



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**TESIS**

CINÉTICA DE LA PROCALCITONINA COMO  
BIOMARCADOR DE RESPUESTA INFLAMATORIA  
SISTÉMICA EN PACIENTES SOMETIDOS A  
CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA: "ESTUDIO  
PILOTO"

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA DEL ENFERMO  
PEDIÁTRICO EN ESTADO CRÍTICO

PRESENTA:  
DR. JOSÉ LUIS SALINAS SELAYA

DIRECTOR DE TESIS:  
DR. HÉCTOR ANTONIO CARRILLO LÓPEZ

NOVIEMBRE 2015, MÉXICO, D. F.

2015



AM



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.

# ÍNDICE

	Pg.
1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCIÓN	3
3. MARCO TEÓRICO	4
4. ANTECEDENTES	8
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
7. JUSTIFICACIÓN	12
8. OBJETIVOS	13
9. HIPÓTESIS GENERAL	13
10. METODOLOGÍA	14
11. DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES	15
12. DESCRIPCION GENERAL DE ESTUDIO	16
13. RESULTADOS	19
14. DISCUSIÓN	32
15. CONCLUSIONES	33
16. BIBLIOGRAFÍA	34
17. ANEXOS	38

## RESUMEN

Los defectos cardiacos son las malformaciones congénitas más frecuentes, con una incidencia que se ha estimado entre 4 y 12 por 1000 recién nacidos vivos. Al no disponer de la prevalencia real de las cardiopatías congénitas en nuestro país, puede considerarse un promedio teórico, derivado de la información mundial asequible: 8 por 1,000 nacidos vivos. Las complicaciones son frecuentes, la más importante es el síndrome de bajo gasto cardiaco (25%), pero también se presentan arritmias o derrame pericárdico. Otras complicaciones son las pulmonares, donde se incluye hipertensión pulmonar, derrame pleural, quilotórax, hemotórax, parálisis diafragmática y las complicaciones infecciosas, tomando en cuenta este tipo de complicaciones debemos tener cuidado en la detección rápida de la misma, pero al tener respuesta inflamatoria sistémica secundaria a la circulación extracorpórea resulta difícil determinar el diagnóstico de infección, por lo encontrado en la literatura mundial se evidencia a la procalcitonina como marcador temprano de infección, pero la desventaja de la PCT es que los resultados pueden estar incrementados por la misma circulación extracorpórea, por lo que en el presente estudios piloto analizamos la variabilidad de la varianza en 20 pacientes con 7 tomas de PCT respectivamente, dependiendo de los resultados continuaremos con la segunda fase de estudio. Formulamos la siguiente pregunta de investigación ¿Cuál es el impacto que la respuesta inflamatoria asociada a cirugía cardiovascular con circulación extra-corpórea en niños cardiopatas tiene sobre los niveles de procalcitonina?

**OBJETIVO GENERAL** Comparar los niveles séricos de procalcitonina obtenidos en el preoperatorio de niños sometidos a cirugía cardiovascular y circulación extracorpórea, con los niveles obtenidos en el postoperatorio.

**HIPÓTESIS GENERAL** Los niveles de procalcitonina se incrementan en el postoperatorio de circulación extracorpórea, pero no rebasan 3 ng/ml a menos que existan otros procesos inflamatorios agregados.

**RESULTADOS:** Se logró demostrar que la CEC, por sí misma, sí es capaz de provocar la elevación de los niveles de PCT, con respecto de los valores prequirúrgicos, en pacientes pediátricos postoperado de cardiopatías congénitas. En la mayoría de los casos (18/20 pacientes), la elevación de la PCT a las 24 horas, no rebasó una cifra entre 4 y 12 veces el valor basal (11.7 veces en el paciente N° 1: 0.17 ng/dl vs 2.0 ng/dl). En los dos pacientes restantes, los pacientes 9 y 11 de la serie, fue llamativo que las cifras de PCT a las 24 horas fueron superiores a las basales en 131 veces (0.1 ng/dl vs 13.15 ng/dl) y 40 veces (0.21 ng/dl vs 8.4 ng/dl), respectivamente. La naturaleza de la presente investigación, como estudio piloto, no permite discriminar sobre la posible causa específica de este comportamiento tan diferente de la mayoría de los pacientes estudiados. **CONCLUSIONES** En el modelo línea general se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los valores de procalcitonina a las 24, 48 y 72 horas en los pacientes que presentan valores mayores a 3 ng/dl, En cuanto a la población con valores menores a 3 ng/dl, la procalcitonina se eleva, en asociación con la respuesta inflamatoria desencadenada por la circulación extracorpórea, desde valores menores a 2 ng/dl, hasta 10 veces el valor basal.

## INTRODUCCIÓN

Con base en el conocimiento fisiopatológico disponible, cabe esperar que los pacientes pediátricos posoperados de corazón con CEC, presenten una respuesta inflamatoria inherente al procedimiento dentro de las primeras 72 horas de la cirugía. En la UCIP de nuestro hospital, se estima que las complicaciones infecciosas ocurren en aproximadamente el 30% de estos pacientes. Puesto que las infecciones graves también producen una respuesta inflamatoria sistémica, existe dificultad para distinguir entre la respuesta inflamatoria inherente al procedimiento quirúrgico de la secundaria a infección bacteriana grave, en particular en los primeros días del posoperatorio.

Los pacientes con cardiopatía sometidos a cirugía cardíaca en el periodo posoperatorio frecuentemente desarrollan una respuesta inflamatoria sistémica. Esta respuesta puede estar dada por mecanismos fisiopatológicos mediados por citocinas, secundario a las diferentes maniobras que se utilizan durante este tipo de cirugía, como la circulación extracorpórea, el tiempo de cirugía, la hipotermia, entre otros.

En algunos casos la respuesta inflamatoria puede, además, asociarse al desarrollo de procesos infecciosos; sin embargo, en estas situaciones existen dos problemas. El primero es que, con los procedimientos microbiológicos habituales, se logra identificar un agente causal entre un 30 y 50% de los casos, por lo que se dificulta la decisión de establecer o no el tratamiento antimicrobiano en la forma más oportuna. El segundo es que los marcadores no microbiológicos de respuesta inflamatoria, pueden elevarse tanto por la CEC como por procesos infecciosos, lo que dificulta la distinción entre los efectos sistémicos de la CEC y el desarrollo de sepsis grave y choque séptico. Se han estudiado diferentes biomarcadores inflamatorios para determinar su posible utilidad como prueba diagnóstica de infección, tales como PCR, interleucinas y la procalcitonina. En otros grupos de pacientes críticamente enfermos, es la procalcitonina la que han demostrado mayor utilidad como marcador de infecciones graves y choque séptico. Sin embargo, los estudios de procalcitonina en la subpoblación de pacientes posquirúrgicos cardiovasculares pediátricos son limitados, tanto por el número, el tipo de pacientes incluidos, como por la forma haberlos conducido, por lo que hasta el momento se desconoce si podría ayudar para identificar a los pacientes que cursan con infección en el contexto posquirúrgico cardiovascular con CEC.

