



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL BAJÍO

“Utilidad de la Procalcitonina en el Diagnóstico de Sepsis en
Niños Postoperados de Cardiopatías Congénitas con
Circulación Extracorpórea”

TESIS

Que para obtener el título de Médico Pediatra

P R E S E N T A

Dra. Daniela Arce Cabrera

Dra. Mariana Gil Veloz

Asesora de Tesis

León, Guanajuato

1 2015



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INDICE

MARCO TEÓRICO	3
JUSTIFICACIÓN	5
OBJETIVOS.....	7
HIPÒTESIS.....	8
METODOLOGÌA.....	9
PROCEDIMIENTO	12
RESULTADOS Y CONCLUSIONES	13
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	22

MARCO TEÓRICO

Cuando el organismo sufre una agresión grave se desencadena en el cuerpo una serie de respuestas secundarias a la activación de la cascada inflamatoria que se ha denominado Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, si esta agresión tiene como origen una causa infecciosa se denomina sepsis, aunque hay muchas otras causas no infecciosas que la desencadenan como son: quemaduras graves, pancreatitis y procedimientos quirúrgicos, entre otras.¹

Los niños que son sometidos a cirugía cardíaca por defectos congénitos con uso de circulación extracorpórea presentan en el postoperatorio inmediato, por el uso de ésta, datos de respuesta inflamatoria sistémica no infecciosa (RISNI). En este momento de la evolución de los pacientes, los síntomas del SRIS infeccioso y no infeccioso se superponen encontrando en ambos fiebre, incremento de la permeabilidad capilar, acúmulo de líquido en el espacio intersticial, por lo que diferenciar entre ambos es difícil².

El mecanismo por el cual la circulación extracorpórea genera RIS aún no está bien definido, son diferentes procesos los que se han descrito como la activación del sistema inmune ante la activación leucocitaria por contacto con una superficie externa en los circuitos, los cambios hemodinámicos generados por la isquemia-reperusión, así como la secreción de endotoxinas⁴.

Estos pacientes tienen también un riesgo aumentado de adquirir un proceso infeccioso de forma nosocomial temprana ante la presencia de invasión en la vía aérea, sondas pleurales, líneas arteriales, sonda urinaria, con una alteración de la inmunidad transitoria generada por la activación endotelial que genera la circulación extracorpórea.⁸

Se ha descrito tanto en el SRIS infeccioso como no infeccioso incremento de algunos marcadores de inflamación como son la cuenta total de neutrófilos, el índice banda-neutrófilos (IBN), la proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina, lo que hace que en este particular grupo de pacientes el diagnóstico de un proceso infeccioso agregado de forma nosocomial sea difícil.^{2,3}

De estos marcadores el que ha demostrado hasta ahora mayor utilidad para hacer la diferencia entre SRIS infecciosa y no infecciosa es la procalcitonina.

La procalcitonina es una proteína de fase aguda compuesta de 116 aminoácidos con una secuencia idéntica a la prohormona de la calcitonina. Las concentraciones de procalcitonina en humanos sanos es < a 0.5ng/ml, en casos de sepsis se describen valores entre 10 y 1000 ng/ml, el pico máximo se alcanza en las primeras 24 horas y se ha demostrado que puede usarse como un marcador para inicio de antibiótico, evaluar respuesta terapéutica y suspensión de tratamientos además de ser un predictor de mortalidad en pacientes no quirúrgicos⁵.

Hay varios estudios que han descrito la cinética de la procalcitonina en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea encontrando que la presencia de doble pico sugiere proceso infeccioso agregado y los niveles más altos de procalcitonina son predictores de mortalidad^{6,2} Se han descrito valores máximos de

procalcitonina en las primeras 24 h postquirúrgicas hasta 2ng/dl con descenso posterior². McMaster y cols demostraron que niveles de procalcitonina por arriba de 2.2 ng/ml tienen una sensibilidad de 84% con una especificidad de 72% un VPP de 32% y un VPN de 97% para el diagnóstico de sepsis¹. Algunos otros autores no han encontrado diferencia significativa en los valores de procalcitonina entre los pacientes con SRIS con y sin sepsis (8.4, 7.5-32.2 vs 7.8, 1.9-17.5 p=0.67)⁴.

Es necesario corroborar la información para saber con certeza la utilidad de la procalcitonina como prueba diagnóstica de sepsis y predictor de mortalidad para validar su uso en este grupo de pacientes.

JUSTIFICACIÓN

La sepsis es una respuesta inflamatoria sistémica a una infección que puede evolucionar sin control y producir un choque séptico, falla multiorgánica e incluso la muerte. Las tasas de mortalidad secundarias a sepsis y choque séptico son reportadas de 10.3% hasta el 50%. En un estudio reciente, el costo total nacional hospitalario por la sepsis severa en los Estados Unidos se estimó en 16.7 mil millones de dólares sobre la base de una tasa de sepsis severa estimada de 751,000 casos al año, con 215,000 muertes anuales asociadas.

Los niños que son sometidos a una cirugía para corregir defectos cardíacos congénitos en el periodo neonatal o en la infancia están en riesgo de adquirir una infección nosocomial. A menudo, estos niños que requieren de una cirugía cardíaca con circulación extracorpórea presentan frecuentemente un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) no específica, este último definido como un proceso inflamatorio generalizado no específico independientemente de cualquier factor causal.

Dada la naturaleza no específica del SRIS, frecuentemente las manifestaciones clínicas y de laboratorio como son fiebre, taquicardia, leucocitos, proteína C reactiva fallan en detectar una infección en el periodo postquirúrgico de una cirugía cardíaca.

Esto puede retrasar el diagnóstico y tratamiento de la sepsis, lo que pudiese incrementar la morbilidad y mortalidad posquirúrgica.

De ahí la necesidad de contar con biomarcadores circulantes fácilmente medibles que faciliten la detección temprana de sepsis.

Existe información que sustenta el uso de la procalcitonina como un indicador de sepsis, sobre todo en adultos con diferentes tipos de infecciones, como son neumonías, infección abdominal, endocarditis, pancreatitis, fiebre y neutropenia, infección posquirúrgica, entre otras. Sin embargo, los estudios en población pediátrica para determinar sepsis en el periodo posquirúrgico de una cardiopatía congénita son escasos y controversiales.

Dado que la sepsis es una complicación frecuente en niños posoperados de cardiopatías congénitas posbomba y a menudo difícil de determinar, además, sabemos que la identificación temprana podría evitar el desarrollo de un estado de choque séptico, disfunción multiorgánica y muerte. Sería conveniente aportar elementos que sustenten la utilidad de la procalcitonina para el diagnóstico de este problema en este tipo de pacientes. Así también, sería adecuado determinar si este biomarcador se asocia con resultados desfavorables en niños con este diagnóstico.

