



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO



**DETERMINACION TEMPRANA DE SEPSIS MEDIANTE LA PRUEBA CLINICA
DE PROCALCITONINA EN PACIENTES PEDIATRICOS**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL
DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA
PRESENTA
DR. GENARO OLVERA LOPEZ

ASESOR: DR. MARIO TORRES AMAYA



FEBRERO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. LUIS GARCIA DELGADO

TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA

DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA

JEFE DE LA DIVISION DE PEDIATRIA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO

DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA

DR. MARIO TORRES AMAYA

ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por saber guiar mis pasos día a día para convertirme en lo que soy ahora, por mostrarme el camino hacia el éxito y sobre todo por enseñarme a caminar sobre este para cumplir mis objetivos. Por su apoyo incondicional durante este difícil camino, por sus sabios consejos que han hecho y que hacen que siga creciendo. Por darme su amor durante toda mi vida y por exigirme no desistir ante las adversidades. Agradezco a mis hermanos por estar a mi lado durante este tiempo y por mostrarme siempre su apoyo, respeto y admiración.

A mi esposa, que me ha acompañado durante un largo tiempo en este trayecto y que ahora me acompañará durante toda mi vida. Por darme su amor y su incondicional apoyo, así como hacer que este camino haya sido más fácil a su lado. A mi hijo que se ha convertido en mi principal motivación y que me ha enseñado que esta hermosa especialidad no se logra comprender totalmente hasta que uno se convierte en padre. A toda mi familia que siempre llevo en mi corazón, y que son para mí una motivación continua en el camino hacia el éxito.

A todos mis maestros, los cuales con su sabiduría y experiencia, pero sobre todo con su paciencia, me han enseñado que la pediatría se construye día a día y me han mostrado los secretos para ser mejor en la práctica pediátrica y que en un futuro serán mis armas principales para enfrentar estos problemas. A mi más grande maestro que es mi padre, el cual me muestra día con día que la experiencia vale más que toda la sabiduría en este rubro, porque me ha motivado para seguir sus pasos y sobre todo me ha motivado para superar sus logros.

A mis compañeros en las diferentes etapas de mi formación, ya que constituyen la principal motivación de competencia y superación para ser el mejor, y que al final de este camino se vuelven los más grandes amigos.

A los enfermos, que aun sabiendo que somos médicos en formación, ponen en nuestras manos todas sus esperanzas para salir adelante.

A Dios, por iluminar mi mente y mis manos para saber tomar la mejor decisión en beneficio de los enfermos, por estar siempre conmigo.

**DETERMINACION TEMPRANA DE SEPSIS MEDIANTE LA PRUEBA CLINICA
DE PROCALCITONINA EN PACIENTES PEDIATRICOS**

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Los pacientes con sepsis presentan en forma temprana múltiples manifestaciones clínicas que son difíciles de distinguir de otros padecimientos lo que retrasa la terapéutica, incrementando la morbimortalidad de estos pacientes, por lo que se hace necesario contar con una prueba diagnóstica para la determinación temprana de sepsis y con ello contribuir a dar el mejor manejo a los pacientes que presentan esta patología.

ANTECEDENTES

El síndrome séptico es un padecimiento que es difícil distinguir de otras patologías ya que los pacientes presentan diversas manifestaciones clínicas que enmascaran dicho padecimiento.

En 1993, Assicot y cols. publicaron la asociación entre infección bacteriana grave en niños y la elevación de la procalcitonina. (1)

La procalcitonina es una proteína de 116 aminoácidos, con una secuencia idéntica a la pro hormona de la calcitonina de 32 aminoácidos. En condiciones normales la calcitonina es producida y secretada por las células C en la glándula tiroidea, a través de un proceso proteolítico de la pro hormona procalcitonina. Los niveles séricos normales de procalcitonina en humanos son menores de 0.1 ng/ml. (2)

La procalcitonina es la pro hormona de la calcitonina. Ambas están presentes en plasma en altas concentraciones en el carcinoma medular de tiroides y en algunas neoplasias pulmonares. Sin embargo, la elevación de la procalcitonina sin aumento de la calcitonina solo se ha documentado recientemente(3). De Werra I. y colaboradores demostraron la presencia de procalcitonina en plasma sólo tres horas después de la inyección intravenosa de endotoxina(4).

