



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**SECRETARIA DE SALUD**  
**HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO**  
**DIVISION DE PEDIATRIA**

**“CORRELACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA INFECCIÓN CON LA  
ELEVACIÓN DE NIVELES DE PROCALCITONINA EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS ADMITIDOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS  
INTENSIVOS DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO”**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

**PEDIATRIA**

PRESENTA EL

**DR. LUIS FELIPE GARCÍA VIVEROS**

ASESOR DE TESIS

**DR. MARIO ALBERTO TORRES AMAYA**

MEXICO, CIUDAD DE MEXICO

FEBRERO DEL 2017



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.

## **AUTORIZACION DE TESIS**

---

**DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS  
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA**

---

**DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE  
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA**

---

**DR. MARIO ALBERTO TORRES AMAYA  
ASESOR DE TESIS**

**REGISTRO DE TESIS**

## AGRADECIMIENTOS

*“Gutta cavat lapidem, non vi, sed saepe cadendo”*

## ÍNDICE

<b>Parte</b>	<b>Página</b>
Título	1
Firmas de autorización	2
Agradecimientos	3
Índice	4
Abreviaturas, siglas y acrónimos	5
Lista de tablas	6
Lista de figuras	7
Resumen	8
Marco Teórico	9
Delimitación del problema	15
Pregunta de investigación	15
Objetivos	16
Hipótesis	16
Material y métodos	17
Desarrollo	20
Análisis estadístico	20
Aspectos éticos	21
Resultados	22
Discusión	32
Conclusiones	34
Bibliografía	36

## ABREVIATURAS, SIGLAS, Y ACRÓNIMOS

<b><i>Siglas</i></b>	<b><i>Descripción</i></b>
<b>ANC</b>	Cuenta Absoluta de Neutrófilos
<b>FOM</b>	Falla Orgánica Múltiple
<b>hsPCR</b>	High Sensibility Protein C Reactive
<b>IN</b>	Infección Nosocomial
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PAS</b>	Presión Arterial Sistólica
<b>PAD</b>	Presión Arterial Diastólica
<b>PAM</b>	Presión Arterial Media
<b>PCT</b>	Pro calcitonina
<b>proADM</b>	Pro adrenomedulina
<b>SIRS</b>	Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
<b>UCI</b>	Unidad de Cuidados Intensivos

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Descripción</b>	<b>Página</b>
<b>Tabla 1</b>	Género de los pacientes, según la severidad de la infección (n=94)	22
<b>Tabla 2</b>	Edad y tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes, según la severidad de la infección (n=94)	23
<b>Tabla 3</b>	Valores de procalcitonina al ingreso, según severidad de la infección	31
<b>Tabla 4</b>	Valores de procalcitonina a las 48 horas, según severidad de la infección	31
<b>Tabla 5</b>	Valores de procalcitonina a las 48 horas, según severidad de la infección	25
<b>Tabla 6</b>	Niveles de leucocitos neutrófilos y linfocitos al ingreso y a las 48 horas	29
<b>Tabla 7</b>	Niveles de leucocitos neutrófilos, linfocitos y hs-CRP al ingreso y a las 48 horas	30
<b>Tabla 8</b>	Niveles de PAS y PAD al ingreso y a las 48 horas	30
<b>Tabla 9</b>	Correlación de los niveles de procalcitonina con parámetros clínicos, hematológicos y hsCRP	32

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Descripción</b>	<b>Página</b>
<b>Figura 1</b>	Tasa de mortalidad según la severidad de la infección (p=0.001, $\chi^2$ )	24
<b>Figura 2</b>	Cambios en los niveles promedio de procalcitonina en el total de los pacientes (independientemente de la severidad de la infección)	27
<b>Figura 3</b>	Cambios en los niveles promedio de procalcitonina a las 48 y >96 horas en pacientes con sepsis grave, FOM y SIRS	27
<b>Figura 4</b>	Cambios en los niveles promedio de procalcitonina a las 48 y >96 horas en pacientes con sepsis no grave, choque séptico y SIRS	28

## RESUMEN

**Introducción:** La procalcitonina (PCT) es un marcador que se eleva en pacientes con sepsis, aunque no todos los estudios han demostrado su relación con la severidad de la infección.

**Objetivo general:** Determinar la relación de la severidad de la infección con la elevación de niveles de procalcitonina en pacientes pediátricos admitidos en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Juárez de México.

**Metodología:** Se realizó un estudio observacional, transversal-analítico, retrospectivo en pacientes pediátricos con infección ingresados a la UCI Pediatría del Hospital Juárez de México. Se registraron los niveles de PCT al ingreso, a las 48 horas y a las 96 horas del ingreso. También se registró la severidad de la infección: SIRS, sepsis no grave, sepsis severa, choque séptico o falla orgánica múltiple (FOM), así como otros parámetros clínicos y bioquímicos. Se realizó un análisis descriptivo (media, DS, porcentajes) e inferencial (ANOVA,  $\chi^2$ ) de los datos, considerándose significativa una  $p < 0.05$ .

**Resultados:** De los 94 pacientes incluidos, el 61.2% eran masculinos y el 38.8% femeninos. La edad promedio fue de  $5.7 \pm 5.7$  años. El 46.9% de los pacientes tenía alguna comorbilidad, siendo las neoplasias las patologías más frecuente (30.9%). La mortalidad fue más frecuente en pacientes con choque séptico (31.4%) y FOM (60%). Al ingreso al hospital, los niveles de PCT en los pacientes con sepsis grave ( $174.97 \pm 247.3$ ) y falla orgánica múltiple ( $76.88 \pm 132.36$ ) fueron significativamente mayores que los niveles de pacientes con SIRS y sepsis no grave ( $p < 0.001$ ). A las 48 horas los pacientes con FOM y choque séptico tuvieron significativamente mayores niveles de PCT que los pacientes con SIRS, sepsis no grave y sepsis grave ( $p < 0.001$ ). Los niveles de PCT al ingreso se correlacionaron positivamente con los niveles a las 48 horas y posterior a las 96 horas y negativamente con los niveles de PAS al ingreso.

**Conclusiones:** Los niveles de PCT al ingreso y a las 48 horas se correlacionan con la severidad de la sepsis.

## MARCO TÉORICO

### Tipos de infecciones más frecuentes en UCI pediátricas

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la infección nosocomial como aquella contraída durante una estadía en el hospital que no se había manifestado ni estaban en período de incubación en el momento del internamiento del paciente; típicamente ocurren más de 48 horas después del internamiento.<sup>1</sup> Tanto las infecciones nosocomiales como las adquiridas en la comunidad, complicadas, son frecuentes en pacientes pediátricos internados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y se han asociado con un incremento de la morbilidad y mortalidad, así como a un incremento de los costos económicos hospitalarios de manera significativa.<sup>2</sup> Las infecciones pediátricas en la UCI tienen prevalencias muy variables, que van desde el 5% hasta el 27%.<sup>2</sup>

Se ha encontrado que hasta un 10% de los niños ingresados a hospitales en México adquirirán una infección nosocomial (IN) durante su hospitalización. La neumonía y la bacteremia nosocomial no sólo han sido señaladas como la primera y segunda causa de infección nosocomial en niños, sino que ambas causan una mortalidad muy elevada.<sup>3</sup>

La heterogeneidad de las IN en las diversas instituciones mexicanas de salud dificulta la posibilidad de tener un conocimiento sistematizado de las causas más importantes en las UCI pediátricas, máximo que la mayor parte de los datos epidemiológicos provienen de instituciones de tercer nivel, las cuales tienen un perfil epidemiológico distinto.<sup>4</sup>

Un estudio estadounidense<sup>5</sup> reportó como las infecciones más frecuentes en las UCI pediátricas son aquellas provenientes del tracto urinario, con un 31%, seguidas de neumonía, con 27% y de las hematológicas con 19%. El 87% de las infecciones primarias del torrente sanguíneo se originan como consecuencia de accesos venosos centrales y un 86% de las neumonías son consecuencia de ventilación mecánica. Un 95% de las infecciones del tracto urinario se asociaron a catéteres vesicales.<sup>5</sup>

De acuerdo al mismo estudio, realizado por Richards y cols., los *Staphylococcus* coagulasa-negativo son los gérmenes aislado más frecuentemente en sangre (36%), seguido de los enterococos (16%) y el *Staphylococcus aureus* (13%), mientras que el 12% de los cultivos fueron micóticos.<sup>5</sup> El 64% de los casos de neumonía fueron causados por organismos aeróbicos Gram negativos. La *Pseudomona aeruginosa* (21%) fue el germen más

frecuentemente aislado, seguido del *S. aureus* con 20%. La *Cándida albicans* fue el patógeno más comúnmente aislado en orina con aproximadamente el 50% de los cultivos.<sup>5</sup>

