmacology of exogenously administered alkaline phosphatase. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009; 65:393–402.
13. Beumer C, Wulferink M, Raaben W, Fiechter D, Brands R, Seinen W: Calf intestinal alkaline phosphatase, a novel therapeutic drug for lipopolysaccharide (LPS)-mediated diseases, attenuates LPS toxicity in mice and piglets. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 307:737-744.
14. Su F, Brands R, Wang Z, Verdant C, Bruhn A, Cai Y *et al.* Beneficial effects of alkaline phosphatase in septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:2182-2187.
15. Huh SY, Feldman HA, Cox JE, Gordon CM. Prevalence of Transient Hyperphosphatasemia Among Healthy Infants and Toddlers. *Pediatrics.* 2009;124(2):703 -709
16. Griffiths J, Vernocchi A, Simoni E. Transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood. A study of serum alkaline phosphatase by electrofocusing techniques. *Arch Pathol Lab Med.* 1995;119(9):784 –789
17. Kutilek S, Bayer M. Transient hyperphosphatasaemia of infancy and early childhood— clinical and laboratory data of 52 patients. *J Paediatr Child Health.* 2003;39(2):157
18. Odeh MM, Bassan HM. Pleuropneumonia and alkaline phosphatase. *Ann Intern Med.* 1988;108: 644.
19. Parker SG. Transient hyperphosphatasaemia in association with acute infection in adults. *Postgrad Med J.* 1991;67(789):638-42.
20. Jaramillo-Bustamante JC, Marín-Agudelo A, Fernández-Laverde M. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: first Colombian multicenter study. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(5):501-
21. Maldonado O, Demasi R, Maldonado Y. Extremely high levels of alkaline phosphatase in hospitalized patients. *J Clin Gastroenterol* 27:342, 1998 342-5
22. Tung CB, Tung CF, Yang DY. Chung Shan Medical University Hospital, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Extremely high levels of alkaline phosphatase in adult patients as a

manifestation of bacteremia. Department of Emergency Medicine, Taiwan, ROC. *Hepatogastroenterology* 2005 Sep-Oct; 52(65):1347

23. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care*.2004; 8:234–42.

24. Khan MR, Maheshwari PK, Masood K, Qamar FN, Haque AU. Epidemiology and outcome of sepsis in a tertiary care PICU of Pakistan.

25. Peter Pickkers, Suzanne Heemskerk, Jeroen Schouten, Pierre-François Laterre, Jean-Louis Vincent, Albertus Beishuizen et cols. (2012) Alkaline phosphatase for treatment of sepsis induced acute kidney injury: a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. *Critical Care*, 16:R14

1. Datos del alumno	
Autor	Dr. Raúl López Gámez
Teléfono	6622991481
Universidad	Universidad Autónoma de Baja California Campus Tijuana
Facultad	Facultad de Medicina y Psicología
2. Datos del Director	Dr. Rafael Martínez Vázquez Jefe del Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
3. Datos de la tesis	
Título	Asociación entre niveles séricos de fosfatasa alcalina y Procalcitonina en pacientes con sepsis en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
Número de Páginas	38 páginas