## MARCO TEÓRICO

Los defectos cardiacos son las malformaciones congénitas más frecuentes, con una incidencia que se ha estimado entre 4 y 12 por 1000 recién nacidos vivos, según distintos autores (1). En trabajos recientes se ha observado un aumento en la incidencia de las cardiopatías congénitas, especialmente en algunos tipos de cardiopatías, como la comunicación interauricular (CIA) o la comunicación interventricular (CIV). Sin embargo, la frecuencia en otro tipo de cardiopatías, como la trasposición de las grandes arterias (TGA) o el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico, permanece sin cambios. Se considera que el incremento se debe, en parte, a una mejora en las técnicas de diagnóstico, en particular con el ecocardiograma Doppler (2). La prevalencia de las cardiopatías también varía con la edad, habiéndose estimado entre 8 a 12 por 1,000 nacidos vivos. (3,4)

Al no disponer de la prevalencia real de las cardiopatías congénitas en nuestro país, puede considerarse un promedio teórico, derivado de la información mundial asequible: 8 por 1,000 nacidos vivos. Al relacionar esta cifra con la tasa de natalidad anual en nuestro país (2,500,000), se puede inferir que cada año nacen alrededor de 18 mil a 21 mil niños con algún tipo de malformación cardiaca (5,6)

La frecuencia del tipo de cardiopatía congénita (CC) es muy variable. Las más comunes son la CIV (20%), CIA (7%) y la persistencia del conducto arterioso (PCA) (12%). Otras menos frecuentes son la TGA (9%), tetralogía de Fallot (7%), la coartación de aorta (5%) y el canal aurículo-ventricular (4%). (7 – 12)

Las CC se producen como resultado de alteraciones en el desarrollo embrionario del corazón, sobre todo entre la 3ª y 10ª semanas de gestación. La etiología se desconoce en la mayoría de las ocasiones. Alrededor de un 10% de los casos se asocian a anomalías cromosómicas visibles como la delección 22q11. Alrededor del 2-3% pueden ser causadas por factores ambientales, ya sea por enfermedades maternas o causadas por teratógenos (13).

En general, el tratamiento de las CC es quirúrgico, el cual incluye procedimientos paliativos o la corrección total de la anomalía. La decisión de uno u otro procedimiento depende del tipo de cardiopatía o de sus posibles complicaciones. En algunas series el porcentaje de cirugías correctivas supera con mucho (87,8%) a los procedimientos paliativos (9,8%) (14). Las cirugías para el tratamiento de las CC se pueden dividir en dos, las que utilizan y las que no utilizan circulación extracorpórea; esta técnica sirve para derivar la sangre fuera del corazón, a fin que el cirujano tenga un mejor campo de acción durante la cirugía. A continuación se describe el tipo de cardiopatía de acuerdo con la necesidad de utilizar circulación extracorpórea (CEC) durante la cirugía:

*Cirugía correctiva que no requiere circulación extracorpórea*

- Persistencia de conducto arterioso.
- Coartación aórtica con o sin disfunción de ventrículo izquierdo.
- Anillos vasculares sintomáticos.
- Corto-circuitos de izquierda a derecha que requieren bandaje de la arteria pulmonar.

### *Cirugía correctiva que requiere circulación extracorpórea*

- Comunicaciones intracardiacas simples: CIV, CIA, y sus variantes sin compromiso de válvulas aurículo-ventriculares, con o sin coartación aórtica
- Tetralogía de Fallot
- CIV con estenosis subvalvular pulmonar o estenosis subvalvular aórtica.
- Drenaje venoso pulmonar anómalo total, sin hipoplasia de venas pulmonares.
- TGA con o sin CIV.
- Doble salida de ventrículo derecho sin estenosis pulmonar.
- Estenosis subaórtica o subpulmonar circunscritas.
- Canal atrioventricular con ventrículos bien balanceados.
- Reemplazos valvulares en pacientes mayores de 2 años.
- Estenosis supravalvular aórtica.
- Ventana aortopulmonar.
- Origen anómalo de coronaria desde arteria pulmonar.

### **Pronóstico de los pacientes con cardiopatía congénita después de cirugía**

En el estado de New York en los Estados Unidos de Norteamérica (EUA) para el período 1991-1995, la mortalidad de los pacientes con CC sometidos a cirugía se reportó del 6.7%, mientras que para el Reino Unido (1997-1999) la mortalidad, promedio en doce centros fue del 4.4%. Para Suecia, en el período 1995-1997, fue de 1,9%. Por su parte, la Sociedad de Cirujanos de Tórax de EUA refiere que para el período 1998-2001 en 16 centros se registró una mortalidad intra-hospitalaria que varió entre 3.7 y 5.6% (14).

Se desconoce la prevalencia real de las cardiopatías congénitas en nuestro país; la información de la que se dispone acerca de la importancia y repercusión de las malformaciones congénitas cardiacas se basa en las tasas de mortalidad que en 1990, las ubicaban en sexto lugar, como causa de muerte en los menores de un año, pasando a ocupar el cuarto en 2002; se constituye como la segunda causa de mortalidad a partir de 2005 (5,6).

Además de la mortalidad, en este tipo de pacientes pueden ocurrir complicaciones en el periodo posoperatorio. Las complicaciones se pueden dividir en diferentes grupos, de acuerdo con el órgano o sistema afectado. De esta forma, de las complicaciones cardiacas, la más importante es el síndrome de bajo gasto cardiaco (25%) ya que causa la mayor morbilidad, pero también se presentan arritmias o derrame pericárdico. Otras complicaciones son las pulmonares, donde se incluye hipertensión pulmonar, derrame pleural, quilotórax, hemotórax y parálisis diafragmática. También ocurren complicaciones hematológicas, como hemorragias locales o sistémicas, así como anemia hemolítica (15).

Otro grupo importante de complicaciones son las infecciosas, las cuales representan del 12 al 30% del total. La más frecuente es la bacteriemia (65.8%), seguida de neumonía (16.4%), infección del tracto urinario (9.6%) y de la herida quirúrgica (7.5%) (16,17). Pollock y cols. Informaron, en un estudio multicéntrico, que la prevalencia de infecciones en 35 unidades de cuidados intensivos (UCI) de los EUA fue del 18% (18). La mayoría fueron bacteriemias, seguidas por infecciones respiratorias bajas y de infecciones

urinarias. Se ha reportado que los principales organismos son *Estafilococo coagulasa-negativo*, *Klebsiella pneumoniae* y *Candida sp* (19,20).

### **Respuesta inflamatoria de los pacientes sometidos a circulación extracorpórea**

Los pacientes con CC sometidos a CEC, representan un reto cuando ocurren complicaciones infecciosas en el periodo posoperatorio, ya que su presencia incrementa la estancia hospitalaria, los días en terapia intensiva, la necesidad de apoyo hemodinámico y ventilatorio; además que es un factor muy importante asociado a la mortalidad (20). Parte del reto que representan las complicaciones infecciosas, es la dificultad para hacer diagnóstico de manera temprana, ya que se ha demostrado que los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, en especial los sometidos a CEC, pueden presentar una respuesta inflamatoria semejante a lo que ocurre en los procesos infecciosos, pero sin que en realidad se documente algún tipo de infección (21,22). Esta respuesta inflamatoria puede ser consecuencia de traslocación de endotoxinas, isquemia-reperfusión, trauma quirúrgico, o bien por el contacto de la sangre con las superficies no endoteliales durante la cirugía cardíaca. Si se mantiene o incrementa la respuesta inflamatoria, puede dar lugar a una disfunción orgánica grave, con aumento de la morbilidad y mortalidad, que puede llegar a ser hasta del 40%. (23 – 25).