En procesos infecciosos bacterianos es posible encontrar procalcitonina en la sangre y su producción se atribuye a un origen extratiroideo(macrófagos, monocitos, células neuroendócrinas del hígado, pulmones e intestino y otros tejidos). Recientemente se ha considerado que el tejido parenquimatoso se vuelve una fábrica de producción de procalcitonina al estímulo bacteriano en el organismo(5).

La vida media de la procalcitonina es de 20 a 24 horas con alta estabilidad sérica, por lo que es ideal para su monitorización cada 24 horas en pacientes sépticos y en aquellos con riesgo de desarrollo de infección.(5)

La indicación más importante de la medición de la procalcitonina es como marcador diagnóstico de infección bacteriana cuando está presente un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica(SRIS), ya que diferencia el SRIS de origen bacteriano del viral y además su elevación correlaciona bien con el curso de la sepsis, desde sepsis grave hasta disfunción orgánica múltiple(6). Actualmente también se ha demostrado su elevación en padecimientos localizados, aunque a no se ha podido determinar porque se encuentra elevación de la procalcitonina aun sin presentar infección sistémica (7).

La ruta de eliminación de la procalcitonina aún no se tiene clara, aunque probablemente se degrade por proteólisis y en donde la excreción renal tiene un papel menor(8).

Son múltiples las indicaciones para la determinación de procalcitonina, siendo la principales (7):

- a) Diagnóstico de infección bacteriana en SRIS
- b) Monitorización de la terapia con antibióticos y evolución de la infección bacteriana
- c) Diagnóstico diferencial de enfermedades inflamatorias y fiebre de origen desconocido

Debido a la complejidad del estudio y tratamiento de la sepsis, se han estudiado por diferentes investigadores la utilidad de la procalcitonina en la determinación temprana de sepsis como son:

Ugarte y cols. estudiaron un grupo de 186 paciente en unidad de cuidados intensivos médico quirúrgica, comparando la utilidad de la procalcitonina y de la proteína C reactiva(PCR) encontrando su mejor de punto de corte para la procalcitonina a los 0.6 ng/ml. Los niveles de procalcitonina mostraron menor

sensibilidad y especificidad que los niveles de PCR(sensibilidad 67% vs 71.8% y especificidad del 61% vs 66% para procalcitonina y PCR respectivamente). La combinación de ambos resultados mostraron mejor discriminación de infección bacteriana(especificidad 82.2%), concluyendo que la procalcitonina no es un mejor marcador de infección bacteriana que la PCR(9).

Ruokonen y cols. valoró a neopterin y procalcitonina, con el mejor corte de la procalcitonina a un nivel de 0.8 ng/ml. con sensibilidad de 68% y especificidad del 48% para la procalcitonina con un corte de 18 pg/L, con sensibilidad de 63% y especificidad de 78%, concluyendo que ambas fueron efectivas, pero no muy exactas para diferencias entre infección bacteriana y SRIS en el paciente crítico(10).

Los estudios de Selberg(11), Harbarth(12), y los de Tugrul (13), muestran una mejor sensibilidad y especificidad y especificidad de la procalcitonina para el diagnóstico de sepsis bacteriana en la unidad de cuidados intensivos.

HIPOTESIS VERDADERA

La determinación temprana de sepsis mediante el uso de la prueba de procalcitonina es útil en pacientes con sepsis.

HIPOTESIS ALTERNA

Los paciente sépticos a los que se les realiza la prueba de procalcitonina se mantiene igual, sin modificar sus parámetros.

HIPOTESIS NULA

Los pacientes con sepsis a los que se les realiza la prueba de procalcitonina como prueba diagnóstica es negativa.

TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio prospectivo longitudinal en el cual se aplicará como prueba diagnóstica, obteniendo medidas de sensibilidad y especificidad, así como valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

METODOLOGIA

Se incluyeron pacientes que ingresaron al servicio de pediatría en edades desde el primer día de vida hasta los 17 años de edad, con el diagnóstico de sepsis a los cuales se les tomaron muestras de sangre para determinación de prueba diagnóstica de procalcitonina en forma no aleatorizada.

Se realizó la determinación de procalcitonina mediante examen inmunocromatográfico (B R H A M S) para la determinación en suero o plasma. La cantidad de sangre requerida fue de 3 ml, con tiempo de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente(18 a 39 grados centígrados). El tipo de resultados fue cuantitativo. Se tomó como valor positivo un valor mayor de 0.5 ng/ml.