El estudio que se pretende realizar es factible, dado que el número de pacientes que se ingresan anualmente a la unidad de terapia intensiva pediátrica del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío es de 200 aproximadamente, y un 25% de estos niños tienen una cardiopatía congénita que requirió de corrección quirúrgica con circulación extracorpórea. Además se cuenta con el personal médico (intensivistas pediatras, cardiólogos, infectólogos,

entre otros) para la atención de los mismos, así como con los reactivos para la determinación de la procalcitonina

OBJETIVOS

General

Determinar la utilidad de la procalcitonina en el diagnóstico de sepsis en niños posoperados de cardiopatías congénitas con circulación extracorpórea (CEC) ingresados a la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.

Específicos

- Describir las características demográficas y nutricionales de los pacientes posoperados de cardiopatías congénitas pos bomba (CEC) que ingresan a la UCIP.
- Determinar procalcitonina, proteína C reactiva, leucocitos totales, plaquetas y la presencia o ausencia de sepsis en los pacientes pediátricos posoperados de cardiopatías congénitas pos bomba (CEC) que ingresen a la UCIP.
- Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, exactitud y curvas ROC de la procalcitonina y proteína C reactiva en los pacientes pediátricos posoperados de cardiopatías congénitas pos bomba (CEC) con sepsis que ingresen a la UCIP.
- Comparar los niveles de procalcitonina en el grupo de pacientes pediátricos posoperados de cardiopatías congénitas pos bomba (CEC) que ingresen a la UCIP con y sin sepsis.

Determinar si la procalcitonina es un marcador de mortalidad a 28 días.

HIPÒTESIS

Primaria

H₀: La procalcitonina no es útil para el diagnóstico de sepsis en niños posoperados de cardiopatías congénitas pos bomba (CEC) ingresados a la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.

H₁: La procalcitonina es útil para el diagnóstico de sepsis en niños posoperados de cardiopatías congénitas pos bomba (CEC) ingresados a la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.

Secundaria

Hipótesis Nula; **H₀**: La procalcitonina no es un factor de mortalidad en niños posoperados de cardiopatías congénitas pos bomba (CEC) ingresados a la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.

Hipótesis Alternativa; **H₁**: La procalcitonina es un factor de mortalidad en niños posoperados de cardiopatías congénitas pos bomba (CEC) ingresados a la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.

METODOLOGÍA

Diseño

Una Cohorte, prospectiva, observacional.

Universo

Pacientes pediátricos posoperados de cardiopatías congénitas con circulación extracorpórea.

Población accesible

Pacientes pediátricos posoperados de cardiopatías congénitas con circulación extracorpórea que ingresen a la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, en el periodo 2013 a 2014.

Lugar de estudio

Unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.

Criterios de estudio

Inclusión

Pacientes pediátricos ambos sexos y de 1 semana de edad hasta 16 años.

Pacientes pediátricos posoperados de cardiopatías congénitas (cianógena o acianógena), con utilización de circulación extracorpórea y que además presenten SRIS no infecciosa o sepsis.

Un paciente se considerará con sepsis cuando se le identifique síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) en presencia de o como resultado de una infección sospechada o demostrada. Un paciente se considerará con SRIS no infecciosa cuando presente al menos 2 de los siguientes cuatro criterios, uno de los cuales debe ser una temperatura anormal o el recuento de leucocitos; temperatura central > 38.5 C o <36 C, taquicardia o bradicardia, frecuencia respiratoria elevada, leucocitosis o leucopenia (el diagnóstico está basado en el consenso internacional de sepsis, ver anexo).

Pacientes posoperados de una cardiopatía congénita con circulación extracorpórea que ingresen a la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.

Pacientes posoperados de una cardiopatía congénita con circulación extracorpórea con SRIS no infecciosa o sepsis, a quienes se les haga la determinación de procalcitonina, proteína C reactiva y leucocitos.

No Inclusión

Pacientes pediátricos posoperados de cardiopatías congénitas (cianógena o acianógena), con utilización de circulación extracorpórea y que además presenten; sepsis previo a la cirugía,

Eliminación

Paciente que una vez incluido muera en las primeras 24h posteriores a la cirugía

Forma de selección de los participantes

Se incluirán a la muestra los pacientes de forma no probabilística y consecutivamente, conforme vayan cumpliendo los siguientes criterios de inclusión: Pacientes pediátricos ambos sexos y de 1 semana de edad hasta 16 años, pacientes pediátricos posoperados de cardiopatías congénitas (cianógena o acianógena), con utilización de circulación extracorpórea y que además presenten SRIS no infecciosa o sepsis.

Dado que es una investigación que implica seres humanos estará regida por las normas de ética tales como: Declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, reporte Belmont y pautas éticas para la Investigación en Seres Humanos.

De acuerdo a la ley General de Salud en el Título Segundo, Capítulo I Artículo 17; este estudio se puede clasificar según el riesgo, en un estudio de riesgo mínimo.

De acuerdo con la Ley General de Salud (artículos 21-24), deberá incluirse una carta de consentimiento informado en todos los protocolos que corresponden a riesgo mayor al mínimo. Si se trata de investigaciones con riesgo mínimo se debe obtener consentimiento verbal (de éste, la Comisión de Ética, solicita el guión que se utilizará para su obtención). Si se incluye en la población de estudio a menores de edad con un grado aceptable de autonomía (10-17 años), es necesario solicitar en forma adicional una carta de asentimiento.

No existen conflictos de interés que declarar en el presente estudio.

*Tamaño de la muestra y sistema de muestreo**Método de muestreo*

Se incluirán a la muestra los pacientes de forma no probabilística y consecutivamente, conforme vayan cumpliendo los criterios de inclusión.

Cálculo

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó tomando en cuenta los siguientes elementos:

$$N = [4 (Z\alpha)^2 (pq)]/IC^2$$

Z α = desviación normal estandarizada para el nivel de significación establecido. Para un nivel de confianza del 95% el valor es 1.96

p = proporción esperada, son los valores de sensibilidad o especificidad que se esperan encontrar

$$q = 1 - p$$

IC^2 = amplitud máxima permitida del intervalo de confianza alrededor del cual consideramos que está el verdadero valor de la sensibilidad y especificidad

Cálculo de tamaño de muestra para obtener una sensibilidad de 84% con nivel de confianza del 95% y un IC de 10% hacia cada lado (0.1+0.1=0.2)

$$\begin{aligned} N &= [4 (Z\alpha)^2 (pq)]/IC^2 \\ &= [(4 \times 1.96^2) (0.84 \times 0.16)]/0.2^2 \\ &= [4 \times 3.48) (0.1344)]/0.04 \\ &= \mathbf{47} \end{aligned}$$

Cálculo de tamaño de muestra para obtener una especificidad de 72% con nivel de confianza del 95% y un IC de 10% hacia cada lado (0.1+0.1=0.2)

$$\begin{aligned} N &= [4 (Z\alpha)^2 (pq)]/IC^2 \\ &= [(4 \times 1.96^2) (0.72 \times 0.28)]/0.2^2 \\ &= [4 \times 3.48) (0.2016)]/0.04 \\ &= \mathbf{70} \end{aligned}$$

Asumiendo el número mayor pacientes y aumentando un posible 20% de perdidas la muestra proyectada es de 84 pacientes.