Cabe señalar que, independientemente de la asociación con infección o no, los pacientes sometidos a corrección quirúrgica de cardiopatías congénitas con CEC desarrollan una gran respuesta al estrés quirúrgico, la cual tiene dos componentes importantes. El primero es secundario a respuesta inflamatoria sistémica y, el segundo, a liberación de hormonas como epinefrina, norepinefrina, cortisol, y adrenocorticotrópica. Si la respuesta es exagerada, puede llevar al incremento en la permeabilidad capilar, disfunción cardiovascular (SBGC), disfunción multiorgánica y muerte (26 – 28).

Dentro de la fisiopatología de la respuesta inflamatoria generalizada, denominada *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* (SRIS) se incluye la activación proinflamatoria del sistema inmune, orquestada por la liberación de citocinas proinflamatorias (mediado por Th1), las que actúan de forma autocrina y paracrina para amplificar y hacer sistémica la respuesta. Las más importantes incluyen el factor de necrosis tumoral alfa [FNT- $\alpha$ ], diversas interleucinas –principalmente la IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8– interferón gama [IFN- $\gamma$ ] y el factor activador de plaquetas (PAF), etc., que provocan que diversas células del sistema inmune, tanto de la respuesta innata como de la adquirida, liberen mediadores secundarios, como derivados del ácido araquidónico (prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos), óxido nítrico, radicales libres derivados de oxígeno, entre otras (28 – 30).

Por otra parte, cuando la SRIS se presenta como respuesta a la invasión de microorganismos, se le denomina *sepsis*, es decir, el punto de distintivo entre SRIS y sepsis es la presencia de infección como el subyacente motivo de SRIS. Del total de pacientes que se atienden en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), el 82% presenta SRIS en algún momento de su evolución, de las que un 23% corresponde a sepsis. En caso que no se limite, la sepsis puede evolucionar a choque séptico y disfunción múltiple de sistemas orgánicos. El SRIS se reconoce únicamente con datos

clínicos y de laboratorio, todos inespecíficos, indistinguibles de la causa que dio origen al problema (31-34).

### **Diagnóstico de infección en pacientes con CC en periodo posoperatorio**

Ante la sospecha de infección, al paciente en estado crítico sin un foco infeccioso aparente se debe realizar la toma de cultivos, de acuerdo con las características particulares del caso. Así, se pueden tomar hemocultivos (central y periféricos), urocultivo, cultivo de secreciones endotraqueales o de la herida quirúrgica. Según se sospeche el sitio de infección, el estudio del origen se amplía con la realización de estudios de gabinete, como radiografías (por ejemplo, la radiografía de tórax es útil para la búsqueda de neumonía), ultrasonido (por la posibilidad de la presencia de abscesos), o bien, tomografía axial computarizada (TAC) para el caso de mediastinitis. También pueden ser útiles algunos marcadores de infección; se han descrito en la literatura mundial, proteína C reactiva (PCR), conteo leucocitario, procalcitonina (PCT), neopterin, sTREM-1, y medición de niveles de diversas citocinas, incluyendo IL1, IL6, FNT  $\alpha$ , o la IL18 (35- 37).

Dentro de los marcadores de infección, tanto en niños como en adultos, los más estudiados en pacientes críticos son la PCT y la PCR. Simon y cols., en un meta-análisis para evaluar la exactitud de la determinación de PCT y PCR para el diagnóstico de infección bacteriana, incluyeron 12 estudios publicados realizados con pacientes hospitalizados; estos autores encontraron que el nivel de PCT tiene mayor utilidad como prueba diagnóstica para la diferenciar causas bacterianas de inflamación porque la sensibilidad es superior que la PCR (88%; IC95%: 80% - 93% vs. 75% IC 95%: 62% - 84%, respectivamente), al igual que la especificidad (81%; IC 95%: 67% -90% vs. PCR 67%: IC 95%: 56% - 77%, respectivamente). (38).

Este mismo grupo publicó en el 2008 un estudio de cohorte prospectivo, donde incluyó 64 pacientes; 25 tenían SRIS con bacteriemia y 39 SRIS sin bacteriemia y evaluó PCT, PCR y el juicio clínico para el diagnóstico de infección. Se encontró que para identificar pacientes con infección, entre más alto el valor de corte de la PCT, mejoraba significativamente la especificidad (E) y el valor predictivo negativo (VPN): 0,5 ng/dl (S: 82%, E: 36%, VPP 44%, VPN 74%) para 2,5 ng/dl (S: 68%, E: 74%, VPP 63%, VPN, 78%) y para 5.0 ng/dl (S: 50%, E: 82%, VPP 65%, VPN 73% ); mientras que para PCR los cambios no fueron substanciales, aunque tenían mejor S, pero el VPP era bajo: 20 mg/L (S: 95%, E: 24%, VPP: 44%, VPN 90%), para 40 mg/L (S:95%, E:42%, VPP: 51%, VPN: 94%) y para 60 mg/L (S:59%, E:55%, VPP: 46%, VPN: 68%). Además, se observó que con el juicio clínico, en conjunto con los niveles de PCT, se obtuvo la mejor probabilidad de descartar infección (92%), por lo que se concluyó que la PCT es útil para el diagnóstico de SRIS por bacteriemia (39).

Marín-Reyna y cols., evaluaron a la PCT como marcador de infección bacteriana grave (IBG) en pacientes no hospitalizados febriles; mediante un meta-análisis de seis estudios de cohortes prospectivas, con un total de 1139 pacientes, se encontró que la prevalencia de IBG varió de 12.8 al 29% y que la sensibilidad fue del 77.1% (IC95%: 70.7% – 82.6%), la especificidad del 80,4% (IC95: 77.7% – 83%), la razón de probabilidad positiva (RPP) fue 3.610 (IC95%: 2.481 – 5.253) y la razón de probabilidad negativa (RPN) fue 0.218

(IC95%: 0.106 – 0.446), por lo cual se concluyó que la PCT es útil para el diagnóstico de IBG en el paciente febril (40).

El estándar de oro para el diagnóstico de infección bacteriana sigue siendo el cultivo, lo que supone un retraso de uno a varios días para disponer de resultados definitivos. Por lo tanto, con frecuencia hay una brecha inevitable entre la aparición o la sospecha de sepsis y el momento para un diagnóstico definitivo basado en el cultivo. Por lo tanto, el conocimiento del desempeño de los marcadores para el diagnóstico precoz de infecciones bacterianas, como la PCT, reviste gran importancia, ya que puede ayudar para decidir el inicio de antibióticos en un momento más temprano de la evolución de los pacientes con sepsis, en particular para los que están en las UCIP. Existe alguna evidencia de que la PCT puede tener utilidad para distinguir entre estados inflamatorios no infecciosos y la respuesta inflamatoria de la sepsis. En población pediátrica, Michalik y cols. demostraron que los niveles de PCT fueron diferentes en catorce pacientes con sepsis y cultivo positivo, sin patología quirúrgica, en comparación con controles históricos de pacientes sometidos a CEC en comparación con pacientes no quirúrgicos con sepsis. Sin embargo, se carece de más información y existen escasos estudios en población pediátrica, que comparen pacientes sometidos a CEC con y sin infección. (41-42)

## **ANTECEDENTES**

### **Procalcitonina**

La PCT es un polipéptido compuesto de 116 aminoácidos es el precursor de la calcitonina. Su papel en condiciones inflamatorias, como la sepsis, fue descrita por primera vez por Assicot y cols., quienes observaron un aumento en los niveles séricos del PCT tres o cuatro horas después de una sola inyección de la endotoxina, llegando a un máximo 24 horas después. El origen de la PCT en la respuesta inflamatoria aún no está completamente entendido, pero se cree que PCT se produce en el hígado, vasos periféricos y en las células mononucleares, con influencia en su producción de citocinas, y endotoxinas (43). En estudios en animales, la función de la PCT *in vitro* tiene tres papeles probables, no demostrados *in vivo*:

- Metabolismo del calcio: Disminuye los niveles de calcio.
- Síntesis *de novo* de interleucinas y regulación del óxido nítrico (ON).
- Efecto analgésico.