Se definió como sospecha de sepsis a aquellos pacientes con datos de respuesta inflamatoria, con dos o más datos de los siguientes (uno de ellos deber ser la temperatura o la cuenta leucocitaria):

1. Temperatura corporal > 38.5 o < 36 grados centígrados
2. Taquicardia o bradicardia
3. Taquipnea: > de 60 por minuto en lactantes, mayor de 50 en niños
4. Cuenta de leucocitos mayor de 12 000 o 10 % de segmentados

Se definió como sepsis como datos de respuesta inflamatoria en presencia, o como resultado de una infección sospechada o confirmada.

Se definió como infección sospechada o confirmada (por cultivo o reacción en cadena de la polimerasa) causada por cualquier patógeno o síndrome clínico asociado a alta probabilidad de infección. Evidencia de infección en el exámen clínico, imagen o pruebas de laboratorio (leucocitos en líquido normalmente estéril, perforación visceral, radiografía simple compatible con neumonía, exantema petequial o purpúrico o púrpura fulminante.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 16.0 para Microsoft. Se utilizaron pruebas para estimar la sensibilidad y especificidad, así como para la validéz de los resultados.

CRITERIOS DE INCLUSION

- a) Se incluyeron a todos los paciente que ingresaron a la división de pediatría con diagnóstico de sepsis.
- b) Pacientes que cursen con proceso infeccioso actual
- c) Pacientes que tengan la edad correspondiente entre un día de vida y 17 años de edad

CRITERIOS DE EXCLUSION

- a) Pacientes que cursen con diagnósticos diferentes al diagnóstico de sepsis
- b) Pacientes que hayan sido evaluado previamente con procalcitonina
- c) Pacientes mayores de 17 años
- d) Pacientes prematuros
- e) Pacientes con infección viral comprobada

CRITERIOS DE ELIMINACION

- a) Pacientes que cursen con cuadro de infección con germen aislado
- b) Pacientes en los que no se pueda realizar la prueba
- c) Pacientes que se les aplica la prueba y el resultado es dudosa
- d) Pacientes que presenten reacción cruzada con algún otro elemento

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 30 pacientes, de los cuales 16 fueron del sexo masculino y 14 del sexo femenino (Gráfica 1).