En Europa, la neumonía representó la causa más común de infección nosocomial en las UCI pediátricas (46.9%), seguidas de infecciones de la vía aérea (no neumonía) con un 17.8%, del tracto urinario (17.6%), hematógenas (12%), infecciones del sitio quirúrgico (6.9%), de ojos-oidos-nariz y garganta (5.1%), piel y tejidos blandos (4.8%), tubo digestivo (4.5%), de origen cardiovascular (2.9%) y la sepsis (2%). El mismo estudio reportó una mortalidad estimada del 39% para la neumonía, siendo la enfermedad con mayor mortalidad.<sup>6</sup>

Un estudio realizado en Perú<sup>7</sup> reveló una incidencia de 19% de pacientes que adquirieron una infección nosocomial en las UCI pediátricas; siendo las más frecuentes las infecciones del tracto urinario, vías respiratorias inferiores y sangre con una incidencia de 5.1, 7.9 y 18.1 por cada 1000 días de estancia en la UCI, respectivamente. En las infecciones hematológicas, *C. albicans* fue el germen más comúnmente aislado (41%) seguido de *Staphylococcus* coagulasa-negativo (17%). *Pseudomonas spp* se encontró en un 52% de las infecciones de la vía aérea inferior, y *Cándida spp* en el 17% de las infecciones urinarias.<sup>7</sup>

En un estudio realizado por Ávila-Figueroa en 21 hospitales públicos de México, se determinó la prevalencia de infecciones nosocomiales, su microbiología, la prevalencia de uso de antibióticos y la mortalidad asociada en niños hospitalizados. De 1,183 niños estudiados, se identificaron 116 pacientes con infección nosocomial, para una prevalencia de 9.8%. Los sitios de infección más frecuentes fueron: neumonía (25%), sepsis/bacteriemia (19%) y del tracto urinario (5%). Otras localizaciones fueron herida quirúrgica (4.3%) e infecciones respiratorias altas (4.3%). Los principales microorganismos identificados en hemocultivo fueron *Klebsiella pneumoniae* (31%), *Escherichia coli* (10%), *Pseudomonas spp.* (8.2%), *S. aureus* (8.2%), *Candida spp.* (6.1%) y *S. coagulasa negativo* (6.1%). La mortalidad general fue de 4.8%; sin embargo, el riesgo de morir en pacientes con infección nosocomial fue del doble respecto a los no infectados.<sup>4</sup>

## **Índices o herramientas para evaluar la severidad de la infección**

Con anterioridad se ha planteado la búsqueda de variables clínicas que puedan funcionar como indicadores de infección bacteriana y/o gravedad, en un intento de establecer criterios predictivos, con resultados dispares. Por lo que, se ha incorporado la determinación de algunos marcadores plasmáticos como la

proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT), entre otros, como elementos de utilidad para la mejoría del rendimiento diagnóstico respecto a algunas variables clínicas como la temperatura, taquicardia, hipotensión y anemia.<sup>8</sup>

Se ha postulado, de igual manera, que la neutropenia pudiera fungir como marcador de infección viral, y de esta forma constituir un criterio para evitar tratamientos antibacterianos.<sup>9,10</sup> La proadrenomedulina (proADM) podría ser útil como marcador de infección bacteriana y de gravedad,<sup>12</sup> abriendo nuevas expectativas y planteando la comparación de las respectivas capacidades diagnósticas y/o pronósticas entre las diferentes moléculas, tanto en adultos como en niños. También se ha postulado la posibilidad de que neopterina pudiera ser un marcador de infección viral y de esta forma constituir un criterio para evitar tratamientos antibacterianos.<sup>12</sup>

Incluso, los péptidos natriuréticos auricular y cerebral se han considerado marcadores de choque séptico.<sup>13</sup> Otro marcador propuesto es la proteína fijadora de lipopolisacáridos como proteína de fase aguda que media la activación de monocitos por el receptor CD14 y la producción de IL-6.<sup>14</sup>

El endocan o la molécula específica de las células endoteliales-1 es una molécula de dermatán sulfato en respuesta a citocinas proinflamatorias. El endocan se ha encontrado en niveles mayores en sujetos con choque séptico en comparación con pacientes con sepsis o sepsis grave.<sup>15</sup>

La fracción 3a del complemento es un mediador proinflamatorio, derivado de la cadena alfa de C3 posterior a su activación en la vía clásica y alternativa de la cascada del complemento. Una respuesta inflamatoria sistémica llevará a un incremento de hasta 40 veces la concentración basal de esta proteína; no obstante, su cuantificación es costosa.<sup>16</sup>

HLA-DR es una proteína de superficie antigénica expresada en los monocitos. La sepsis y las infecciones graves suprimen su expresión. El fenómeno solamente se presenta en una fracción de pacientes con sepsis. Puede también presentar dicha supresión ante cirugía mayor.<sup>17</sup>

La adrenomedulina es una molécula caracterizada por su importante efecto antihipertensivo; es expresada en una gran variedad de tejidos, además de la glándula suprarrenal (de ahí el nombre). Actúa como un mediador parácrino, autócrino y endócrino de la regulación endotelial, así como de la protección contra el daño a órgano blanco en sepsis e hipoxia. Además, participa en la regulación de la sed y también posee propiedades antibióticas ante patógenos. Sus niveles se han encontrado incrementados en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis y choque séptico.<sup>18</sup>

El receptor de activación expresado por las células mieloides-1 (TREM-1) es un miembro de la súper familia de inmunoglobulinas que se expresa en los neutrófilos y monocitos y se une a mediadores proinflamatorios como a la IL-8, TNF-alfa, IL-1beta. Se expresa altamente en la respuesta inflamatoria aguda, solamente en procesos bacterianos y fúngicos. Tiene una sensibilidad del 98% y una especificidad del 90% para el diagnóstico de neumonía infecciosa en pacientes con ventilación mecánica. Es inferior para estimar la gravedad de la infección en comparación con la procalcitonina.<sup>19</sup>

### **Procalcitonina como marcador de severidad**

La procalcitonina (PCT) es un propéptido de calcitonina. En individuos sanos, los niveles de procalcitonina son inferiores a 0.1ng/mL.<sup>20</sup> Sin embargo, en pacientes con sepsis, los niveles de PCT pueden incrementarse de 5,000 hasta 10,000 veces. En contraste con la calcitonina, la procalcitonina tiene una vida media mucho mayor (10 minutos vs 24 horas).<sup>21</sup>

El papel fisiológico de la procalcitonina y su sitio de producción no están comprendidos del todo. Las endotoxinas bacterianas son el mayor estímulo para la inducción de PCT, pero la infección por Gram positivos también puede inducir la liberación de PCT. Durante una infección fúngica grave, la inducción de PCT se describe en algunos pacientes.<sup>22</sup>

Además de la infección bacteriana, se observan incrementos de PCT en pacientes con quemaduras, postquirúrgicos, con trauma grave, etcétera. Los niveles plasmáticos observados bajo dichas condiciones no son tan elevadas. Sin embargo, como en un paciente con sepsis grave o en choque séptico, la elevación de PCT se identifica dos horas tras la endotoxemia y bacteremia.<sup>22</sup>

Los pacientes con niveles por debajo de 0.5 ng/mL de PCT son menos propensos a tener sepsis grave y choque séptico, mientras que niveles por encima de 2 ng/mL identifican a pacientes con alto riesgo y concentraciones mayores de 10 ng/mL se asocian a falla orgánica distante del sitio de infección.<sup>23</sup>

Un foco localizado de infección sin inflamación sistémica a menudo no muestra incremento de la PCT en pacientes ancianos. La infección bacteriana puede descartarse con un valor predictivo negativo mucho mayor utilizando la medición de PCT.<sup>24</sup>

Una elevación constitutiva de la PCT puede encontrarse en neonatos, sin embargo, una elevación prolongada de la misma puede servir como indicador del

inicio de sepsis neonatal.<sup>27</sup> En pacientes con choque cardiogénico, los niveles de PCT se incrementan junto a otros signos, como fiebre, recuento leucocitario, citocinas, etcétera.<sup>23,27</sup>

Debido a sus características, la PCT puede discriminar mejor entre causas infecciosas y no infecciosas de disfunción orgánica y choque que otros marcadores.<sup>28</sup> Incrementa la sensibilidad y especificidad para sepsis cuando se utiliza junto a otros criterios de sepsis. Ayuda también a discernir entre infecciones virales y bacterianas.<sup>29</sup> En niños con meningitis bacteriana se eleva significativamente en comparación con aquella de origen viral.<sup>30</sup>

### **Estudios previos sobre correlación de la severidad de la infección con la elevación de niveles de procalcitonina en pacientes pediátricos**

En el 2003, Hann y su equipo<sup>33</sup> examinaron la relación entre los niveles de PCT, la gravedad de la infección bacteriana, la gravedad de la falla orgánica múltiple secundaria a sepsis y la mortalidad en 78 pacientes pediátricos con criterios de sepsis o choque séptico, así como en 12 pacientes en estado crítico sin sepsis. Para ello, realizaron toma de muestras de sangre a las 24 y 72 horas para determinación de los niveles de PCT. Dichos niveles se encontraron elevados al día uno en pacientes con diagnóstico de sepsis (2.4 ng/mL  $p < 0.01$ ) pero no al día 3 (0.8 ng/mL  $p =$  no significativo) en comparación con los controles. El cambio en la concentración de calcitonina fue especialmente importante entre niños con sepsis bacteriana en el día 1 ( $p < 0.001$ ). Las concentraciones de PCT no se elevaron en niños con sepsis de origen fúngico o viral ni con cultivo negativo.