Durante la última década, la PCT cada vez se reconoce más como un marcador de infección en las UCIP. Varios estudios han puesto de relieve su valor en una variedad de condiciones clínicas para la identificación de procesos infecciosos de forma temprana, orientando la respuesta al tratamiento y como marcador pronóstico (35).

### **Estudios de procalcitonina en pacientes posoperados de cirugía cardiovascular**

En vista que los pacientes pediátricos con cardiopatía sometidos a cirugía cardiovascular pueden presentar respuesta inflamatoria parecida a procesos infecciosos, en las últimas décadas se han tratado de identificar marcadores de infección en este contexto. Se han estudiado diferentes marcadores, como la proteína C reactiva (PCR), interleucinas y la misma PCT.

En cuanto a población adulta postoperada de corazón con CEC, Aouifi y cols., en un primer estudio de 1999, reportaron a 46 pacientes que se dividieron en dos grupos: pacientes con y sin complicaciones, es decir, con un curso sin eventos durante el postoperatorio. En estos últimos, los niveles de PCT no superaron 1.8 ng/mL, mientras que los pacientes que presentaron complicaciones como disfunción hemodinámica, sepsis o endocarditis, los niveles tuvieron una variación entre 6.2 y 230 ng/mL (36). Este mismo grupo, en el 2000, publicó un estudio con 143 adultos sometidos a CEC; 20 pacientes sin complicaciones durante el posoperatorio tuvieron niveles de PCT entre 1.08 y 1.36 ng/mL en el primer día, los cuales disminuyeron al tercer día; en otros 97 pacientes que tuvieron complicaciones, 54 pacientes con alguna infección (neumonía, bacteriemia, mediastinitis) o choque séptico y 43 pacientes sin infección, se determinó que para el diagnóstico de infección un valor de corte de 1 ng/mL tuvo un VPP de 95% con especificidad del 86%. Asimismo, hubo diferencias de los niveles de PCT entre los pacientes que desarrollaron choque séptico con respecto a los de choque cardiogénico, con un punto de corte de 10 ng/mL que apoyó el origen infeccioso de la disfunción hemodinámica (37).

Para el caso de niños sometidos a cirugía cardiovascular, en una revisión sistemática del año 2006, se describen seis estudios donde se analiza el comportamiento de la PCT (35) Holves y cols. (41) describen cómo la PCT, la PCR y las interleucinas 6 y 10, se elevan en las primeras 24 a 48 horas del periodo posoperatorio en 20 pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, pero sin mencionar alguna relación con algún proceso infeccioso. Michalik y cols. (42) midieron los niveles séricos de PCT en los tres primeros días del posoperatorio en 53 niños con cirugía y CEC, pero que no tenían infección; se determinó que el promedio de los niveles de PCT se elevó entre el primero al segundo día (1.8 ng/dL vs. 2.3 ng/dL), pero al tercero nuevamente disminuyeron (1.3 ng/dL). Es de hacer notar que en este estudio hubo ocho pacientes donde los valores fueron muy altos, llegando hasta 118 ng/dL dentro de las primeras 24 horas. Por su parte, Celebi y cols. (44) publicaron en el 2006 el análisis de 33 pacientes con cirugía cardiovascular y CEC, con respuesta inflamatoria sistémica, en quienes se midieron PCT y PCR durante los primeros cuatro días del posoperatorio, cada 24 horas. Los pacientes que desarrollaron disfunción orgánica múltiple (asociada o no a un proceso infeccioso) tuvieron niveles más elevados de PCT, pero no hubo cambio con PCR. Con un nivel de corte de 0.7 ng/mL para PCT, se obtuvieron 85% de sensibilidad y 58% de especificidad para identificar casos que desarrollarían falla orgánica; con un nivel de 7.7 ng/mL, tanto la sensibilidad como la especificidad fueron del 100%.

En el año 2007, Skrak y cols. describieron cómo la PCT se modificó en los dos primeros días del posoperatorio en 152 niños con cirugía cardiovascular y CEC, los cuales no tenían infección. Se observó que el promedio al primer día de PCT fue de 0.79 ng/mL (mínimo 0.13, máximo 3.5 ng/mL) y de 0.52 ng/mL (0.07 – 2.7 ng/mL) para el segundo día. En este estudio, los niveles de PCR también se elevaron en las primeras 24 horas (45).

Un estudio publicado sobre PCT en pacientes pediátricos con cirugía cardiovascular, McMaster y cols. en el 2009, reportaron el resultado de 283 pacientes, 65 infectados y 218 no infectados. Se tomaron muestras al día 1, 2, 3, y 5 del posoperatorio y se determinó que un valor > 2.2 ng/mL identificó al 84% de los pacientes con algún proceso infeccioso, pero el VPP fue de sólo el 32%; en cambio, con ese mismo punto de corte, la

especificidad fue del 72% con un VPN del 97%. De acuerdo con los resultados, los autores consideran que la PCT es mejor marcador de infección que la PCR o la cuenta de polimorfonucleares (46).

En el 2010 D. Crespo y colaboradores describen en un estudio los niveles plasmáticos de PCT fueron de 0,15ng/ml (mediana), (P25–75: 0,06–0,36) al ingreso, de 1,82ng/ml (P25–75: 0,52–4,09) a las 24h, de 0,88ng/ml (P25–75: 0,28–2,05) a las 48h y de 1,52ng/ml (P25–75: 0,2–2,77) a las 72h. Los niños con complicaciones presentaron niveles plasmáticos de PCT más altos que el resto de los pacientes, siendo las diferencias significativas al ingreso (p 0,016) y a las 48h (p 0,042). No existieron diferencias en la PCT entre los pacientes con complicaciones hemodinámicas e infecciosas. (47)

En el 2012 S. Kallel estudia el comportamiento de la PCT y el péptido atrial natriurético como marcador de mayor estancia hospitalaria, evidencia PCT 0.73 ng/dl de acuerdo al análisis por curvas ROC, como marcador de mal pronóstico (48)

En octubre del 2013 Davidson et al, publicaron en un estudio de cohorte donde analizaron la cinética de PCR y PCT en 69 paciente menores de 90 días encuentran que los niveles de PCT suben las primeras 24 horas con una media de 20 ng/dl, este valor independiente de la presencia o no de infección, evidenciaron también el descenso rápido de la PCT a las 72 horas en los pacientes no infectados, sin embargo la PCR se mantiene alta independientemente o no de la presencia de infección, por lo que concluyen que la PCT y la PCR son herramientas débiles para el diagnóstico de infección en las primeras 24 horas(49)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los pacientes con cardiopatía sometidos a cirugía cardíaca en el periodo posoperatorio frecuentemente desarrollan una respuesta inflamatoria sistémica. Esta respuesta puede estar dada por mecanismos fisiopatológicos mediados por citocinas, secundario a las diferentes maniobras que se utilizan durante este tipo de cirugía, como la circulación extracorpórea, el tiempo de cirugía, la hipotermia, entre otros.