DISTRIBUCION DE PACIENTES DE ACUERDO AL SEXO

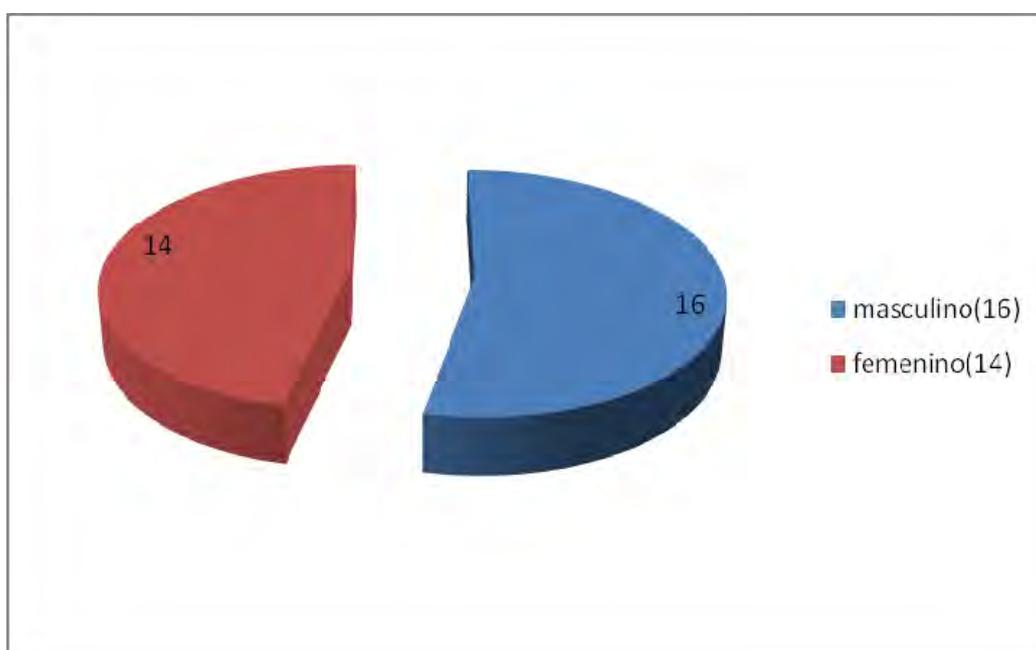
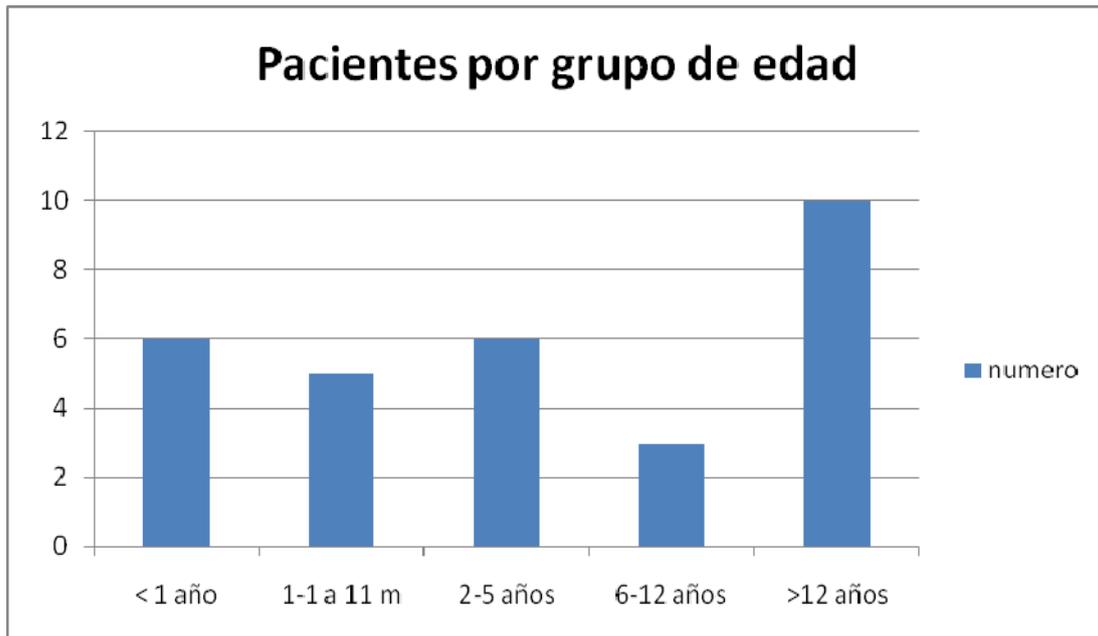


Tabla 1

La distribución por grupo de edad fue la siguientes: seis pacientes menores de 1 año, cinco pacientes de 1 a 2 años, seis pacientes de 3 a 5 años, tres pacientes de 6 a 12 años y diez pacientes mayores de 12 años. (Gráfica 2).