En el 2007, Andreola y su equipo<sup>32</sup> evaluaron el valor de la PCT y PCR comparada con el recuento total de leucocitos (WBC) y el conteo absoluto de neutrófilos (ANC) para la predicción de infecciones bacterianas graves en 408 pacientes pediátricos (7-36 días) a quienes se les realizó determinación de las variables previamente citadas. Se encontró infección bacteriana en 94 niños (32.1%). La PCT, PCR, WBC y ANC fueron significativamente mayores en este grupo que en aquellos que en los que no tuvieron infección bacteriana. Únicamente la PCT y PCR fueron catalogados como predictores significativos de infección de origen bacteriana en el modelo (OR 1.32; 95%IC: 0.66-0.75;  $P < 0.001$  y OR 1.02, 95%IC: 1.01-1.03;  $P < 0.001$ , respectivamente).

En el 2008, Simon y su equipo<sup>33</sup> compararon la eficacia de la PCT y la PCR reactiva como marcadores diagnósticos de infección bacteriana en pacientes pediátricos críticos al inicio de una respuesta inflamatoria sistémica, en un total de 64 pacientes divididos en 25 con SIRS de origen bacteriano y 39 con SIRS no bacteriano. Encontraron niveles de PCT significativamente mayores en pacientes

con infección bacteriana en comparación con los pacientes sin infección bacteriana ( $p=0.01$ ). De la misma manera, se encontró elevación de la PCT de manera proporcional a la severidad de la infección; no así con la PCR.

En el 2010, Deis y su equipo<sup>34</sup> evaluaron la eficacia de la PCT como marcador de la severidad en infecciones bacterianas en 129 pacientes menores de 90 días, encontrando concentraciones crecientes en los niveles de PCT en aquellos con sepsis y sepsis severa, así como en choque séptico (promedio de 0.3, 5.3 y 8.1ng/mL, respectivamente,  $p<0.001$ ), por lo que concluyeron que los niveles de PCT son superiores a mayor respuesta inflamatoria sistémica y severidad de la infección.

En el 2013, Rey y colaboradores<sup>35</sup> probaron la hipótesis de que la elevación de los niveles de pro-adrenomedulina, pro-endotelina-1, procalcitonina y proteína C reactiva se asociarían a una predicción del incremento en las tasas de mortalidad en 238 pacientes pediátricos en unidades de cuidados intensivos divididos en dos grupos (PRISM III y PIM2 $>p75$ ). Los niveles de PCT encontrados fueron de 7.77 ng/mL (0.34-552) en un grupo y de 0.28 ng/mL (0.02-107) en el otro ( $p<0.001$ ); por lo que concluyeron que los niveles mayores de estos reactantes (incluida PCT en concentraciones mayores de 2ng/mL) incrementan la predicción de severidad y mortalidad.

En el 2015, Bustos y Padilla<sup>36</sup> analizaron el valor de la procalcitonina, proteína C reactiva y lactato en la predicción de shock séptico y mortalidad en 81 niños con sospecha de sepsis de una UCI. Los resultados arrojaron concentraciones crecientes de PCT conforme se agravaba el cuadro séptico (sepsis 1.96 ng/mL, 7.5 ng/mL para sepsis grave y 58.9 ng/mL para shock séptico  $p<0.001$ ).

## **DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA**

La sepsis es la principal causa de muerte en pacientes críticamente enfermos; produce la muerte de hasta el 59% de los pacientes con choque séptico, a pesar de los avances significativos en el cuidado de pacientes críticamente enfermos y a la amplia gama de antibióticos disponibles.<sup>37, 38</sup>

Debido a que un tratamiento oportuno es fundamental para mejorar el pronóstico del paciente, se han buscado marcadores, algoritmos y herramientas que reflejen la severidad de la enfermedad y dirijan el tratamiento de la sepsis tanto en pacientes pediátricos como en adultos.<sup>39</sup> En este tenor, la procalcitonina, un precursor de la calcitonina, se incrementan de 5,000-10,000 veces en pacientes con sepsis.<sup>21</sup> Dicha elevación ocurre dos horas posteriores a la endotoxemia ó bacteremia y es mucho más significativa que en otras condiciones de estrés como quemaduras o cirugías.<sup>22</sup> Cifras por encima de 2 ng/mL se asocian con sepsis grave y choque séptico y superiores a 10 ng/mL se asocian con falla orgánica distante del sitio de infección,<sup>23</sup> lo que sugiere una relación importante entre las cifras de procalcitonina y la severidad de la infección.

En este tenor, algunos estudios previos han explorado la correlación entre las cifras de procalcitonina y la severidad de la infección en pacientes pediátricos, encontrando en general una relación entre la severidad de la sepsis y los niveles de procalcitonina.<sup>33-36</sup> No obstante, no existen estudios que comparen 5 subgrupos de pacientes: 1) con infección de un órgano o tejido, 2) sepsis leve, 3) sepsis severa, 4) choque séptico y 5) falla orgánica múltiple. Por lo que, el presente estudio tiene como finalidad determinar la relación de la severidad de la infección con la elevación de niveles de procalcitonina en pacientes pediátricos de la unidad de cuidados intensivos del Hospital Juárez de México.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe relación de la severidad de la infección con la elevación de niveles de procalcitonina en pacientes pediátricos admitidos en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Juárez de México?

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Determinar la relación de la severidad de la infección con la elevación de niveles de procalcitonina en pacientes pediátricos admitidos en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Juárez de México.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características sociodemográficas y (edad, género) comorbilidades de los pacientes.
2. Clasificar a los pacientes según la severidad de la infección (infección de un órgano o tejido, sepsis leve, sepsis severa, choque séptico, falla orgánica múltiple).
3. Comparar los niveles de procalcitonina en las primeras 48 horas según la severidad de la infección y el patógeno aislado.
4. Comparar las cifras de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, hsCRP y presión arterial según la severidad de la infección.
5. Evaluar la correlación de las cifras de procalcitonina con el conteo de leucocitos, linfocitos, neutrófilos, hsCRP, PAS, PAD, PAM y el tiempo de estancia hospitalaria.

## HIPÓTESIS

A mayor severidad de la infección mayores niveles sanguíneos de procalcitonina en pacientes pediátricos admitidos en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Juárez de México.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra fue calculado con la fórmula de diferencia de medias, con base en la diferencia de las cifras promedio de procalcitonina entre pacientes con sepsis en comparación con los controles, reportadas por Hann y cols.<sup>33</sup> Considerando un nivel de confianza de 95%, un poder de 80% y una desviación estándar de .

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 * 2 * \sigma^2}{d^2}$$

donde

$Z_{\alpha/2}$  = valor crítico de 0.995 (intervalo de confianza de 95%) = 1.96

$Z_{\beta}$  = valor crítico de 0.20 (poder de 80%) = 0.854

$\sigma^2$  = varianza = 2.56 ng/mL

$d^2$  = diferencia de medias = 1.6 ng/mL

**n= 16 pacientes por subgrupo (x5)= 80 pacientes totales**

Subgrupos: 1) infección de un órgano o tejido, 2) sepsis leve, 3) sepsis severa, 4) choque séptico, 5) falla orgánica múltiple.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **A) DISEÑO DE ESTUDIO**

Estudio observacional, transversal-analítico, retrospectivo.

### **B) UNIVERSO DE ESTUDIO**

Pacientes pediátricos con infección ingresados a la UCI Pediatría del Hospital Juárez de México, en el periodo Enero de 2015-Julio de 2016.

### **C) CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### *- Criterios de inclusión*

- Casos de pacientes menores de 15 años, de ambos géneros
- Que hayan ingresado a la UCI de Pediatría del Hospital Juárez de México durante el enero de 2015-julio de 2016 con sospecha de infección y/o sepsis.
- Que se les haya hecho cuantificación de procalcitonina

#### *- Criterios de exclusión*

- Casos de pacientes que fueron transferidos a otra unidad hospitalaria.
- Casos de pacientes que hubiesen utilizado antibióticos por al menos 1 día en los 15 días previos al ingreso.
- Casos de pacientes cuya muestra (sanguínea, urinaria o secreción) haya sido inadecuada.
- Casos de pacientes con información clínica ó paraclínica incompleta.