En algunos casos la respuesta inflamatoria puede, además, asociarse al desarrollo de procesos infecciosos; sin embargo, en estas situaciones existen dos problemas. El primero es que, con los procedimientos microbiológicos habituales, se logra identificar un agente causal entre un 30 y 50% de los casos, por lo que se dificulta la decisión de establecer o no el tratamiento antimicrobiano en la forma más oportuna. El segundo es que los marcadores no microbiológicos de respuesta inflamatoria, pueden elevarse tanto por la CEC como por procesos infecciosos, lo que dificulta la distinción entre los efectos sistémicos de la CEC y el desarrollo de sepsis grave y choque séptico. Se han estudiado diferentes biomarcadores inflamatorios para determinar su posible utilidad como prueba diagnóstica de infección, tales como PCR, interleucinas y la procalcitonina. En otros grupos de pacientes críticamente enfermos, es la procalcitonina la que han demostrado mayor utilidad como marcador de infecciones graves y choque séptico. Sin embargo, los estudios de procalcitonina en la subpoblación de pacientes posquirúrgicos cardiovasculares pediátricos son limitados, tanto por el número, el tipo de pacientes incluidos, como por la forma haberlos conducido, por lo que hasta el momento se desconoce si podría ayudar para identificar a los pacientes que cursan con infección en el contexto posquirúrgico cardiovascular con CEC. Con base a lo anterior, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el impacto que la respuesta inflamatoria asociada a cirugía cardiovascular con circulación extra-corpórea en niños cardiópatas tiene sobre los niveles de procalcitonina?

## JUSTIFICACIÓN

Con base en el conocimiento fisiopatológico disponible, cabe esperar que los pacientes pediátricos posoperados de corazón con CEC, presenten una respuesta inflamatoria inherente al procedimiento dentro de las primeras 72 horas de la cirugía. En la UCIP de nuestro hospital, se estima que las complicaciones infecciosas ocurren en aproximadamente el 30% de estos pacientes. Puesto que las infecciones graves también producen una respuesta inflamatoria sistémica, existe dificultad para distinguir entre la respuesta inflamatoria inherente al procedimiento quirúrgico de la secundaria a infección bacteriana grave, en particular en los primeros días del posoperatorio.

Se ha documentado la utilidad de procalcitonina como marcador de infección en estados inflamatorios, tanto en adultos como en niños. Sin embargo, en la población pediátrica los estudios son limitados, y aún más escasos en pacientes sometidos a CEC. Por ello, consideramos que, dada la evidencia científica disponible, la cinética de la PCT puede ser de utilidad como prueba diagnóstica y biomarcador de infección bacteriana temprana.

Con los hallazgos del estudio piloto, se analizará el comportamiento de la PCT en el contexto de los pacientes sometidos a CEC. Se incluyeron en primera instancia 20 pacientes; con base en estos resultados, se podrá analizar la varianza entre los resultados obtenidos de los pacientes tomando en cuenta las variables sospecha de infección, bajo gasto cardiaco, ventriculotomía e hipotermia, demostraremos la significancia estadística y su factibilidad para aumentar el número de observaciones en futuros proyectos.

## **OBJETIVO GENERAL**

Comparar los niveles séricos de procalcitonina obtenidos en el preoperatorio de niños sometidos a cirugía cardiovascular y circulación extracorpórea, con los niveles obtenidos en el postoperatorio.

## **OBJETIVO ESPECÍFICO**

1. Comparar los niveles preoperatorios de procalcitonina con las diferentes mediciones en el postoperatorio, obtenidas al salir de quirófano, y a las 12, 24, 48, 72 y 122 horas del postoperatorio.
2. Comparar la varianza de los niveles de procalcitonina pre y postoperatorios de acuerdo a la sospecha de infección, presencia de bajo gasto cardiaco, hipotermia y complejidad de la cardiopatía.

## **HIPÓTESIS GENERAL**

Los niveles de procalcitonina se incrementan en el postoperatorio de circulación extracorpórea, pero no rebasan 3 ng/ml a menos que existan otros procesos inflamatorios agregados (infección, arritmias con bajo gasto cardiaco, tiempo de pinzamiento prolongado, tiempo quirúrgico prolongado)

## **METODOLOGÍA**

**LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO:** Unidad de Terapia Intensiva Quirúrgica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** Estudio piloto: longitudinal, observacional, comparativo y prolectivo.

**POBLACIÓN DE ESTUDIO.** Niños con cardiopatía sometidos a cirugía cardiovascular y circulación extracorpórea, que ingresan a la Unidad de Terapia Intensiva Quirúrgica.

**TAMAÑO DE LA MUESTRA.** Al ser un estudio piloto, no se calcula tamaño de muestra, la misma se asigna por conveniencia. Para este estudio se incluirán 20 pacientes.

### **Criterios de inclusión**

1. Niños mayores de 28 días, cualquier género.
2. Con cardiopatía congénita o adquirida
3. Sometidos a procedimiento quirúrgico correctivo de cardiopatía, donde se utilice circulación extra-corpórea.
4. Con consentimiento informado por parte de los padres.

### **Criterios de exclusión**

1. Pacientes operados de trasplante cardiaco.
2. Pacientes que cursen con disfunción hemodinámica y ventilatoria antes de la cirugía.
3. Pacientes con infección pre-quirúrgica.
4. Pacientes cuyos padres rechacen la participación en el estudio

### **Criterios de eliminación**

1. Pacientes que fallezcan antes del ingreso a la unidad de terapia intensiva.
2. Pacientes en los que el muestreo de PCT sea menor del 50% de las muestras planeadas.

## DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES

### I. DE INTERÉS

- a) Niveles séricos de procalcitonina: Niveles séricos de procalcitonina medidos por el método de quimioluminiscencia procesados en el laboratorio central del hospital. (Lia-son 2001)  
Escala: Cuantitativa continua.  
Unidades: ng/ml

### II. DEMOGRÁFICAS

1. Edad: Edad del paciente transcurrida en meses desde el nacimiento hasta el momento de la cirugía.
  - (a) **Lactante**: de 28 días hasta los dos años
  - (b) **Preescolar**: de 2 años y un día hasta 5 años
  - (c) **Escolar**: de 5 años 1 día hasta 11 años
  - (d) **Adolescente**: 11 años hasta los 18 añosEscala: Cuantitativa continua.  
Unidades: Meses.
2. Sexo: Hombre o mujer  
Escala: Cualitativa.  
Unidades: Hombre y Mujer.
3. Cardiopatía: Anomalía congénita del corazón por la cual el paciente es sometido a cirugía.  
Escala: Nominal.  
Unidades: Tipo de cardiopatía.

### Variables de estudio:

1. Tipo de abordaje quirúrgico: Definido como el tipo de incisión ya sea auricular o ventricular, Se lo tomará del protocolo quirúrgico.  
Escala de medición: Nominal dicotómica.
2. Grado de Hipotermia: Definida en uno de los siguientes tipos: Hipotermia leve > 30°C, hipotermia moderada: 25 a 30°C, hipotermia profunda: < 25°C.  
Escala de medición: Ordinal
3. RACHS-1 Definición operacional: Método basado en la complejidad del procedimiento quirúrgico. Se divide en 6 niveles de riesgo para mortalidad. Ver Anexo 1 (51)  
Escala de medición: Ordinal
4. Cardiopatía: Anomalía congénita del corazón por la cual el paciente es sometido a cirugía.  
Escala: Nominal.  
Unidades: Tipo de cardiopatía.