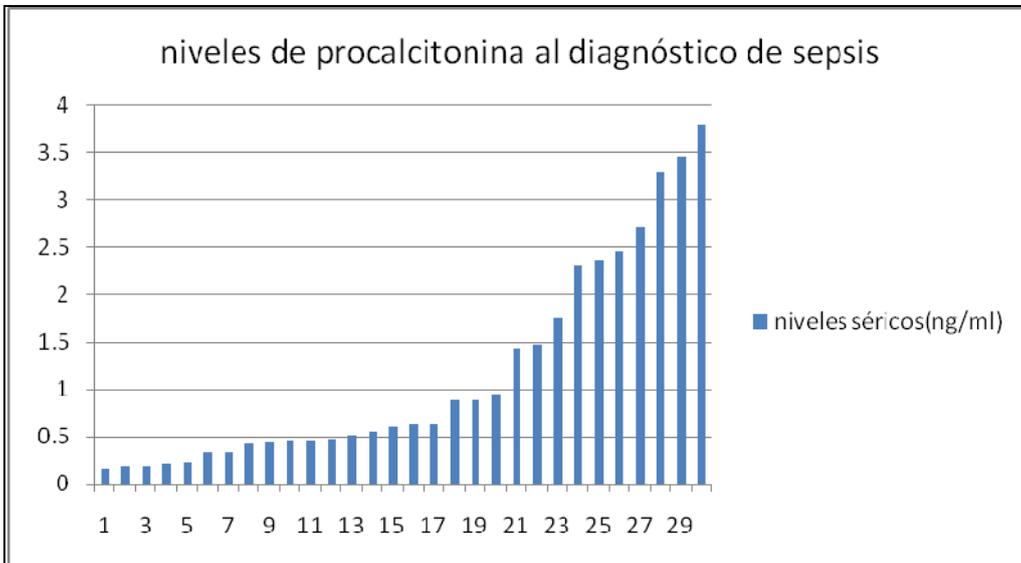


Gráfica 2

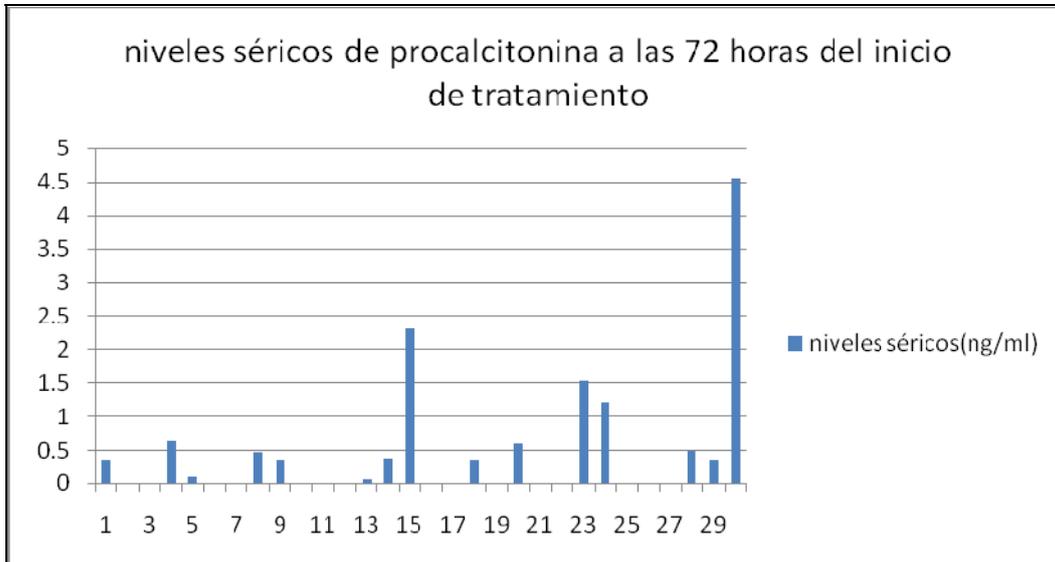
En la tabla 1 y en la gráfica 3 y 4 se muestran los niveles séricos de procalcitonina al momento del diagnóstico de sepsis y en algunos casos el nivel a las 72 horas posterior al inicio de tratamiento antibiótico, cabe mencionar que todos los pacientes con diagnóstico de sepsis y con niveles de procalcitonina mayor de .5 ng/ml se inició tratamiento antibiótico.

Tabla 1. NIVELES DE PROCALCITONINA AL MOMENTO DE SOSPECHA DE SEPSIS Y A LAS 72 HORAS

No. Paciente	PCT al diagnóstico (ng/mL)	a las 72 hrs (ng/mL)
1	0.16	0.355
2	0.179	
3	0.18	
4	0.21	0.628
5	0.22	0.1
6	0.324	
7	0.33	
8	0.42	0.47
9	0.435	0.332
10	0.456	
11	0.458	
12	0.47	
13	0.51	0.05
14	0.546	0.38
15	0.6	2.3
16	0.634	
17	0.635	
18	0.876	0.345
19	0.878	
20	0.95	0.59
21	1.43	
22	1.47	
23	1.74	1.53
24	2.3	1.2
25	2.356	
26	2.456	
27	2.7	
28	3.28	0.48
29	3.45	0.33
30	3.78	4.56