#### *- Criterios de exclusión*

- No aplica

### **D) VARIABLES**

#### *1. Dependiente*

Procalcitonina

#### *2. Independiente*

Severidad de la infección

### 3. Otras

Edad, genero, comorbilidades, tiempo de estancia hospitalaria, foco infeccioso, patógeno aislado, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, hsCRP, PAS, PAD, PAM.

#### D) OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

<i>Nombre</i>	<i>Categoría o escala</i>	<i>Definición operacional</i>	<i>Unidad de medición</i>	<i>Estadísticos</i>
Procalcitonina	Cuantitativa continua	Concentraciones séricas de procalcitonina al ingreso y a las 48 horas	ng/mL	Media, desviación estándar, ANOVA
Severidad de la infección	Cualitativa ordinal	Gravedad de la infección del paciente	Infección de un foco Sepsis leve Sepsis severa Choque séptico Falla orgánica múltiple	Frecuencia, porcentajes
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el momento del diagnóstico	Años	Media, desviación estándar, ANOVA
Genero	Cualitativa nominal	Características sexuales que distinguen a un hombre de una mujer.	Masculino Femenino	Frecuencias, porcentajes, $\chi^2$
Comorbilidades	Cualitativa nominal	Patologías o condiciones coexistentes en el paciente a su ingreso a la UCI	Cardiopatías Inmunodeficiencias Síndrome de Down Post-operado Diabetes mellitus 1 Falla renal aguda Otra	Frecuencias, porcentajes, $\chi^2$
Tiempo de estancia hospitalaria	Cuantitativa discreta	Tiempo transcurrido desde su ingreso a la UCI hasta el egreso hospitalario	Días	Media, desviación ANOVA

Foco infeccioso	Cualitativa nominal	Sitio, tejido o secreción corporal en donde se originó el cuadro séptico.	Pulmón Riñón Tejidos blandos Intraabdominal Catéter Otro	Frecuencias, porcentajes, $\chi^2$
Patógeno aislado	Cualitativa nominal	Microorganismo bacteriano que creció en el cultivo de orina, sangre o secreciones tras su incubación en las condiciones apropiadas para ello. Se obtendrá esta información del reporte del cultivo.	S. aureus S. pyogenes S. epidermidis P. aeruginosa E. coli Acinetobacter	Frecuencias, porcentajes, $\chi^2$
Leucocitos	Cuantitativa discreta	Conteo de leucocitos por mL de sangre	células/mL	Media, desviación ANOVA
Neutrófilos	Cuantitativa discreta	Conteo de neutrófilos por mL de sangre	células/mL	Media, desviación ANOVA
Linfocitos	Cuantitativa discreta	Conteo de linfocitos por mL de sangre	células/mL	Media, desviación ANOVA
hsCRP	Cuantitativa continua	Concentraciones sanguíneas de hsCRP al ingreso y a las 48 horas	mg/L	Media, desviación ANOVA
PAS	Cuantitativa discreta	Presión ejercida por la sangre sobre el vaso sanguíneo durante la sístole cardiaca.	mmHg	Media, desviación ANOVA
PAD	Cuantitativa discreta	Presión ejercida por la sangre sobre el vaso sanguíneo durante la diástole cardiaca.	mmHg	Media, desviación ANOVA

PAM	Cuantitativa discreta	Presión arterial promedio durante un ciclo cardiaco, calculada como: PAM= PAD + 1/3 (PAS-PAD).	mmHg	Media, desviación ANOVA
-----	-----------------------	---	------	-------------------------

## DESARROLLO

Se incluirán en el estudio todos los casos de pacientes menores de 15 años, de ambos géneros, que hayan ingresado a la UCI Pediátrica durante el periodo de estudio, con sospecha de infección y/o sepsis y se les haya cuantificado procalcitonina al ingreso.

Se obtendrá la siguiente información de los participantes:

1. Severidad de la infección y niveles de procalcitonina
2. Edad, género, comorbilidades, tiempo de estancia hospitalaria, foco infeccioso, patógeno aislado, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, hsCRP, PAS, PAD, PAM.

Tras la captura de la información, se compararán los niveles de procalcitonina al ingreso y a las 48 horas de ingreso, de acuerdo a la severidad de la infección: Infección de un foco, sepsis leve, sepsis severa, choque séptico y falla orgánica múltiple y de acuerdo al tipo de patógeno aislado: bacterias u hongos.

También se compararán las cifras de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, hsCRP y presión arterial, según la severidad de la infección. Por otro lado, se evaluará la correlación de las cifras de procalcitonina con el conteo de leucocitos, linfocitos, neutrófilos, hsCRP, PAS, PAD, PAM y el tiempo de estancia hospitalaria.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se llevará a cabo con el software SPSS versión 22 para Mac. Se realizará un análisis estadístico descriptivo para variables cualitativas (frecuencias, porcentajes) y cuantitativas (media, desviación estándar, rango), según corresponda.

El análisis inferencial consistirá en comparar los niveles de procalcitonina entre los pacientes con diferente severidad de la infección, utilizando el estadístico ANOVA como prueba inferencial, con un post-hoc de Bonferroni. También se utilizará la ANOVA para contrastar las medias de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, hsCRP y presión arterial entre los distintos grupos de severidad de la infección.

Se utilizará la  $x^2$  como prueba inferencial para contrastar variables cualitativas. Se utilizará el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la correlación de la procalcitonina con el conteo de leucocitos, linfocitos, neutrófilos, hsCRP, PAS, PAD, PAM y el tiempo de estancia hospitalaria.

Una  $p < 0.05$  se considerará significativa. Los resultados se presentarán en forma de tablas y gráficos, según corresponda.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Esta investigación atiende a los principios básicos para la investigación médica en seres humanos, tal como se especifica en la declaración de Helsinki, según lo señalado inicialmente en la 18ª asamblea de la Asociación Médica Mundial, celebrada en Helsinki, Finlandia (junio 1964) y enmendada por la 29ª asamblea, Tokio, Japón, octubre 1975, en la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983 y a la ratificación de la 64ª Asamblea General en Fortaleza, Brasil en octubre de 2013.

De igual manera se apega íntegramente a los lineamientos establecidos por el Reglamento de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en Materia de Investigación en Salud, acorde a lo cual se considera: **sin riesgo**. Se considera sin riesgo porque se realizará a partir de información de los expedientes.

Este proyecto será sometido al Comité local de Bioética e Investigación para su aprobación y corrección de acuerdo a las recomendaciones emitidas.

Los datos recabados serán confidenciales y de uso exclusivo para la realización de la investigación, por lo tanto, no serán transferidos a terceros.

No se requerirá de firma de carta de consentimiento bajo información por ser un estudio retrospectivo.

## RESULTADOS

### ***Características sociodemográficas y estancia hospitalaria***

Se incluyeron un total de 94 pacientes pediátricos con sepsis de diferente severidad, con una edad promedio de  $5.7 \pm 5.7$  años (rango 0.1-17 años). De estos, el 61.2% eran masculinos y el 38.8% femeninos.

Los pacientes se clasificaron de acuerdo a la severidad de la infección en SIRS, sepsis, sepsis grave, choque séptico y falla orgánica múltiple (FOM). La distribución por género, según la severidad de la infección, se presenta en la Tabla 1. Aunque hubo una tendencia a mayor frecuencia de SIRS y choque séptico en masculinos, esto no alcanzó diferencia significativa.

<i>Severidad</i>	<i>n</i>	<i>Masculinos (%)</i>	<i>Femeninos (%)</i>	<i>Valor de p</i>
SIRS	39	<i>n</i> (64.1)	35.9	0.775
Choque séptico	35	65.7	34.3	
Sepsis	13	<i>n</i> (46.2)	53.8	
FOM	5	60.0	40.0	
Sepsis grave	2	50.0	50.0	

Hubo una tendencia a una mayor estancia hospitalaria entre los paciente con falla orgánica múltiple ( $6.8 \pm 10.0$  días) y choque séptico ( $6.8 \pm 10.0$ ) que entre los pacientes con otros cuadros clínicos, sin alcanzar significancia estadística (Tabla 2).