5. Síndrome de bajo gasto cardiaco: Definido como la presencia de taquicardia, gasto urinario menor a 0.5 ml/h, llenado capilar mayor a 2 segundos e hipotensión durante las 6 a 18 primeras horas postoperatorias. Escala de medición: nominal, dicotómica.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

El presente estudio se llevó a cabo en apego a los lineamientos del Reglamento en Materia de Investigación de la Ley General de Salud. El estudio se considera como de riesgo mayor que al mínimo, en función que la mayoría de los pacientes incluidos serán lactantes y que la cantidad total de sangre a extraer en las seis muestra será de 6 ml, que representaría alrededor del 2% de la volemia en caso de niños de 3 kilogramos. Cabe señalar, que en todos los casos, las muestras de sangre se obtendrán de manera no cruenta, en el momento que se tomen otros productos sanguíneos, como parte del proceso habitual de la atención de los niños que son sometidos a cirugía cardiovascular con circulación extra-corpórea. El resto de los procedimientos del protocolo sólo será la recopilación de la información de los expedientes clínicos; de esta forma, la decisión de la toma de sangre y de otros tejidos para confirmar o descartar infección estará a cargo de los médicos tratantes.

La participación de los pacientes será después que los padres de los pacientes estén de acuerdo, por lo que se les solicitará su autorización mediante la firma de una carta de consentimiento (Anexo 3), después de haberles ofrecido toda la información sobre el estudio.

Toda la información se mantendrá de manera confidencial, evitando la identificación de los sujetos.

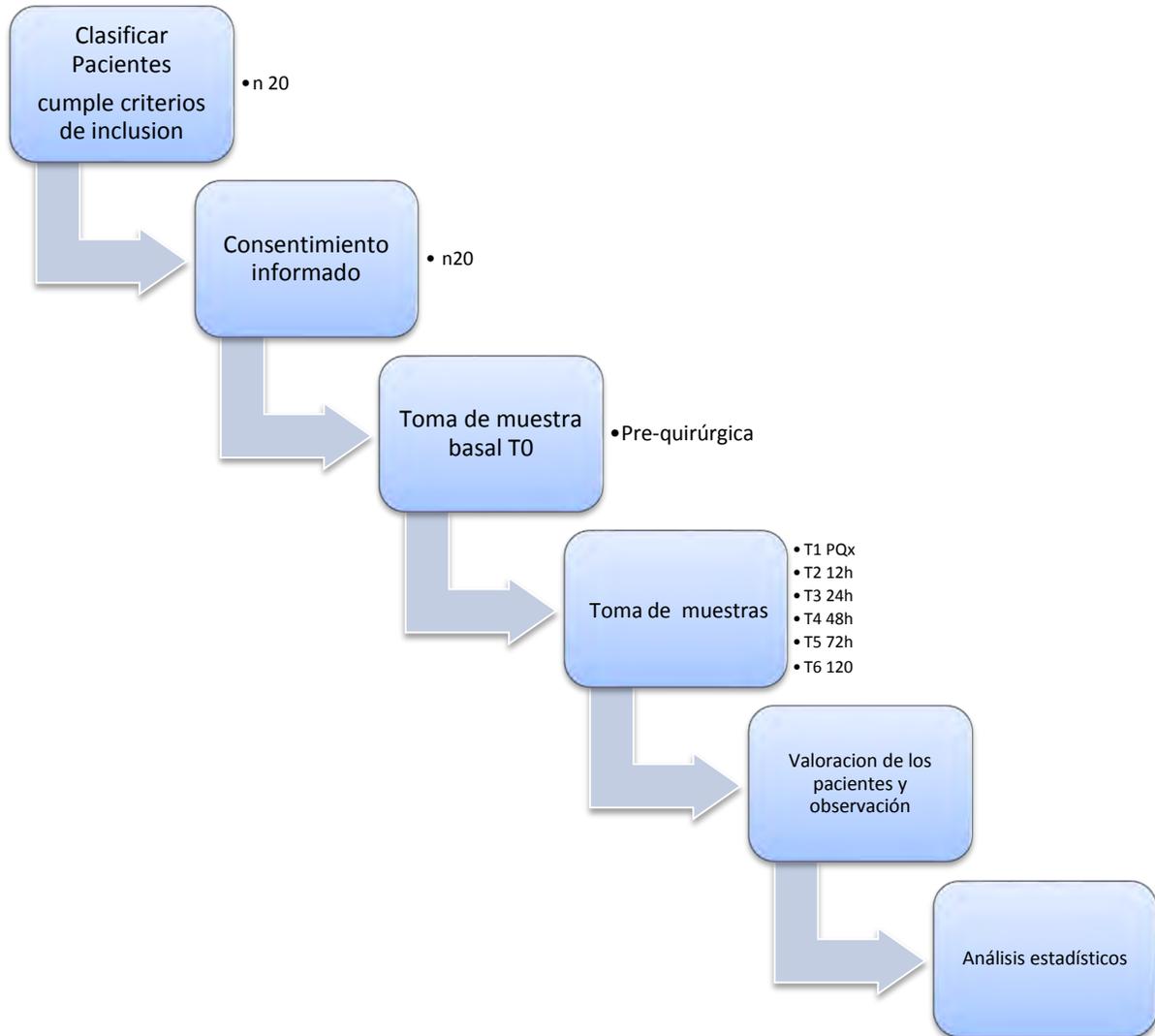
### **Consideraciones de bioseguridad**

El presente protocolo está basado en la obtención y manejo de muestras biológicas provenientes de extracción sanguínea, para lo cual en el Laboratorio donde realizaremos los ensayos se tienen estandarizados todos los protocolos para su transporte, obtención, procesamiento y desecho, así como las instalaciones necesarias para el manejo de dichas muestras. A continuación se realiza una breve descripción de cada procedimiento: 1) la toma de las muestras será realizada por personal capacitado, 2) se fraccionará en un tubo seco, y 3) se almacenará para su procesamiento posterior por el personal de laboratorio.

Las muestras biológicas serán transportadas al laboratorio de investigación en contenedores cerrados herméticamente y rotulados con la leyenda de material biológico, a 4°C de temperatura (empleando congelantes), en un tiempo no mayor a 60 minutos.

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. Se procedió a clasificar a los pacientes que cumplieron los criterios de ingreso al estudio desde el internamiento, analizando las hojas de presentación clínico quirúrgica, y se excluyeron aquellos pacientes que no cumplieron los criterios de ingreso establecidos.
2. A padres de los pacientes que tuvieron los criterios de selección se les informó sobre el estudio y se solicitó su participación. Los que aceptaron firmaron una carta de consentimiento informado (Anexo 3).
3. A cada paciente que ingresó, se le tomaron muestras seriadas de un mililitro (ml) de sangre en tubo seco, para la determinación de PCT. La primera fue dentro de las primeras 24 horas antes de la cirugía, la cual fue enviada inmediatamente al laboratorio central para su procesamiento. Esta muestra se considera la número 0 (T0). La siguiente muestra (T1) fue tomada en el periodo posoperatorio, inmediatamente al momento de llegar a la Unidad de Terapia Intensiva, siendo de la misma cantidad que la T0. Posteriormente, se tomaron muestras de la misma cantidad cada 24 horas al primero, segundo, tercero, y quinto día posoperatorio (T2-T5). La determinación de los niveles de procalcitonina se realizó al siguiente día de haber tomado cada una de las muestras, habiéndose preservado las muestras en refrigeración a -2 °C.
4. Una vez completado los cinco días de observación, se concluyó el estudio de los pacientes.
5. A partir de cada una de las hojas de recolección de datos se procedió a capturar la información en una base de datos electrónica en Excel 2007 (Microsoft Inc., New York, 2007), para posteriormente exportarla a SPSS 18 (IBM® SPSS® Statistics IBM Co., New York 2013), y llevar a cabo el análisis estadístico correspondiente. Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión. Para el análisis estadístico inferencial se utilizaron: a) estadística paramétrica para los datos con distribución normal; consistente en la prueba t de Student para variables continuas; b) estadística no paramétrica para distribución no normal consistente en comparación por pares con la prueba Ji cuadrada ( $\chi^2$ ) en las variables categóricas. Las variables significativas se analizaron con ANOVA no paramétrico.
6. Una vez analizada la información se procedió a elaborar el informe final de resultados para su presentación en este estudio piloto.