PROCEDIMIENTO

Los pacientes pediátricos serán valorados y se identificarán aquellos que cumplan con los criterios de inclusión. Se incluirán en el estudio a los niños cuyos padres o tutores hayan aceptado el consentimiento informado (anexo 1).

Se tomarán datos generales del paciente como son nombre, número de expediente, teléfono de los padres, fecha de nacimiento, edad, género, peso, talla, IMC o P/T, PIM 2, fecha y hora del ingreso a la unidad de terapia intensiva, diagnóstico de la cardiopatía congénita, corrección quirúrgica realizada, tiempo de CEC, pinzamiento aórtico.

Posteriormente a cada paciente se le tomarán muestras de sangre venosa de 4 ml del catéter central en 6 ocasiones. Se procederá a determinar las siguientes variables: biometría hemática (hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas), proteína c reactiva (PCR) y procalcitonina.

La primera muestra será determinada previo a la corrección quirúrgica. La segunda muestra se tomara inmediatamente posterior a la cirugía, durante la primera hora de ingresado el paciente a la unidad de terapia intensiva.

La tercera muestra será tomada a las 24h la cuarta a las 48 h, la quinta a las 72h y la sexta a las 120h de haber ingresado el paciente a la unidad de terapia intensiva.

Nos tardaremos aproximadamente 10 minutos en la toma de cada muestra.

Se clasificará al paciente en 2 grupos; un grupo será identificado como SRIS no infecciosa y el segundo grupo será identificado como SRIS infeccioso (sepsis).

La asignación al grupo de Sepsis y SRIS no infeccioso será validada por dos infectólogos externos al nosocomio y al estudio.

Se registrará el sitio y tipo de infección sospechada, los resultados de los cultivos de sangre, orina, aspirado bronquial, líquido peritoneal, líquido de diálisis, puntas de catéter, secreción de herida quirúrgica (según aplique el caso), el esquema de antibióticos aplicado durante su estancia, interpretación de radiografías.

Se dará seguimiento al paciente hasta su alta de la unidad de cuidados intensivos, los días de estancia y la condición de egreso (vivo o muerto). Se seguirá a los pacientes a los 28 días de haber ingresado a la terapia.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Se estudiaron 65 pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, 34 del sexo femenino y 31 masculino, con una mediana de edad de 3 años (rango 21 días a 15 años). Las cirugías realizadas fueron: cierre de comunicación interventricular (25), cierre de comunicación interauricular (15), corrección de Fallot (8), Fontan (1), Rastelli (1) y Jatene (1). Las complicaciones que se presentaron fueron: arritmias (13), re-pinzamiento (2), sangrado (2), asistolia (1) y otras (1). Un 67 % (44) presentaron criterios de sepsis. En el seguimiento durante 28 días hubo una muerte. Las características demográficas y clínicas de los pacientes con y sin sepsis se muestran en la tabla 1.

VARIABLE	SIN SEPSIS (n=21)	CON SEPSIS (n=44)	P	Potencia
Edad (años)	5 (3-8) ^a	2 (2-4) ^a	0.003 ^b	77%
Sexo (masculino/femenino)	10/11	21/23	NS ^c	
Peso (kg)	14.4 (12.5-23.2) ^a	12.1 (8-14.5) ^a	0.01 ^b	76%
Talla (cm)	110 ± 28 ^d	89 ± 26 ^d	0.002 ^e	89%
Días en UCIPE	3 (2-4) ^a	6 (4-9) ^a	<0.01 ^b	98%
Días de estancia	6 (5-7) ^a	9.5 (7-18) ^a	<0.01 ^b	99%
Estado nutricional			NS ^c	
-Normal	18	28		
-Sobrepeso/obesidad	1	5		
-Desnutrición	13	11		
Diagnóstico:			NS ^c	
-Atresia de arteria pulmonar	2	3		
-Tetralogía de Fallot	1	9		
-Trasposición grandes vasos	0	1		
-Comunicación interventricular	8	17		
-Comunicación interauricular	6	8		
-Otras	4	6		
Tiempo de bomba (minutos)	51 ± 21 ^d	75 ± 33 ^d	0.002 ^e	91%
Tiempo de pinzamiento (minutos)	21 (16-35) ^a	33.5 (30-44) ^a	0.01 ^b	68%
Tiempo de anestesia (minutos)	232 ± 57 ^d	270 ± 63 ^d	0.01 ^e	73%
Complicaciones (Si/No)	4/17	14/30	NS ^c	
Transfusión de paquete globular (ml)	452 ± 267 ^d	455 ± 210 ^d	NS ^e	5%

Transfusión de plasma fresco congelado (ml)	301 ± 156 ^d	272 ± 146 ^d	NS ^e	11%
Transfusión de concentrados plaquetarios (ml)	100 (0-151) ^a	60 (40-95) ^a	NS ^b	13%
Cristaloide/coloide (ml)	500 (235-1250) ^a	440 (210-560) ^a	NS ^b	34%
Temperatura más baja	30.5 ± 2.6 ^d	30.6 ± 2.4 ^d	NS ^e	5%
Inotrópico vasoactivo	17	41	NS ^c	
Hematológico	1	14	0.01 ^c	
Renal	0	2	NS ^c	
Pulmonar	12	38	0.009 ^c	
Cardiovascular	20	43	NS ^c	
Hepático	2	8	NS ^c	
Ventilación (días)	1 (1-1) ^a	3 (2-5) ^a	<0.001 ^b	99%

^a mediana (IC 95%)

^b U de Mann-Whitney

^c Chi cuadrada

^d media y desviación estándar

^e T de Student

Al realizar un análisis multivariado con regresión logística incluyendo como candidatos a regresores a las variables que mostraron diferencia significativa en el análisis univariado, no se obtuvo un modelo predictivo significativo.

Las variaciones en los niveles de lactato, procalcitonina, proteína C reactiva, leucocitos y plaquetas a lo largo del seguimiento en los grupos con y sin sepsis se muestra en las figuras 1, 2, 3, 4, 5.