**Tabla 2.** Edad y tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes según la severidad de la infección (n=94)

<i>Severidad</i>	<i>n</i>	<i>Edad</i> ( $x \pm DS$ ) años*	<i>Estancia hospitalaria</i> ( $x \pm DS$ ) días**
SIRS	39	4.9 $\pm$ 5.5	5.1 $\pm$ 5.0
Choque séptico	35	8.0 $\pm$ 5.9	6.8 $\pm$ 10.0
Sepsis	13	5.2 $\pm$ 5.8	5.6 $\pm$ 4.5
FOM	5	2.2 $\pm$ 5.7	8.8 $\pm$ 10.8
Sepsis grave	2	5.5 $\pm$ 6.3	3.5 $\pm$ 3.5

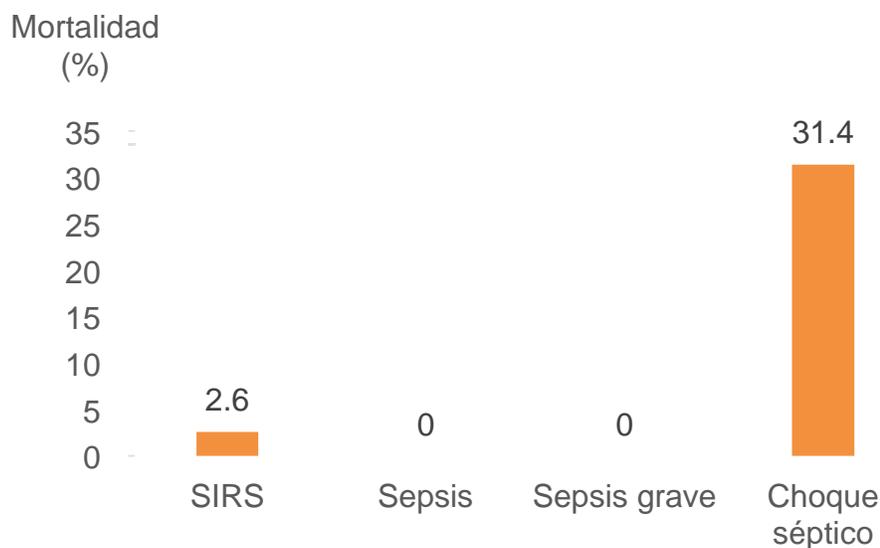
\* prueba ANOVA  $p=0.091$ ; \*\*  $p=0.748$ ; DS= desviación estándar;  $x$ = media

### **Comorbilidades de los pacientes**

El 53.1% de los pacientes no tenían comorbilidad alguna. El 20.4% padecían leucemia linfoblástica aguda, el 4.2% rabdiomiosarcoma, el 3.2% leucemia mieloblástica aguda, el 3.2% otro tumor, el 2.1% tuvieron fístula traqueoesofágica, el 2.1% hidrocefalea congénita y el 10.7 % restantes presentaron una de las siguientes patologías aisladas: hipoparatiroidismo, atresia esofágica, cardiopatía congénita, desnutrición, bloqueo AV completo, hemorragia intracraneal, poliquistosis renal y estatus epiléptico.

### **Mortalidad según la severidad de la infección**

Se produjeron un total de 15 muertes, que representan una frecuencia de 16% del total de pacientes incluidos. Al determinar la tasa de mortalidad según el tipo de infección, la mayor tasa se encontró en pacientes con FOM (60%) y con choque séptico (31.4%),  $p=0.001$ ,  $\chi^2$ . Solo el 2.6% de los pacientes con SIRS fallecieron y ninguno de los pacientes con sepsis y sepsis grave murió (Figura 1).



**Figura 1.** Tasa de mortalidad según la severidad de la infección ( $p=0.001$ ,  $\chi^2$ ).

### **Patógenos aislados**

Se aislaron patógenos en solo el 24% de los casos; es decir los cultivos fueron negativos en el 76% de los casos. Los patógenos aislados fueron *Klebsiella pneumoniae* 6.4% de los casos, *E. Coli* en 3.2%, *Acinetobacter baumannii* en 3.2%, *Pseudomonas aeruginosa* en 2.1%, *Staphylococcus aureus* en 2.1%, *Staphylococcus epidermidis* en 2.1% de los casos, y con 1.1% cada uno se encontraron *Acinetobacter Iwofii*, *Staphylococcus intermedius*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca* y *Candida parapsilosis*.

### **Niveles de procalcitonina según severidad de la infección**

Al ingreso al hospital, los niveles de procalcitonina en los pacientes con sepsis grave ( $174.97 \pm 247.3$ ) y falla orgánica múltiple ( $76.88 \pm 132.36$ ) fueron significativamente mayores que los niveles de pacientes con SIRS y sepsis no grave ( $p<0.001$ , ANOVA; Tabla 3).

**Tabla 3.** Valores de procalcitonina al ingreso según severidad de la infección

<i>Severidad</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>Valor de p*</i>
Sepsis grave	174.97	247.30	0.0001 <sup>&amp;</sup>
Falla orgánica múltiple	76.88	132.36	
Choque séptico	7.98	12.38	
Sepsis no grave	7.05	9.58	
SIRS	2.10	7.81	
Promedio al ingreso	15.26	56.00	

\* prueba ANOVA; <sup>&</sup> post-hoc de Bonferroni sepsis grave y FOM *versus* sepsis.

A las 48 horas posteriores al ingreso, los pacientes con FOM tuvieron significativamente mayores niveles de procalcitonina que los pacientes con SIRS, sepsis no grave, choque séptico y sepsis grave (Tabla 4).

**Tabla 4.** Valores de procalcitonina a las 48 horas según severidad de la infección

<i>Severidad</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>Valor de p*</i>
Falla orgánica múltiple	183.33	249.83	0.0001 <sup>&amp;</sup>
Choque séptico	19.22	33.43	
Sepsis grave	12.01	16.41	
Sepsis no grave	5.76	10.22	
SIRS	0.72	0.79	
Promedio a las 48 horas	18.11	66.93	

\* prueba ANOVA; <sup>&</sup> post-hoc de Bonferroni FOM *versus* otras categorías.

Mientras que posterior a las 96 horas posteriores al ingreso, no se encontraron diferencias significativas en los niveles de procalcitonina según la severidad de la infección (Tabla 5).

**Tabla 5.** Valores de procalcitonina posterior a 96 horas según la severidad de la infección

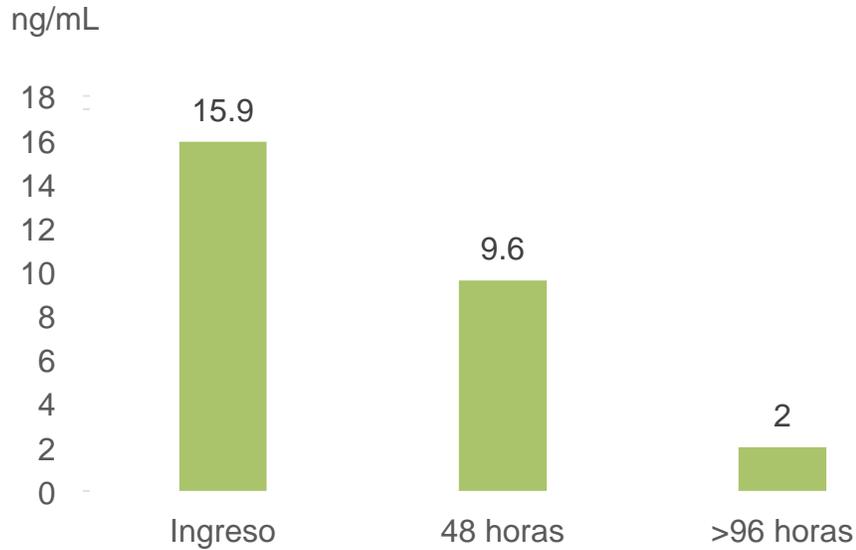
<i>Severidad</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>Valor de p*</i>
Sepsis grave	8.54	11.94	0.087
Falla orgánica múltiple	3.98		
Choque séptico	2.48	4.15	
Sepsis no grave	1.91	3.15	
SIRS	0.71	0.72	
Promedio a las 96 horas	2.04	3.80	