## RESULTADOS

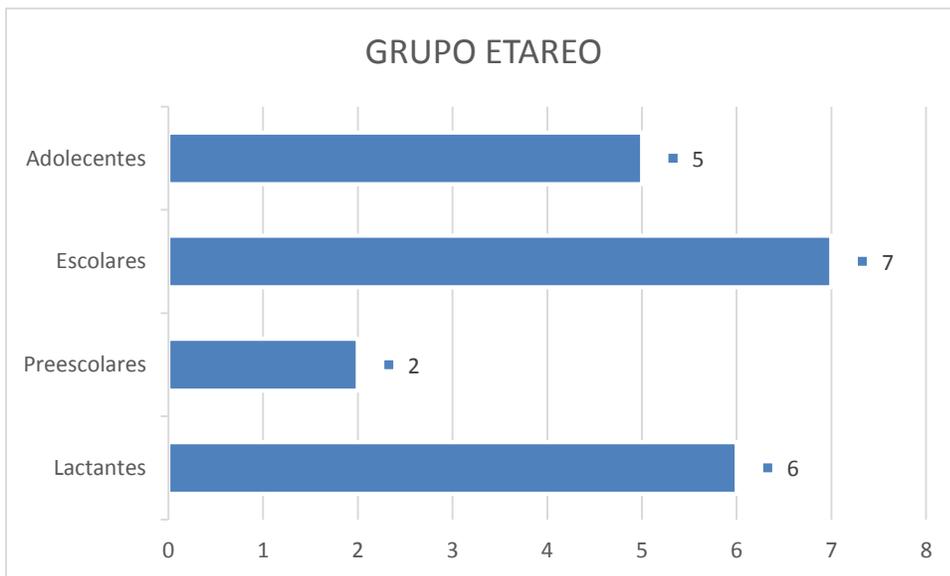
### ESTADISTICA DESCRIPTIVA

Se describen primero las variables descriptivas en porcentajes tomando en cuenta las siguientes variables de acuerdo a (N=20).

#### SEXO:

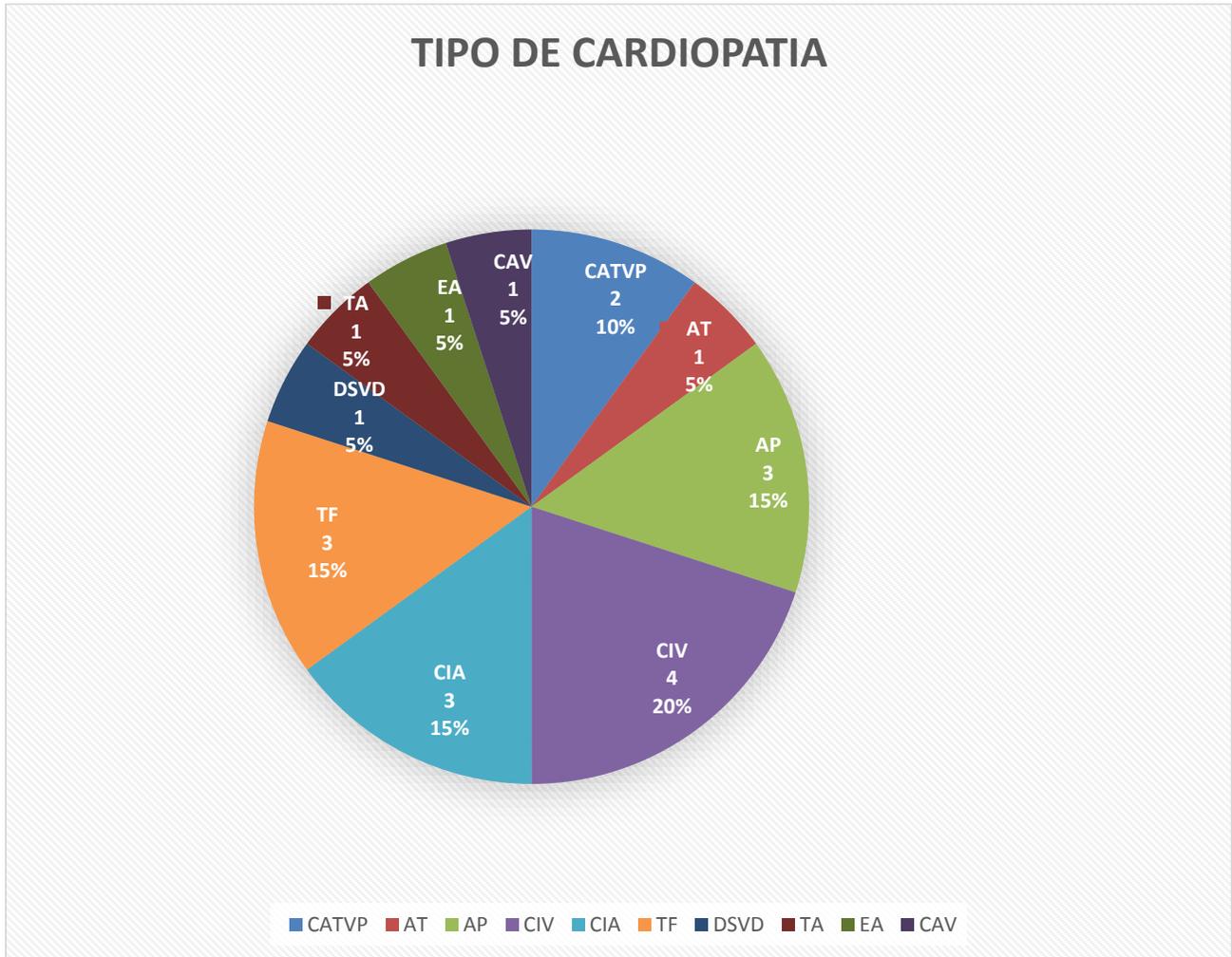
De los 20 pacientes, fueron 9 (45%) del sexo femenino y 11(55%) masculino.

#### FIGURA 1 - GRUPO ETAREO:



Del total de pacientes, el 30% fueron lactantes (n = 6 pacientes), preescolares 10% (n = 2 pacientes), escolares el 35% siendo este grupo el más alto con 7 pacientes; y adolescentes el 25%, con 5 pacientes.