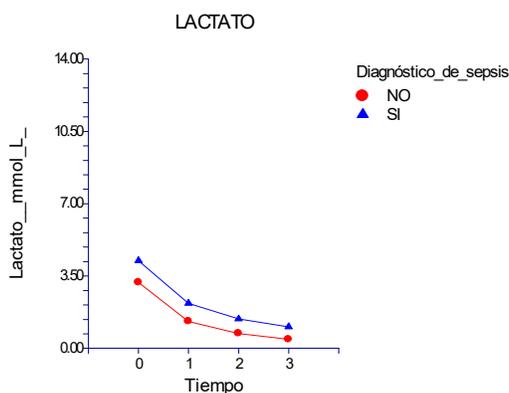


Figura 1 – LACTATO. Variación en tiempo p < 0.001, potencia 100%. Variación por diagnóstico de sepsis p < 0.001, potencia 97% (ANOVA de mediciones repetidas)

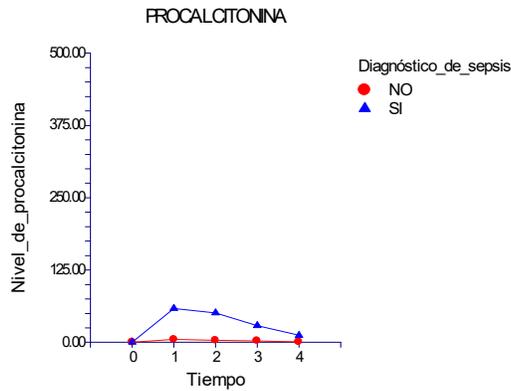


Figura 2 – PROCALCITONINA. Variación en tiempo $p = 0.025$, potencia 77%. Variación por diagnóstico de sepsis $p < 0.001$, potencia 97% (ANOVA de mediciones repetidas)

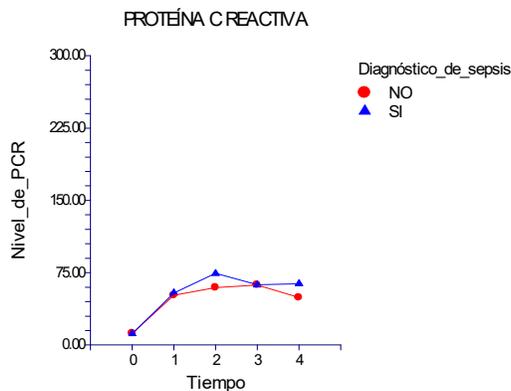


Figura 3 – PROTEÍNA C REACTIVA. Variación en tiempo $p < 0.001$, potencia 100%. Variación por diagnóstico de sepsis $p = 0.19$, potencia 26% (ANOVA de mediciones repetidas)

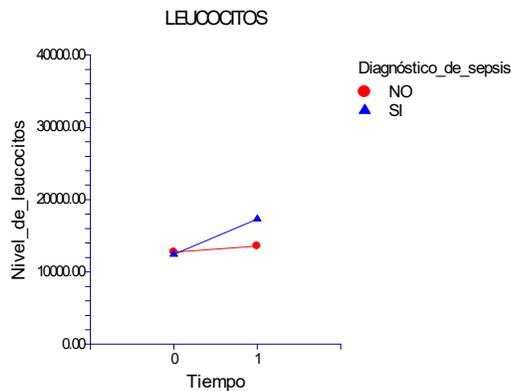


Figura 4 – LEUCOCITOS. Variación en tiempo $p = 0.008$, potencia 76%. Variación por diagnóstico de sepsis $p = 0.11$, potencia 36% (ANOVA de mediciones repetidas)

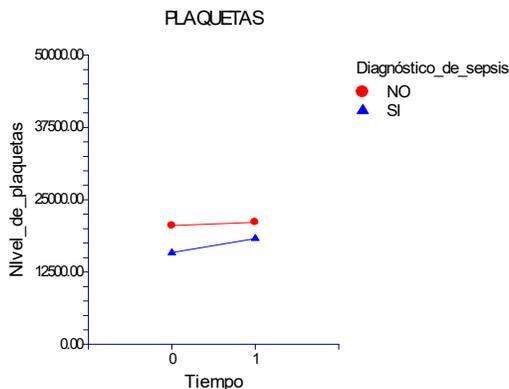


Figura 5 – PLAQUETAS. Variación en tiempo $p = 0.24$, potencia 22%. Variación por diagnóstico de sepsis $p = 0.004$, potencia 82% (ANOVA de mediciones repetidas)

El análisis de pruebas diagnósticas con curva ROC para los niveles de procalcitonina medidos en 4 tiempos durante el post-quirúrgico (figuras 6 a 9), mostraron los siguientes puntos de corte para una incidencia de sepsis de 68% diagnosticada en base a criterios clínicos.

Tabla 1 – PUNTOS DE CORTE DE PROCALCITONINA PARA DIAGNÓSTICO DE SEPSIS CON CRITERIOS CLÍNICOS

TIEMPO	PUNTO DE CORTE	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	ÍNDICE DE VEROSIMILITUD	VALOR PREDICTIVO POSITIVO	VALOR PREDICTIVO NEGATIVO
Tiempo 1	3.39	84%	71%	2.9	86%	68%
Tiempo 2	2.05	86%	71%	3	86%	71%
Tiempo 3	1.51	84%	89%	7.6	95%	70%
Tiempo 4	0.62	83%	65%	2.4	85%	61%

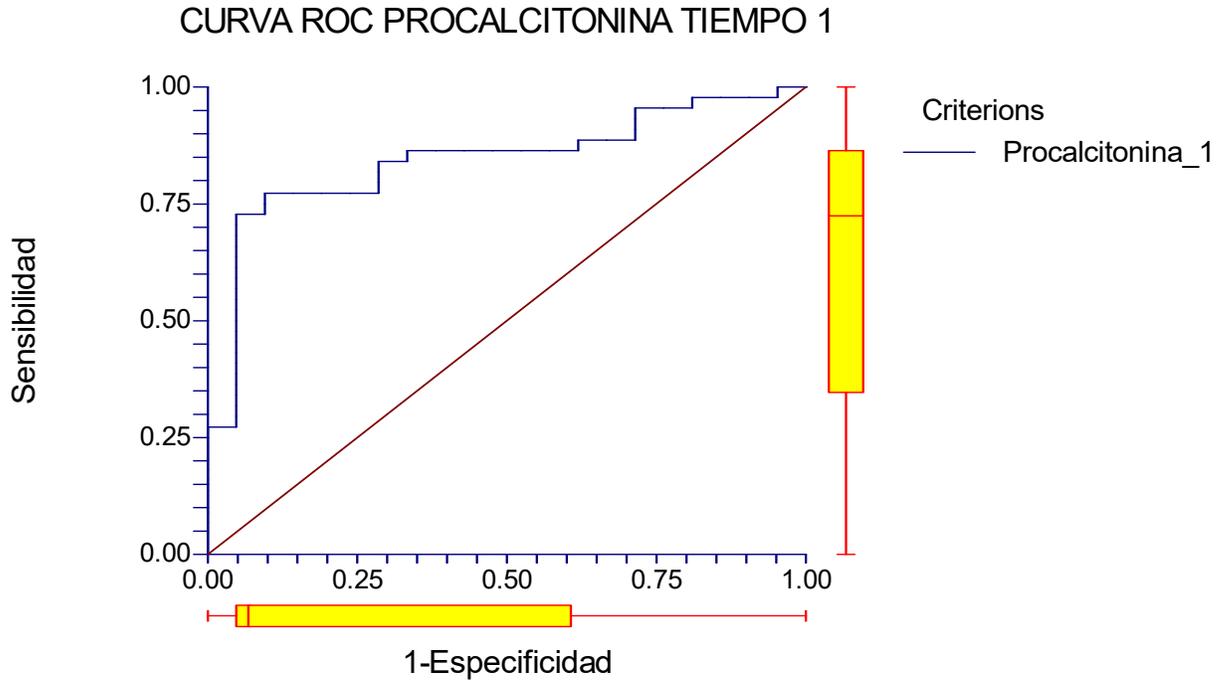


Figura 6 – Curva ROC con modelo empírico para diagnóstico de sepsis (estándar de oro criterios clínicos) con procalcitonina tiempo 1 – Área bajo la curva 0.84 (IC 95% 0.71-0.92), $p < 0.001$