\* prueba ANOVA

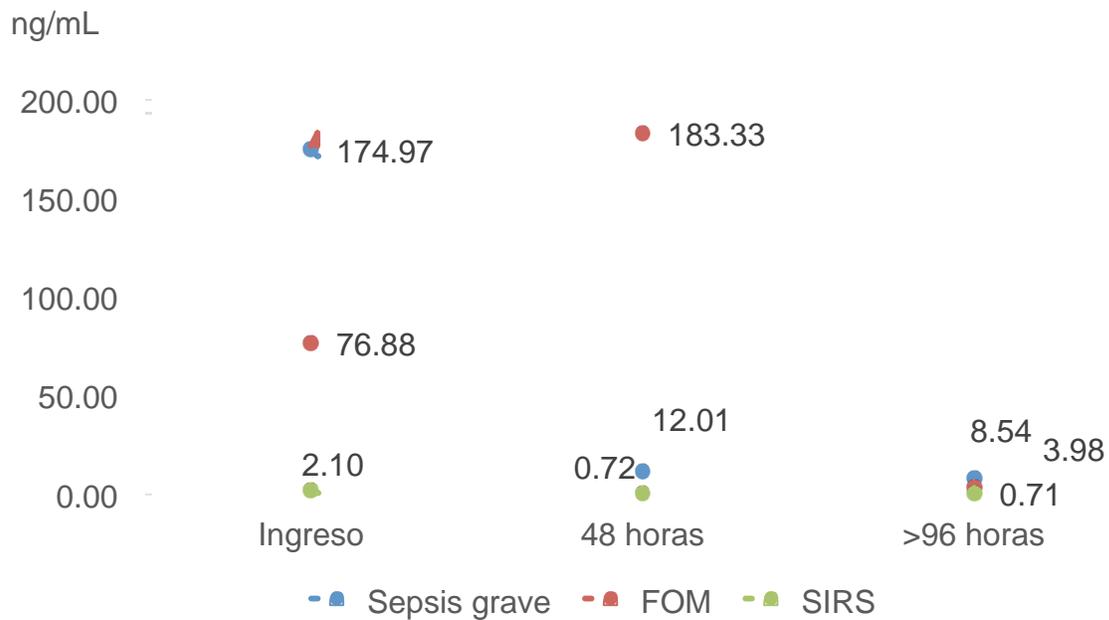
### ***Cambios en los niveles de procalcitonina con el tiempo***

En la Figura 2 se presentan los cambios en los niveles de procalcitonina a las 48 horas y posterior a las 96 horas, en el total de pacientes, independientemente de la severidad de la infección, Se demuestra que los niveles promedio de procalcitonina tienden a disminuir con el tiempo, de  $15.9 \pm 61.7$  al tiempo basal, a  $9.6 \pm 23.9$  a las 48 horas y a  $2.0 \pm 3.8$  posterior a las 96 horas ( $p=0.037$ , ANOVA de medidas repetidas).

En pacientes con FOM, los niveles de procalcitonina eran altos al ingreso, pero se elevaron más a las 48 horas, para disminuir después de las 96 horas. En cambio, los pacientes con sepsis grave tuvieron niveles superiores al ingreso que disminuyeron a las 48 y 96 horas. Mientras que los pacientes con SIRS (como control) presentaron en todos los tiempos niveles inferiores que los pacientes con FOM y sepsis grave (Figura 3).

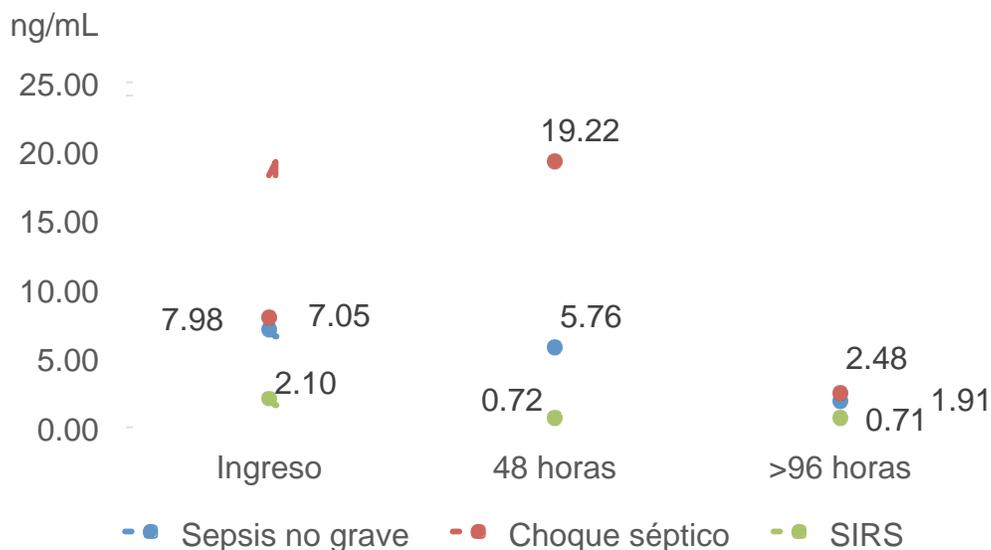


**Figura 2.** Cambios en los niveles promedio de procalcitonina en el total de los pacientes (independientemente de la severidad de la infección).



**Figura 3.** Cambios en los niveles promedio de procalcitonina a las 48 y >96 horas en pacientes con sepsis grave, FOM y SIRS.

Por otro lado, los pacientes con sepsis no grave tuvieron niveles superiores a los pacientes con SIRS al ingreso y mostraron, al igual que los pacientes con SIRS, una en los niveles de procalcitonina a las 48 horas y posterior a las 96 horas (Figura 4), mientras que los pacientes con choque séptico incrementaron los niveles de procalcitonina a las 48 horas y disminuyeron después de las 96 horas (Figura 4).



**Figura 4.** Cambios en los niveles promedio de procalcitonina a las 48 y >96 horas en pacientes con sepsis no grave, choque séptico y SIRS.

***Comparación de parámetros hematológicos, hs-CRP, PAS y PAD según severidad de la infección***

Los pacientes no presentaron diferencias significativas en los niveles de leucocitos, neutrófilos, ni linfocitos al ingreso y a las 48 horas según la severidad de la infección (Tabla 6). Tampoco presentaron diferencias en los niveles de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) de acuerdo a la severidad de la sepsis (Tabla 7), ni diferencias significativas en la PAS y PAD al ingreso ni a las 48 horas (Tabla 8).

**Tabla 6.** Niveles de leucocitos neutrófilos y linfocitos al ingreso y a las 48 horas

<i>Parámetro</i>	<i>Severidad</i>	<i>Media</i>	<i>DS</i>	<i>Valor de p</i>
Leucocitos ingreso (células/mL)	SIRS	8124.8	5879.1	0.132
	Sepsis	8078.5	5189.3	
	Choque séptico	9051.4	12388.7	
	Sepsis grave	10085.0	11504.6	
	Falla orgánica múltiple	19892.0	14534.4	
Leucocitos 48 horas (células/mL)	SIRS	7572.3	6087.9	0.360
	Sepsis	5833.8	3087.4	
	Choque séptico	7758.2	9295.8	
	Sepsis grave	14035.0	13215.8	
	Falla orgánica múltiple	13132.0	14762.0	
Neutrófilos ingreso (células/mL)	SIRS	6338.3	4603.1	0.158
	Sepsis	6241.5	4799.4	
	Choque séptico	8884.1	11993.5	
	Sepsis grave	7765.0	9779.3	
	Falla orgánica múltiple	16100.0	12158.3	
Neutrófilos 48 horas (células/mL)	SIRS	6017.9	4000.7	0.097
	Sepsis	4210.0	3144.1	
	Choque séptico	7155.5	8981.6	
	Sepsis grave	10235.0	12494.6	
	Falla orgánica múltiple	14692.5	13549.6	
Linfocitos ingreso (células/mL)	SIRS	2534.0	2034.9	0.232
	Sepsis	2020.0	1614.3	
	Choque séptico	1730.0	1885.6	
	Sepsis grave	2240.0	1838.5	
	Falla orgánica múltiple	3792.0	3406.9	
Linfocitos 48 horas (células/mL)	SIRS	2748.8	2671.0	0.487
	Sepsis	1928.5	1369.7	
	Choque séptico	1936.2	2186.2	
	Sepsis grave	3755.0	784.9	
	Falla orgánica múltiple	1722.5	1373.5	

**Tabla 7.**  
Niveles de leucocitos neutrófilos, linfocitos y hs-CRP al ingreso y a las 48 horas

<i>Parámetro</i>	<i>Severidad</i>	<i>Media</i>	<i>DS</i>	<i>Valor de p</i>
hsCRP ingreso (células/mL)	SIRS	20.9	21.4	0.732
	Sepsis	15.7	9.7	
	Choque séptico	9.6	13.6	
	Sepsis grave	ND	ND	
	Falla orgánica múltiple	ND	ND	
hsCRP 48 horas (células/mL)	Sepsis	264.5	270.9	0.302
	Choque séptico	0.4	0.0	
	SIRS	ND	ND	
	Sepsis grave	ND	ND	
	Falla orgánica múltiple	ND	ND	

\* ND= sin datos

**Tabla 8.** Niveles de PAS y PAD al ingreso y a las 48 horas

<i>Parámetro</i>	<i>Severidad</i>	<i>Media</i>	<i>DS</i>	<i>Valor de p</i>
PAS ingreso (mmHg)	Sepsis	106.6	10.9	0.470
	SIRS	101.1	11.7	
	Sepsis grave	104.0	8.5	
	Choque séptico	100.2	14.5	
	Falla orgánica múltiple	95.0	20.1	
PAS 48 horas (mmHg)	Sepsis grave	109.0	8.5	0.598
	Sepsis	106.4	12.6	
	Choque séptico	103.7	15.2	
	SIRS	100.9	11.5	
	Falla orgánica múltiple	98.0	15.9	
PAD ingreso (mmHg)	Sepsis	69.2	12.8	0.360
	SIRS	64.9	10.4	