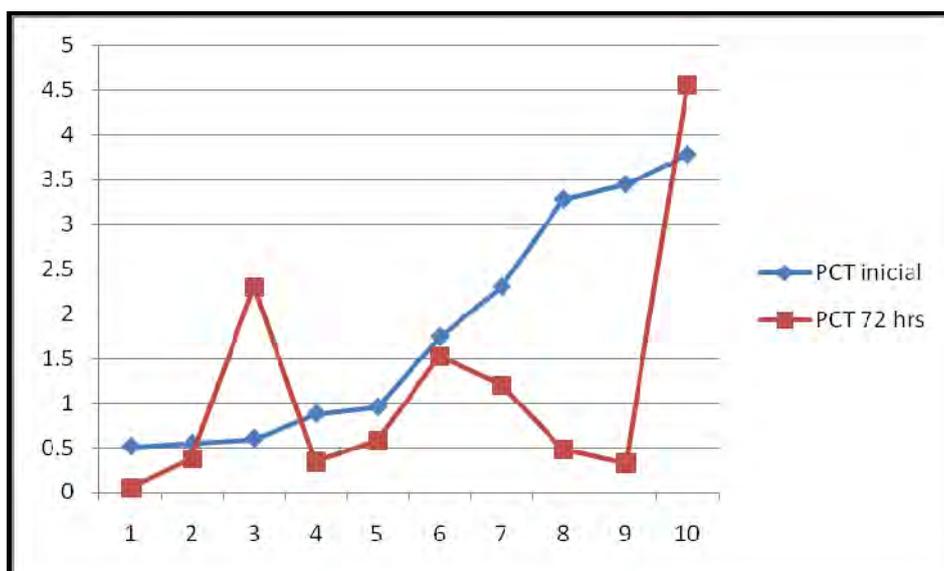


Gráfica 3



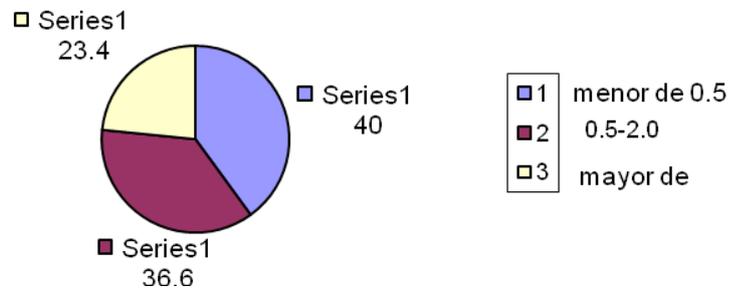
Gráfica 4

Gráfica 5. EVOLUCION A LAS 72 HORAS DE INICIO DE TRATAMIENTO ANTIBIOTICO



En la gráfica 5 se muestran los niveles de porcalcitonina sérica de acuerdo al porcentaje por el número de pacientes.

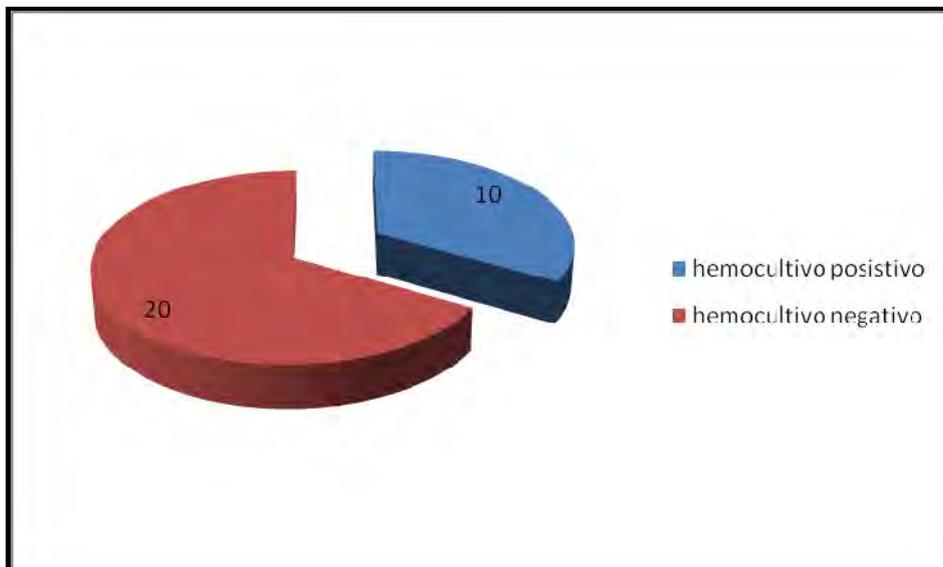
porcentaje de acuerdo a niveles séricos de procalcitonina