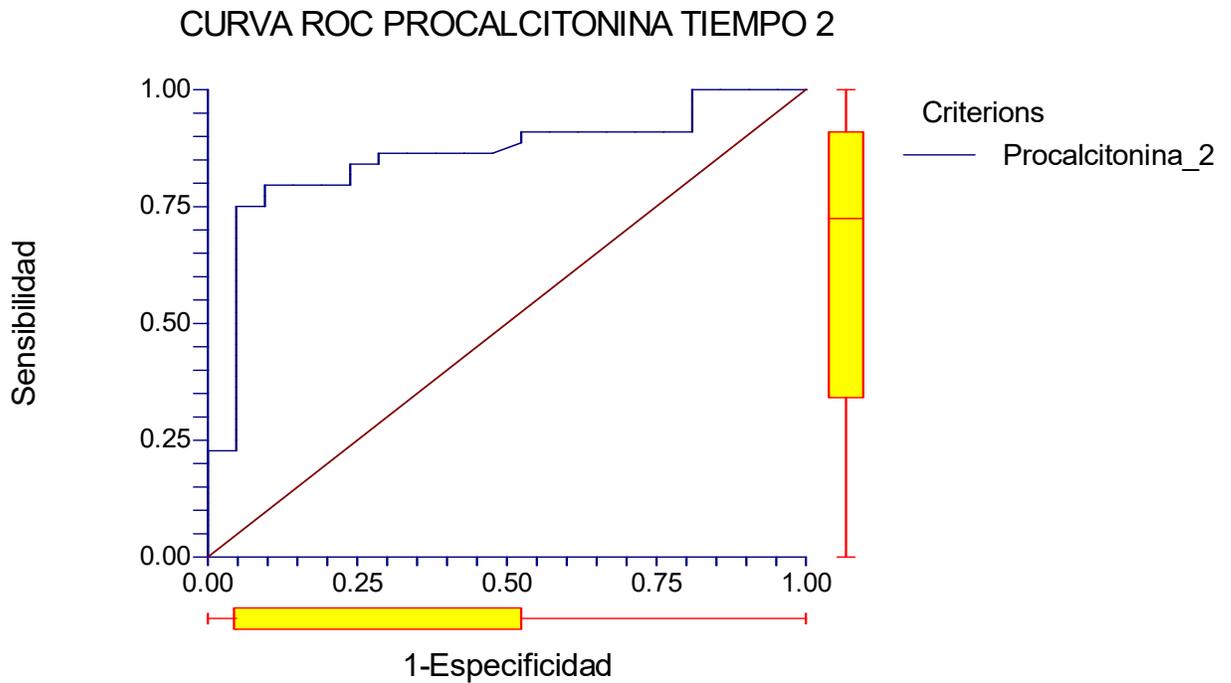


Figura 7 – Curva ROC con modelo empírico para diagnóstico de sepsis (estándar de oro criterios clínicos) con procalcitonina tiempo 2 – Área bajo la curva 0.86 (IC 95% 0.72-0.93), $p < 0.001$

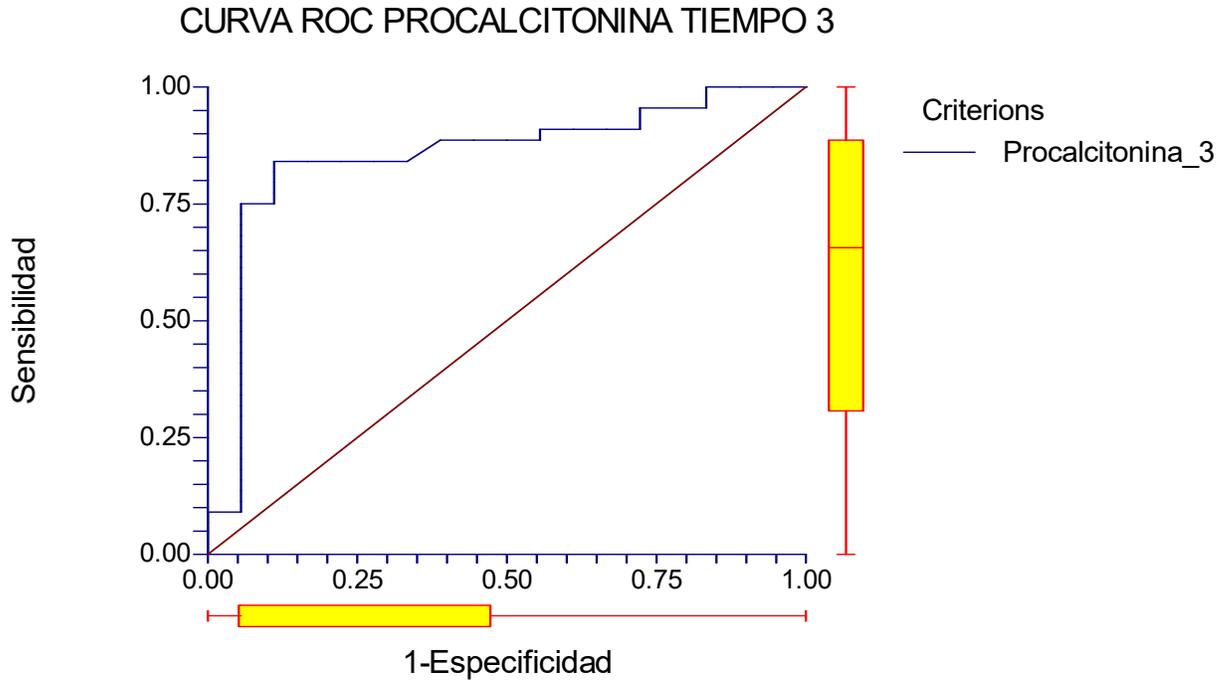


Figura 8 – Curva ROC con modelo empírico para diagnóstico de sepsis (estándar de oro criterios clínicos) con procalcitonina tiempo 3 – Área bajo la curva 0.85 (IC 95% 0.69-0.93), $p < 0.001$