	Choque séptico	64.0	11.8	
	Falla orgánica múltiple	61.2	18.4	
	Sepsis grave	53.0	4.2	
<i>Parámetro</i>	<i>Severidad</i>	<i>Media</i>	<i>DS</i>	<i>Valor de p</i>
PAD 48 horas (mmHg)	Sepsis	69.8	11.8	0.330
	Choque séptico	67.8	9.9	
	SIRS	64.7	11.1	
	Falla orgánica múltiple	62.8	12.0	
	Sepsis grave	56.5	7.8	

### ***Correlación de la procalcitonina con otros parámetros al ingreso y a las 48 horas***

Se encontró una correlación positiva significativa entre la procalcitonina al ingreso, a las 48 horas y posterior a las 96 horas ( $p < 0.01$ ). La procalcitonina posterior a 96 horas del ingreso se asoció positivamente con el conteo de leucocitos y neutrófilos al ingreso, a las 48 horas y después de las 96 horas (Tabla 10). Los niveles de hs-CRP a las 48 horas se correlacionaron con los niveles de procalcitonina después de 96 horas. Mientras que los niveles de procalcitonina al ingreso se correlacionaron negativamente con la PAD al ingreso y los niveles de procalcitonina a las 48 horas se correlacionaron negativamente con los niveles de PAS y PAD al ingreso (Tabla 10).

**Tabla 10.** Correlación de los niveles de procalcitonina con parámetros clínicos, hematológicos y hsCRP

<i>Parámetro</i>	<i>Procalcitonina al ingreso</i>	<i>Procalcitonina 48 horas</i>	<i>Procalcitonina posterior a 96 horas</i>
Procalcitonina al ingreso	1	,601**	,749**
Procalcitonina 48 horas	,601**	1	.306
Procalcitonina >96 horas	,749**	.306	1
Edad en meses	-.113	-.113	-.027
Leucocitos ingreso	.085	.021	,355*
Leucocitos 48 horas	.158	-.004	,460**
Leucocitos >96 horas	.104	-.191	,346*
Neutrófilos ingreso	.102	.056	,401*
Neutrófilos 48 horas	.177	.011	,471**
Neutrófilos >96 horas	.217	,406*	,456*
Linfocitos ingreso	-.033	-.107	.046
Linfocitos 48 horas	-.002	-.051	.118
Linfocitos >96 horas	-.052	-.148	-.056
hsCRP ingreso	.416	.306	.675
hsCRP 48 horas	-.438	.990	1,000**
hsCRP >96 horas	ND	ND	ND
PAS ingreso (mmHg)	-.236	-,297*	.068
PAS 48 horas (mmHg)	-.142	-.246	.073
PAS >96 horas (mmHg)	-.125	.102	-.004
PAD ingreso (mmHg)	-,293*	-,326*	.007
PAD 48 horas (mmHg)	-.159	-.205	.103
PAD >96 horas (mmHg)	-.093	.075	.078

\* p<0.05; \*\* p<0.01

## DISCUSIÓN

En el presente estudio, se encontró asociación de los niveles de PCT con la severidad de la infección. Específicamente, al ingreso, los pacientes con mayores niveles de PCT fueron aquellos con sepsis grave y falla orgánica múltiple; los pacientes con choque séptico y sepsis presentaron también niveles elevados, mientras que los pacientes con SIRS presentaron los menores niveles de PCT al ingreso.

Esto está de acuerdo con lo reportado por Hann y cols., quienes encontraron mayores niveles de PCT en pacientes con sepsis o choque séptico que en pacientes críticamente enfermos sin sepsis.<sup>31</sup> Los hallazgos del presente estudio también concuerdan con el reporte de Simon y cols., quienes encontraron mayores niveles de PCT en pacientes con SIRS de origen bacteriano que en pacientes con SIRS de origen no bacteriano.<sup>33</sup>

Deis y su equipo, también reportaron que la PCT se relaciona con la severidad de infecciones bacterianas, siendo los pacientes con sepsis no grave los que presentan menores niveles que los pacientes con sepsis severa y los pacientes con choque séptico los que tuvieron mayores concentraciones de PCT en el estudio que realizaron.<sup>34</sup> De la misma forma, Bustos y Padilla también encontraron mayores concentraciones de PCT a mayor severidad del cuadro infeccioso, siendo mayores en pacientes con sepsis grave que no grave y aún mayores en pacientes con choque séptico.<sup>36</sup>

Un aspecto relevante encontrado en el presente estudio, fue que las concentraciones de PCT en pacientes con FOM se incrementaron a más del doble a las 48 horas. De igual manera, los pacientes con choque séptico incrementaron a más del doble las concentraciones de PCT a las 48 horas, aunque en ambos grupos de pacientes se redujeron hasta valores casi normales después de las 96 horas del ingreso. Este incremento está claramente relacionado con la severidad de la infección y es de esperarse, porque típicamente los pacientes con choque séptico y FOM presentan una evolución más tórpida y una recuperación más lenta. De hecho, los pacientes con choque séptico y FOM fueron quienes tuvieron mayores días de estancia hospitalaria y estudios previos indican que hay una relación significativa de la PCT no sólo con infección e inflamación sistémica, sino también con disfunción de órganos.<sup>40-42</sup>

Los niveles de PCT se redujeron a partir de las 48 horas en pacientes con SIRS, sepsis no grave y sepsis grave, lo cual indica mejoras en la recuperación de los pacientes. Si bien los niveles de PCT típicamente se incrementan en las primeras

24 horas post-trauma o infección, se ha reportado que a partir de ese tiempo se reducen.<sup>42-44</sup> De tal manera, que el incremento que se observó a las 48 horas en pacientes con choque séptico y FOM parece estar asociado a un mal pronóstico. En este sentido, la mortalidad más alta en el presente estudio fue en pacientes con choque séptico (31.4%) y FOM (60%).

La mortalidad reportada en el presente estudio en pacientes con sepsis severa y choque séptico es inferior a la reportada en la literatura, en estudios multicéntricos como el realizado por Kaukonen y cols. en pacientes de Nueva Zelanda en 101,064 pacientes, quienes encontraron una tasa de mortalidad en pacientes con sepsis severa de 30.2% y de 40.3% en pacientes con choque séptico.<sup>45</sup> Sin embargo, es similar a la reportada por Carrillo-Esper en 135 Unidades de Terapia Intensiva de 24 estados de la República Mexicana (30.4%).<sup>46</sup>

Por otro lado, niveles elevados al ingreso de PCT se correlacionan fuerte y positivamente con los niveles de PCT a las 48 horas y posterior a las 96 horas. Es decir, tener niveles aumentados de PCT al ingreso se correlaciona con niveles elevados a las 48 horas y después de las 96 horas.

Además, los niveles de PCT a las 96 horas se correlacionaron positivamente con los leucocitos y neutrófilos al ingreso, a las 48 horas y después de las 96 horas. Es decir, tener niveles elevados de leucocitos y neutrófilos al ingreso, a las 48 horas y/o después de las 96 horas se asocia con niveles elevados de PCT después de las 96 horas, lo que podría indicar que a mayor severidad de la infección mayores niveles de PCT posterior a las 96 horas del ingreso y posiblemente una recuperación más lenta.

Finalmente, a mayores niveles de PCT al ingreso menor PAD al ingreso y a menores niveles de PAS y PAD al ingreso mayores niveles de PCT a las 48 horas. Esta correlación inversa entre los niveles de PCT y de presión arterial se podría corroborar porque los pacientes con choque séptico (que presentan hipotensión) presentaron mayores niveles de PCT que los pacientes sin choque séptico en el presente estudio.

## CONCLUSIONES

Se encontró una relación entre la severidad de la sepsis y los niveles de procalcitonina en pacientes pediátricos de la unidad de cuidados intensivos del Hospital Juárez de México.

Al ingreso, los pacientes con sepsis severa, falla orgánica múltiple tuvieron niveles más elevados de PCT que los pacientes con SIRS, sepsis no grave, y choque séptico.

Los pacientes con sepsis severa, choque séptico y falla orgánica múltiple tuvieron mayores de PCT a las 48 horas que los pacientes con SIRS y sepsis no grave.

En pacientes con choque séptico y falla orgánica múltiple, los niveles de PCT se incrementan a las 48 horas, respecto al valor de ingreso, mientras que en pacientes con SIRS, sepsis no grave y sepsis severa los niveles de PCT se reducen a las 48 horas del ingreso.