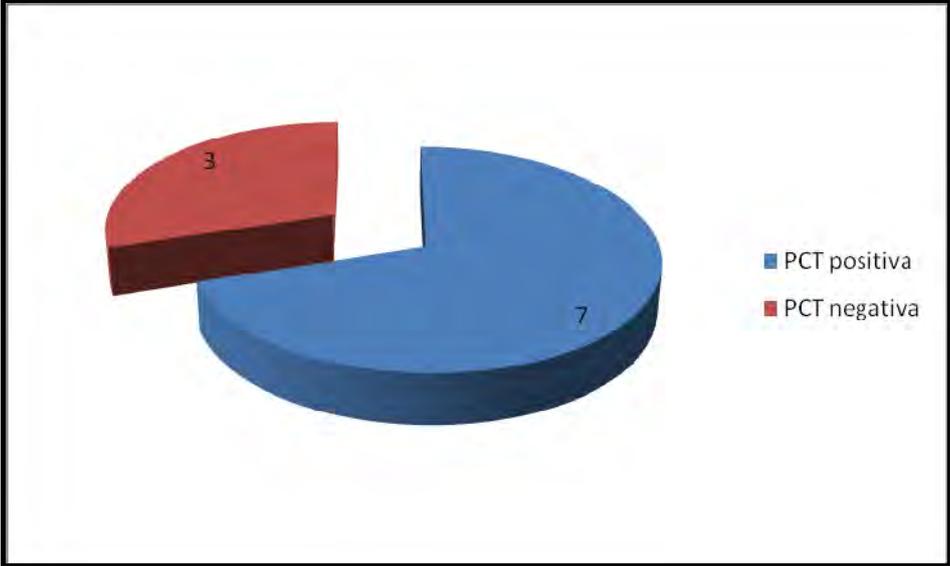
Gráfica 5

De los 30 pacientes incluidos, solo 10 tuvieron sepsis confirmada por hemocultivo positivo(33.3%). De estos 3 de ellos fueron falsos negativos y 7 verdaderos positivos. Esta distribución se muestra en los gráficos 6 y 7.

Gráfica 6. Número de hemocultivos positivos y negativos



Grafica 7. Pacientes con hemocultivos positivos y resultado de procalcitonina sérica



De los treinta pacientes incluidos en el estudio, 10 tuvieron hemocultivo positivo, de estos 7 fueron verdaderos positivos y 3 falsos negativos, por lo que se obtuvieron 11 falsos positivos y 9 verdaderos negativos.(Tabla 2)

Tabla 2.

		SEPSIS CONFIRMADA		Total
		Positivo	Negativo	
PROCALCITONINA	Positivo	7	11	18
	Negativo	3	9	12
	Total	10	20	30

Se obtuvo una sensibilidad del 70% con intervalo de confianza del 95%, una especificada del 45%(con intervalo de confianza del 95%). El valor predictivo positivo fue del 38.89%(intervalo de confianza de 95%) y un valor predictivo negativo de 75%(con intervalo de confianza del 95%). (Tabla 3)

Tabla 3. Resultados de la prueba diagnóstica.

		95 % I.C.	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de la enfermedad	33.33%	17.94%	52.86%
Pacientes correctamente diagnosticados	53.33%	34.64%	71.20%
Sensibilidad	70.00%	35.37%	91.91%
Especificidad	45.00%	23.83%	67.95%
Valor predictivo positivo	38.89%	18.26%	63.86%
Valor predictivo negativo	75.00%	42.84%	93.31%

DISCUSION

Es nuestro estudio, encontramos mayor predominio en el sexo masculino, sin embargo esto guarda relación con los diagnósticos de ingreso del paciente ya que en la literatura no se reporta predominio de sexo en los paciente con sepsis. Lo mismo ocurre en el número de pacientes en los diferentes grupos etarios, en donde encontramos mayor número de pacientes en los pacientes mayores de 12 años.

Encontramos que los niveles séricos de procalcitonina se encontraron elevados en el 66% de los pacientes con diagnóstico de sepsis, encontrando una sensibilidad del 70%(intervalo de confianza del 95%) lo cual es comparable con los diversos estudios reportados anteriormente (9). En lo que respecta a la especificidad, encontramos que esta fue muy baja (45%, con intervalo de confianza del 95%) con respecto a los que se reporta en la literatura(9).

De los pacientes con procalcitonina elevada el 30% presentó niveles séricos mayores de 2 ng/ml, lo cual es prácticamente un diagnóstico de sepsis de origen bacteriano de acuerdo al corte mostrado en reportes previos (12). El resto de estos pacientes presentó niveles mayores de 0.5 ng/ml, los cuales sugieren fuertemente sepsis de origen bacteriano pero debe complementarse el diagnóstico con las condiciones clínicas del pacientes (12).

La respuesta mostrada en los niveles de procalcitonina posterior al inicio de antibioticoterapia, mostró descenso en 8 de los 10 pacientes con seguimiento, sin embargo este no fue el objetivo del estudio por lo que deberán realizarse estudios

posteriores para determinar el valor de los niveles séricos de procalcitonina en el seguimiento en respuesta al tratamiento.