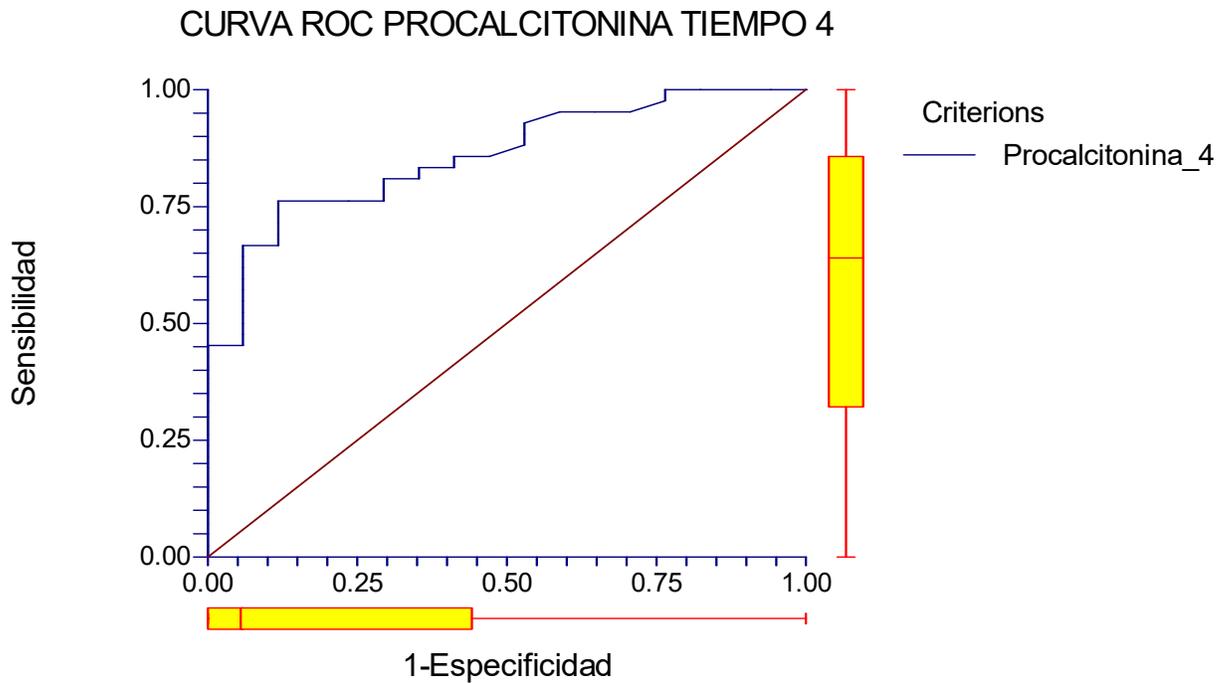


Figura 9 – Curva ROC con modelo empírico para diagnóstico de sepsis (estándar de oro criterios clínicos) con procalcitonina tiempo 4 – Área bajo la curva 0.86 (IC 95% 0.73-0.93), $p < 0.001$

Al repetir el análisis de pruebas diagnósticas con curva ROC para los niveles de procalcitonina considerando los casos de sepsis confirmados por cultivo positivo (35%), se obtienen los siguientes puntos de corte (tabla 2) y áreas bajo la curva (figuras 10 a 13)

Tabla 2 – PUNTOS DE CORTE DE PROCALCITONINA PARA DIAGNÓSTICO DE SEPSIS CONFIRMADA POR CULTIVO

TIEMPO	PUNTO DE CORTE	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	ÍNDICE DE VEROSIMILITUD	VALOR PREDICTIVO POSITIVO	VALOR PREDICTIVO NEGATIVO
Tiempo 1	5.56	74%	55%	1.6	47%	79%
Tiempo 2	3.85	74%	55%	1.6	47%	79%
Tiempo 3	3.37	74%	59%	1.8	52%	79%
Tiempo 4	1.64	76%	61%	1.9	52%	82%

CURVA ROC PROCALCITONINA TIEMPO 1

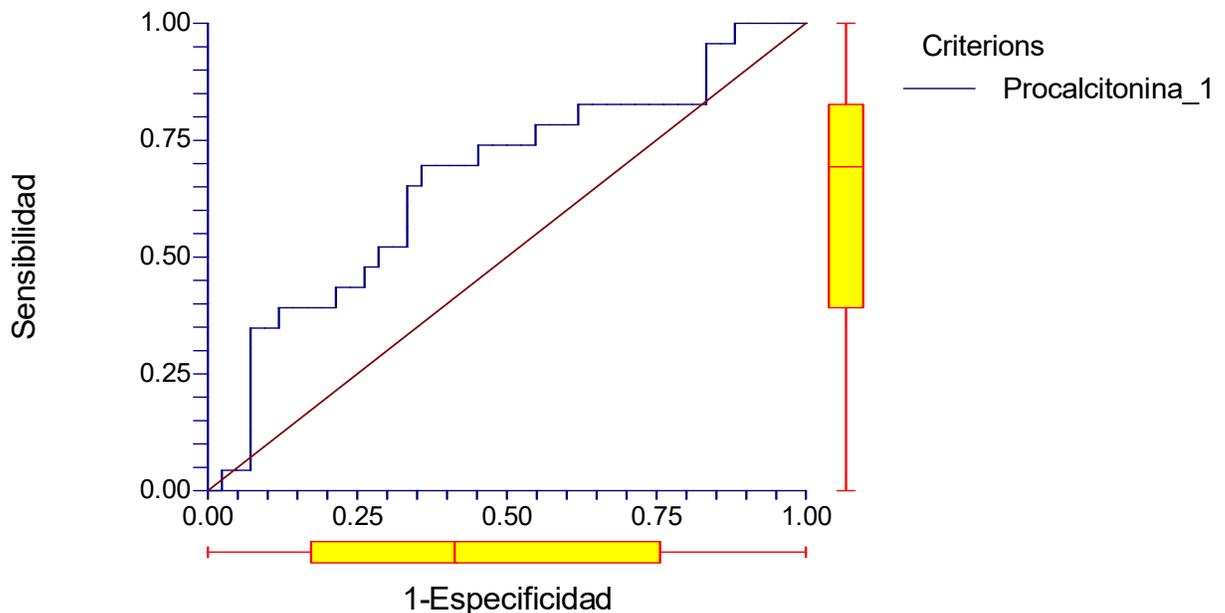


Figura 10 – Curva ROC con modelo empírico para diagnóstico de sepsis (estándar de oro criterios clínicos y cultivo positivo) con procalcitonina tiempo 1 – Área bajo la curva 0.66 (IC 95% 0.49-0.73), p = 0.013