De acuerdo a los datos recabados y al análisis de los resultados, si podemos afirmar que es de utilidad medir los niveles de PCT al ingreso y dar seguimiento a los resultados subsecuentes para estimar la gravedad en los pacientes durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, sin embargo aun no contamos con datos suficientes para poder establecer una cifra de corte que nos ayuden a clasificar la gravedad de la enfermedad. Por lo que se debe de considerar que los pacientes ingresados a Cuidados Intensivos Pediatricos diagnosticados con datos de SRIS deben de determinar de manera rutinaria para poder pronosticar la gravedad de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFIA

1. R. Girard, M. Perraud, A. Pruss, A. Savey. OMS. Prevención de las infecciones nosocomiales. Guía práctica. 2001. 2001;12:4–5.
2. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG. The nationwide nosocomial infection rate. A new need for vital statistics. *Am J Epidemiol.* 1985;121(2):159–67.
3. Ibarra-Colado JE, Méndez-Hernández S, Cortés-Castillo LF. Infecciones Hospitalarias en niños en un Hospital General. *Bol Méd Hosp Infant México.* 1991;48(11):820–5.
4. Avila-Figueroa C, Cashat CM, Aranda PE. Prevalencia de infecciones nosocomiales en niños: encuesta de 21 hospitales en México. *Salud Publica Mex.* 1999;41(s1).
5. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics.* 1999;103(4):e39.
6. Vincent J-L, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin M-H, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *Jama.* 1995;274(8):639–44.
7. Becerra MR, Tantaleán JA, Suárez VJ, Alvarado MC, Candela JL, Urcia FC. Epidemiologic surveillance of nosocomial infections in a Pediatric Intensive Care Unit of a developing country. *BMC Pediatr.* 2010;10(1):66.
8. Herzum I, Renz H. Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock. *Curr Med Chem.* 2008;15(6):581–7.
9. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin.* 2006;22(3):503–19, ix – x.
10. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2004 15;39(2):206–17.
11. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Müller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care.* 2005;9(6):R816–24.
12. Prat C, Domínguez J, Andreo F, Blanco S, Pallarés A, Cuchillo F, et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. *J Infect.* 2006;52(3):169–77.

13. Brueckmann M, Huhle G, Lang S, Haase KK, Bertsch T, Weiss C, et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. *Circulation*. 2005;26;112(4):527–34.
14. Opal SM, Scannon PJ, Vincent JL, White M, Carroll SF, Palardy JE, et al. Relationship between plasma levels of lipopolysaccharide (LPS) and LPS-binding protein in patients with severe sepsis and septic shock. *J Infect Dis*. 1999;180(5):1584–9.
15. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, Cavestri B, Tsiopoulos A, Gentina T, et al. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34(2):532–7.
16. Hack CE, Nuijens JH, Felt-Bersma RJ, Schreuder WO, Eerenberg-Belmer AJ, Paardekooper J, et al. Elevated plasma levels of the anaphylatoxins C3a and C4a are associated with a fatal outcome in sepsis. *Am J Med*. 1989;86(1):20–6.
17. Haupt W, Riese J, Mehler C, Weber K, Zowe M, Hohenberger W. Monocyte function before and after surgical trauma. *Dig Surg*. 1998;15(2):102–4.
18. Ueda S, Nishio K, Minamino N, Kubo A, Akai Y, Kangawa K, et al. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(1):132–6.
19. Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda M-N, Béné M-C, Faure G, Bollaert P-E, et al. Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Crit Care Med*. 2005;33(4):792–6.
20. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet Lond Engl*. 1993;341(8844):515–8.
21. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(6):1605–8.
22. Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz C, Seidel-Mueller E, Beier W, Bergmann A. Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin Lab*. 2002;48(5-6):263–70.
23. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000;28(4):977–83.
24. de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chioléro R, Yersin B, Gallati H, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock,

- cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med*. 1997;25(4):607–13.
25. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1998;26(3):664–72.
  26. Brunkhorst FM, Clark AL, Forycki ZF, Anker SD. Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock: the potential importance of bacterial translocation. *Int J Cardiol*. 1999 15;72(1):3–10.
  27. Charalambous BM, Stephens RCM, Feavers IM, Montgomery HE. Role of bacterial endotoxin in chronic heart failure: the gut of the matter. *Shock Augusta Ga*. 2007 Jul;28(1):15–23.
  28. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med*. 2000;28(4):950–7.
  29. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bögel D, Fassbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 1999;27(9):1814–8.
  30. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet Lond Engl*. 2004 Feb 21;363(9409):600–7.
  31. Han YY, Doughty LA, Kofos D, Sasser H, Carcillo JA. Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2003;4(1):21–5.
  32. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(8):672–7.
  33. Simon L, Saint-Louis P, Amre DK, Lacroix J, 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 J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2008;9(4):407–13.
  34. Deis JN, Creech CB, Estrada CM, Abramo TJ. Procalcitonin as a marker of severe bacterial infection in children in the emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26(1):51–60; quiz 61–3.

35. Rey C, García-Hernández I, Concha A, Martínez-Cambor P, Botrán M, Medina A, et al. Pro-adrenomedullin, pro-endothelin-1, procalcitonin, C-reactive protein and mortality risk in critically ill children: a prospective study. *Crit Care*. 2013 16;17(5):1–9.
36. Bustos B. R, Padilla P. O. Valor predictivo de la procalcitonina en niños con sospecha de sepsis. *Rev Chil Pediatría*. 2015;86(5):331–6.
37. Yarmuch GJ, Mayanz S, Romero PC. Sepsis severa y cirugía. *Revista Chilena de Cirugía*. 2015; 67(1): 79-87.
38. Carrillo R. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj* 2009; 77: 301-308.
39. van Herk W, Stocker M, van Rossum AM. Recognising early onset neonatal sepsis: an essential step in appropriate antimicrobial use. *J Infect*. 2016; 72 Suppl:S77-82.
40. Meisner M: Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta* 2002, 323:17-29.
41. de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolero R, Yersin B, Gallati H, Assicot M, Bohuon C, Baumgartner JD, Glauser MP, Heumann D: Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: Comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med*. 1997, 25:607-613.
42. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J: Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care*. 1999, 3:45-55.
43. Meisner M. Procalcitonin: erfahrungen mit einer neuen messgroesse fuer bakterielle infektionen und systemische inflammation. *J Lab Med* 1999;23:263 – 72.
44. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuardi A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care*. 2004; 8(4):R234-42.
45. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014; 311(13):1308-16.
46. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj* 2009;77:301-308.

## ANEXOS

### ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Iniciales: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Género: \_\_\_\_\_ No. Exp. \_\_\_\_\_

<p><b>Comorbilidades</b></p> <p>( ) Cardiopatías                  ( ) Inmunodeficiencias                  ( ) Síndrome de Down                  ( ) Post-operado                  ( ) Diabetes mellitus 1                  ( ) Falla renal aguda                  ( ) Otra</p> <p><b>Tiempo es estancia en UCI</b>                  _____ días</p>	<p><b>Foco infeccioso</b></p> <p>( ) Pulmón                  ( ) Riñón                  ( ) Tejidos blandos                  ( ) Intraabdominal                  ( ) Catéter                  ( ) Otro</p> <p><b>Patógeno aislado</b></p> <p>( ) S. aureus                  ( ) S. pyogenes                  ( ) S. epidermidis                  ( ) P. aeruginosa                  ( ) E. coli                  ( ) Acinetobacter                  ( ) Otro</p>	<p><b>Leucocitos</b>                  _____ células/mL</p> <p><b>Neutrófilos</b>                  _____ células/mL</p> <p><b>Linfocitos</b>                  _____ células/mL</p> <p><b>hsCRP</b>                  _____ mg/L</p> <p><b>PAS</b>                  _____ mmHg</p> <p><b>PAD</b>                  _____ mmHg</p> <p><b>PAM</b>                  _____ mmHg</p>
<p><b>Procalcitonina</b></p> <p>Ingreso                  _____ ng/mL</p> <p>48 horas                  _____ ng/mL</p>	<p><b>Valores de gasometría arterial basal</b></p> <p>( ) Infección de un foco                  ( ) Sepsis leve                  ( ) Sepsis severa                  ( ) Choque séptico                  ( ) Falla orgánica múltiple</p>	<p><b>Notas</b></p>

### ANEXO 2. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Acción	Marzo- Abril 2016	Mayo- Junio 2016	Julio 2016	Agosto- Septiem 2016	Octubre 2016
1. Búsqueda de información bibliográfica	R				
2. Diseño del protocolo		R			
3. Autorización del protocolo			P		
4. Recolección de información				P	
5.- Análisis de datos y elaboración de tesis					P
6.- Presentación de tesis					P

R= Realizado

P= Pendiente