CONCLUSIONES

La sepsis sigue siendo uno de los principales diagnósticos que afectan en gran medida la morbimortalidad de los pacientes. El diagnóstico temprano de dicha entidad es difícil de establecer con criterios clínicos, lo cual puede retrasar el tratamiento oportuno de estos pacientes. Actualmente se dispone de métodos de laboratorio los cuales son herramientas diagnósticas de gran valor para el clínico y para el inicio de tratamiento oportuno.

En años recientes, se demostró que la procalcitonina es un marcador específico de infección bacteriana, sin embargo los estudios demuestran variabilidad en la sensibilidad y especificidad de esta para el diagnóstico correcto y la evidencia en población pediátrica es escasa.

De acuerdo a los resultados de nuestro estudio podemos concluir que la prueba de procalcitonina tiene una sensibilidad aceptable y por lo cual debe considerarse como una herramienta de apoyo para el diagnóstico de sepsis de origen bacteriano y así se justifica el inicio de tratamiento de manera oportuna.

En este estudio nuestra finalidad no fue establecer el impacto sobre la mortalidad de los pacientes, por lo que será necesario la realización de estudios posteriores para medir el impacto sobre estas áreas. Tampoco se realizaron análisis de correlación con otros parámetros para diagnóstico de sepsis como la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular, las cuales en conjunto con la procalcitonina, elevan la sensibilidad y especificidad de manera notable para el diagnóstico de sepsis de origen bacteriano.

Una de las limitantes de nuestro estudio es que la muestra de pacientes es pequeña, esto debido a que en nuestro hospital el diagnóstico de sepsis es poco frecuente por lo que se deberán realizar estudios con un número mayor de pacientes, así como en un período de tiempo más prolongado.

En nuestro estudio concluimos que la prueba de procalcitonina es una herramienta de apoyo con una sensibilidad aceptable para el diagnóstico de sepsis clínicamente y consideramos que la elevación de esta debe tomarse en cuenta para el inicio de antibioticoterapia

BIBLIOGRAFIA

1. M. Assicot, C. Bohuon, D. Gendrel, J. Raymond, H. Carsin, J. Guilbaud. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet* 1993; 341; 8844, 515-518.
2. Weglöhner W., Struck J., Fischer-Schulz C., Morgenthaler N.G., Otto A., Bohuon C., Bergmann A.: Isolation and characterization of serum procalcitonin from patients with sepsis. *Peptides* 2001, Dec. 22(12): 2099-103.
3. Müller B., White J.C., Nylen E.S., Snider R.H., Becker K.L. and Habener J.F.: Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrin & Metab* 2001, 86, 396-404
4. De Werra I, Jaccard C, Cooradin SB, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors and procalcitonina concentrations: comparison in patients with septic shock. *Critical Care Medicine*. 25(4):607-613, April 1997
5. Becker KL, O'Neil WL, Spider R, Nylen E, Moore CF, Jeng J. et al. Hypercalcitoninemia in inhalation burn injury: a response of the pulmonary neuroendocrine cell. *Anat Rec*, 1993;236:136-38.
6. Gendrel D., Reymond J., Coste J., Moulin F., Lorrot M., Guerin S., Ravilly S., Lefevre H., Royer C., Lacombe C., Palmer P. and Bohuon C.: Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infec Dis J* 1999, 18, 871-881
7. Kenneth L. Becker, MD, PhD; Richard Snider, PhD; Eric S. Nylen, MD, Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008 Vol. 36, No. 3.
8. Angus D, Burgner D, Wunderink R, Mira JP, Gariach H, Wiederman CJ, Vicent JL. Meeting report. The PIRO concept: *Critical Care Forum* 2003;7;348-51.
9. Ugarte H, Silva E, Marcan D, et al. Procalcitonin use as a marker of infection in the intensive care unit: *Crit Care Med* 1999;27:498-504.

10. Ruokone E, Ilkka I, Niskanen, M Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in critical ill patients. *Acta anaesthesiol Scand* 2000;45:398-404
11. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Konhi J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin 6. *Crit Care Med* 2000;28:2793-98.
12. Hartbarth S, Holeckova K et al. Diagnostic Value of procalcitonin, interleukin 6, and interleukin 8 in critical ill patients admitten with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care med* 2001;164:396-402.
13. Tugrul S, Esen F, Celebi S. et al. Reliability of procalcitonina as a severity marker in critical ill patients with inflammatory response. *Anaesth Intensive Care* 2002;30:747-54.