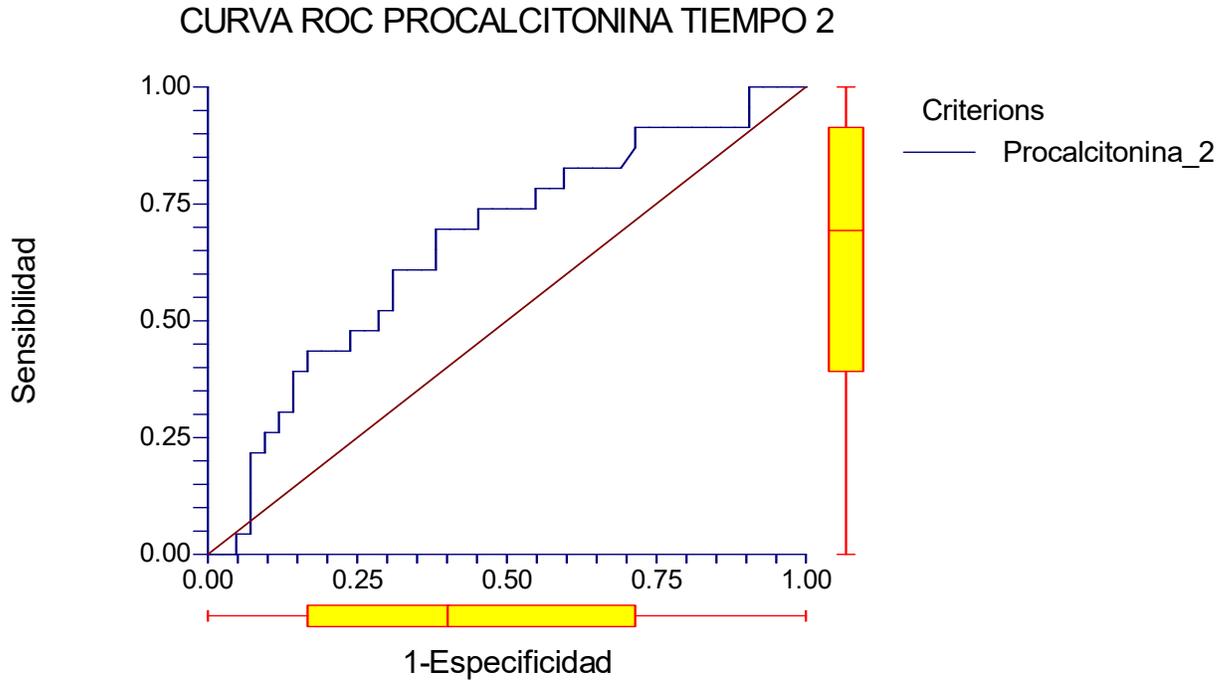


Figura 11 – Curva ROC con modelo empírico para diagnóstico de sepsis (estándar de oro criterios clínicos y cultivo positivo) con procalcitonina tiempo 2 – Área bajo la curva 0.66 (IC 95% 0.50-0.78), $p = 0.01$

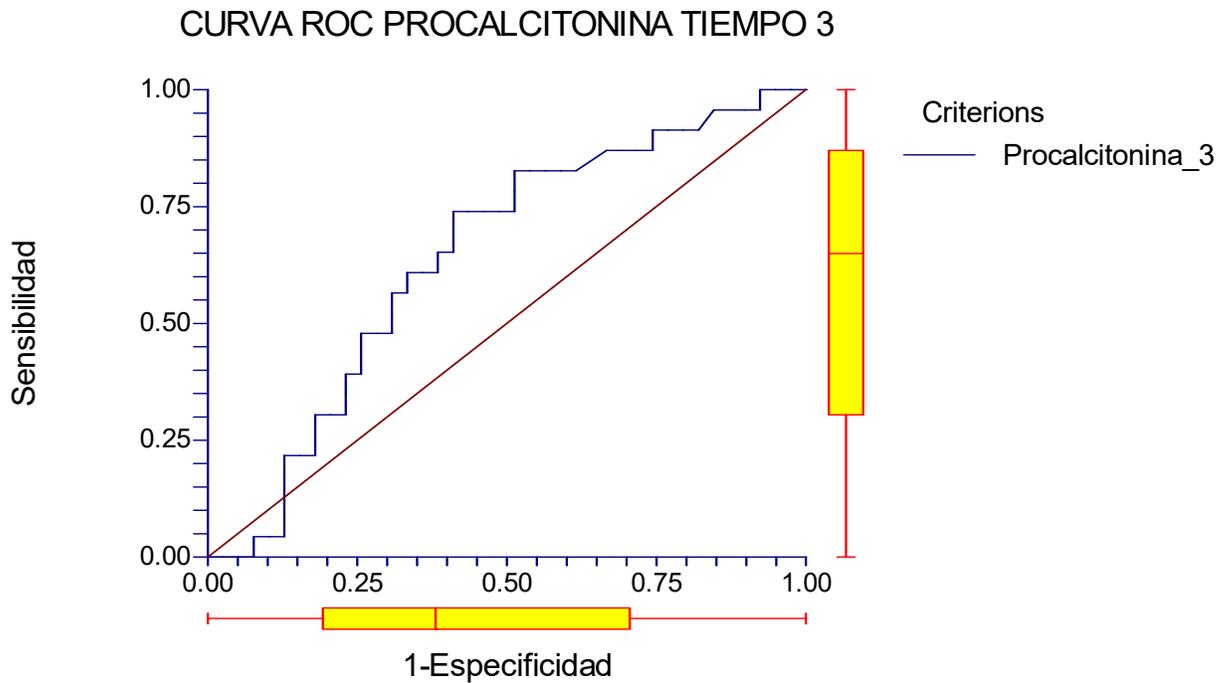


Figura 12 – Curva ROC con modelo empírico para diagnóstico de sepsis (estándar de oro criterios clínicos y cultivo positivo) con procalcitonina tiempo 3 – Área bajo la curva 0.64 (IC 95% 0.48-0.76), $p = 0.02$

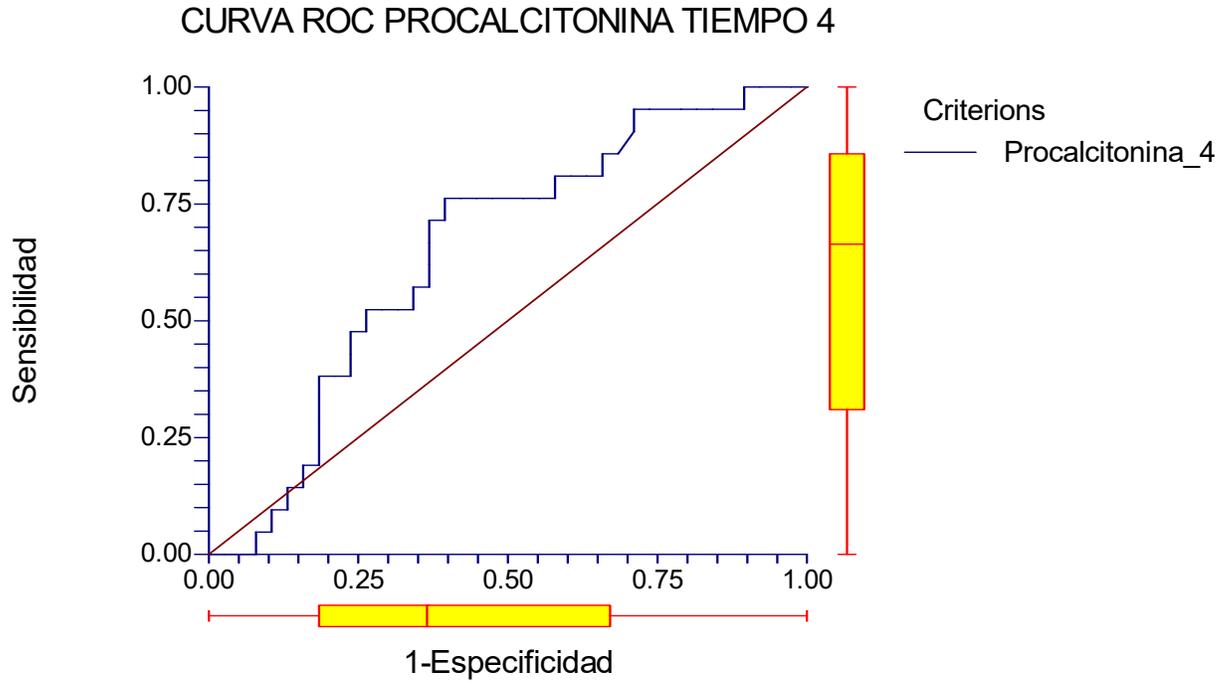


Figura 13 – Curva ROC con modelo empírico para diagnóstico de sepsis (estándar de oro criterios clínicos y cultivo positivo) con procalcitonina tiempo 4 – Área bajo la curva 0.65 (IC 95% 0.48-0.77), $p = 0.02$

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. McMaster P, Park DY, Shann F, Cochrane A, Morris K, Gray J, [et.al]; Procalcitonin versus C-reactive protein and immature-to-total neutrophil ratio as markers of infection after cardiopulmonary bypass in children; *Pediatr Crit Care Med*; 2009; 10:217- 21.
2. Pierce J, McCabe S, White N and Clancy R; Biomarkers: an important clinical assessment tool. Helping clinicians to predict, diagnose and monitor disease; *AJN*; 2012; 112: 52-58.
3. Crespo D, Rey C, López J, Crespo M, Concha A, Pérez D.; Kinetics of C-reactive protein and procalcitonin after paediatric cardiac surgery; *An Pediatr*; 2010; 73: 162-8.
4. Nahum E, Schiller O, Livni G, Bitan S, Ashkenazi S and Dagan O.; Procalcitonin level as an aid for the diagnosis of bacterial infections following pediatric cardiac surgery; *J of Crit Care*; 2012; 27:220-e11-e16.
5. Delannoy B, Guye M, Slaiman D, Lehot J, Cannesson M.; Effect of cardiopulmonary bypass on activated partial thromboplastin time waveform analysis, serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations; *Crit Care* 2009; 13: 180-90.
6. Franke A, Lante W, Fackeldej V, Becker H, Kurig E, Zöller LG, [et.al]; Proinflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know?; *Eur J Cardiothorac Sur*; 2005; 28: 569-75.
7. Schuetz P, Albrich W, and Mueller B; Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future; *BMC Medicine*; 2011; 9: 107-15.
8. Pecile P and Romanello C; Procalcitonin and pyelonephritis in children; *Curr Opin Infect Dis*; 2007; 20: 83-7.
9. Reinhart K and Meisner M; Biomarkers and the critically ill patient: Procalcitonin; *Crit Care Clin*; 2011; 27: 253-63.
10. Sakran J, Michetti C, C, Sheridan M, Richmond R, Waked T, Aldaghlis T, [et.al]; The utility of procalcitonina in critically ill trauma patients; *J Trauma Acute Care Surg*; 2012; 73: 413- 418.
11. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, [et.al]; Use of procalcitonina to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units

- (PRORATA trial): a multicentre randomized controlled trial; Lancet; 2010; 375: 463-74.
12. Kopterides P, Siempos I, Tsangaris I, Tsantes A and Armaganidis A; Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials; Crit Care Med; 2010; 38: 2229-41.
 13. Layios N, Lambermont B, Canivet JL, Morimont P, Preiser JC, Garweg C, [et.al]; Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients; Crit Care Med; 2012; 40: 2304- 09.
 14. Reynolds S, Shorr A, Musceder J, Jiang X and Heyland D; Longitudinal changes in procalcitonina in a heterogeneous group of critically ill patients; Crit Care Med; 2012; 40: 2781- 87.
 15. Lin SG, Hou TY, Huang DH, RuHe SY, Lin YD, Zhang LY, [et.al]; Role of procalcitonina in the diagnosis of sever infection in pediatric patients with fever and neutropenia- A systemic review and Meta- analysis; Pediatr Infect Dis J; 2012; 31: e182-e88.
 16. Semeraro M, Thomée C, Rolland E, Le Deley M, Rosselini D, Troalen F, [et.al]; A predictor of unfavourable outcome in neutropenic paediatric patients presenting with fever of unknown origin; Pediatr Blood Cancer; 2010; 54: 284- 90.
 17. Woelker J, Sinha M, Christopher N and Powell K; Serum procalcitonina concentration in the evaluation of febrile infants 2 to 60 days of age; Pediatr Emerg Care; 2012; 28: 410-15.
 18. Lauces C, Mintegi S, García J, Astobiza E, Garrido R, Velasco J, [et.al]; Procalcitonin invasive bacterial infection in non-toxic- appearing infants with fever without apparent source in the emergency department; Pediatr Infect DisJ; 2012; 31: 645-47.
 19. Gavela T, Cabeza B, Serrano A y Casado J; C-reactive protein and procalcitonina are predictors of the severity of acute appendicitis in children; Pediatr Emer Care; 2012; 28: 416- 19.
 20. Stocker M, Fontana M, Helou S, Wegscheider K and Berget T; Use of procalcitonina- Guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: Prospective randomized intervention trial; Neonatology; 2010; 97: 165- 174.
 21. Mantadakis E, Plessa E, Voulomanou E, Karageorgopoulos D, Chatzimichael A and Falagas M; Serum Procalcitonin for prediction of renal parenchymal involvement in children with urinary tract infections: A meta-analysis of prospective clinical studies; J Pediatr; 2009; 155: 875- 81.

22. Simon L, Saint- Louis P, Amre D, Lacroix J and Gauvin F; Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in critically ill children at onset of systemic inflammatory response syndrome; *Pediatr Crit Care Med*; 2008; 9: 407- 13.
23. Jordan I, Gargallo M, Torné E, Cambra F, Viñas A, Tolosa C, [et.al]; Procalcitonin: A useful biomarker to discriminate infection after cardiopulmonary bypass in children; *Pediatr Crit Care Med*; 2012; 13: 441-45.

Wynn JL, Wong HR; Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates; *Clin Perinatol*; 2010; 37: 439- 79.