**FIGURA 2 - TIPO DE CARDIOPATIA**

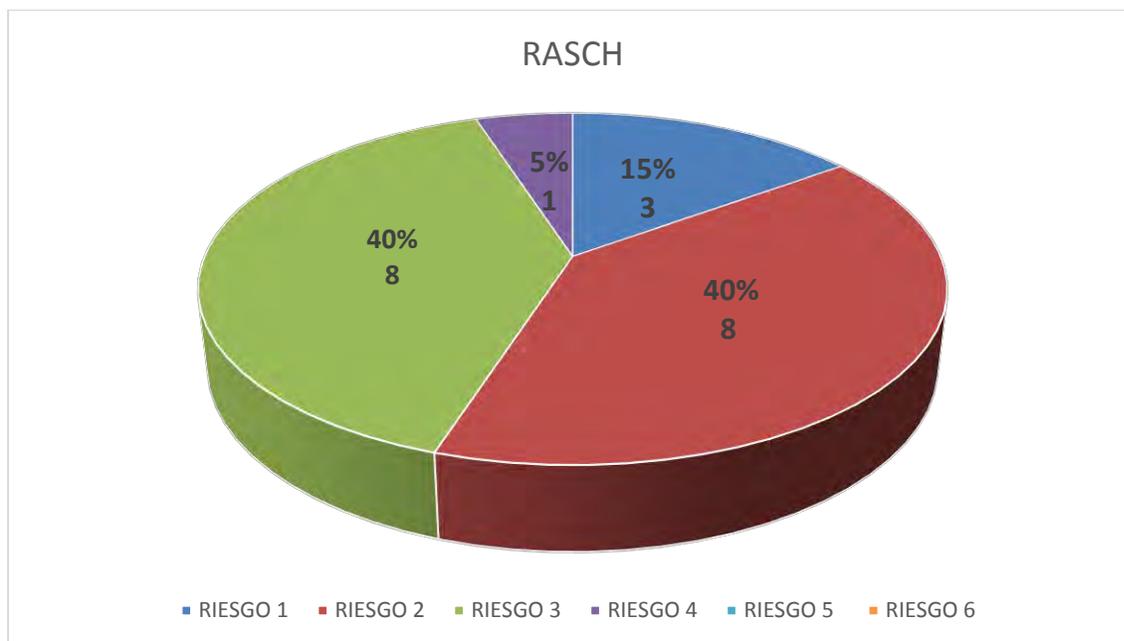


**CIV: COMUNICACIÓN INTRAVENTRICULAR, CIA: COMUNICACIÓN INTRAURICULAR, AP: ATRESIA PULMONAR, AT: ATRESIA TRICUSPIDEA, CATVP: CONEXIÓN ANOMALA DE VENAS PULMONARES, CAV: CANAL AURICULOVENTRICULAR, EA: ESTENOSIS AORTICA, TA: TRONCOARTERIOSO, DSVD: DOBLE SALIDA DE VENTRICULO DERECHO, TF: TETRALOGIA DE FALLOT.**

De los 20 pacientes incluidos en el estudio durante el lapso de tiempo del mismo, el mayor porcentaje estaba representado por las CIV (n=4, 20%), seguidas de las CIA (n=3, 15%), AP (n=3, 15%), TF (n=3, 15%), AT 1(5%), continuando con CATVP (n=2, 10%), y las menos observadas en este estudio fueron CAV (n=1, 5%), EA (n=1, 5%), TA (n=1, 5%), DSVD (n=1, 5%).

Para el riesgo quirúrgico se utilizó la escala de RASCH, donde el 40% tenían un riesgo 2 y 3, solo un 15% riesgo 1 y finalmente riesgo 4 en un paciente que representa 5 %.

**FIGURA 3 - RIESGO QUIRÚRGICO**



### **SÍNDROME DE BAJO GASTO CARDIACO**

Resultó que el 30% de los pacientes desarrollaron bajo gasto cardiaco representado por 6 pacientes y el 70% no tuvo bajo gasto cardiaco.

### **VENTRICULOTOMÍA.**

En 5 de los 20 pacientes se realizó abordaje por ventriculotomía lo cual representa un 25% de los pacientes; al restante 75% no se les realizó esta tipo de abordaje.

### **NIVEL DE HIPOTERMIA**

Se observa que se requirió en la mayoría hipotermia leve (n=8, 40%), seguida de hipotermia moderada (n=7, 35%) y de hipotermia profunda en los menos (n=5, 25%).

En los Cuadros 1 y 2 se muestran los resultados de cada una de las siete muestras de procalcitonina. En el Cuadro 1 se hace ya evidente que, en todos los casos, ocurrió un aumento significativo de los niveles de PCT después de la CEC, no manifiesto en la muestra del postoperatorio inmediato (T1), pero sí en la de las 12 horas (T2). La mínima elevación fue de poco más del doble y hasta unas cinco veces el valor basal (pacientes 1, 3-6-8,10,11,13,15 y 18)) pero la mayoría tuvo elevaciones de cerca de 10 veces el valor basal (pacientes 2,9,12,14,16,17,19 y 20). Los valores de la mayoría, comenzaron a descender a partir de la toma de las 24 horas postquirúrgicas (T3). Sin embargo, es llamativo que en los pacientes 9 y 11, los únicos con niveles de PCT se incrementaran a cifras muy elevadas en comparación con los PCT menor a 3ng/dl a partir de la toma de

las 24 horas (T3), ya que las cifras de estos pacientes se dispararon hasta cien veces más del valor basal.

**CUADRO 1. RESULTADOS DE PROCALCITONINA PRE Y POSTOPERATORIA EN 20 NIÑOS SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDIOVASCULAR CON CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA (CEC).**

PAC	T0 Pre	T1 PO-i	T2 12 horas	T3 24 horas	T4 48 horas	T5 72 horas	T6 120 horas
1	0,17	0,1	1,57	2	1,49	1,4	0,96
2	0,14	0,1	1,3	0,9	0,8	0,7	0,7
3	0,16	0,48	1,03	0,96	0,83	0,7	0,14
4	0,53	0,12	1,42	0,89	0,78	0,17	0,1
5	0,16	0,14	1,2	0,78	0,66	0,55	0,3
6	0,15	0,13	0,97	0,65	0,6	0,5	0,44
7	0,35	0,53	1,1	0,88	0,78	0,66	0,5
8	0,14	0,1	0,6	0,56	0,12	0,15	0,1
9	0,1	0,1	1,47	13,15	10,2	6,5	2,4
10	0,2	0,43	1,1	0,88	0,65	0,55	0,1
11	0,21	0,88	1,3	8,4	4,2	2,3	1,7
12	0,12	0,65	1,23	0,88	0,65	0,55	0,34
13	0,23	0,32	1,2	1,1	0,98	0,67	0,57
14	0,11	0,2	1,44	0,88	0,67	0,45	0,23
15	0,12	0,23	0,99	0,78	0,65	0,44	0,33
16	0,13	0,55	1,45	0,88	0,78	0,67	0,32
17	0,12	0,45	1,23	0,83	0,66	0,56	0,23
18	0,45	0,99	1,89	1,65	1,56	1,22	0,99
19	0,12	0,34	1,23	1,45	0,45	0,34	0,12
20	0,11	0,45	1,11	1,35	0,99	0,75	0,55

En el Cuadro 2 se describen los estadísticos descriptivos de los valores de PCT, donde se evidencia la diferencia de los promedios de los diferentes niveles entre sí, por ejemplo, entre T2 (1.24) y T3 (1.99). Así mismo, se hace evidente que los rangos de medición se elevan a partir de T3 (24 horas post-CEC), comenzando a disminuir en forma clara a partir de T5 (72 horas post-CEC), El nivel de PCT semejante o menor que el basal, no había ocurrido al 5° día de seguimiento, ya que 15/20 pacientes tenía aún valores

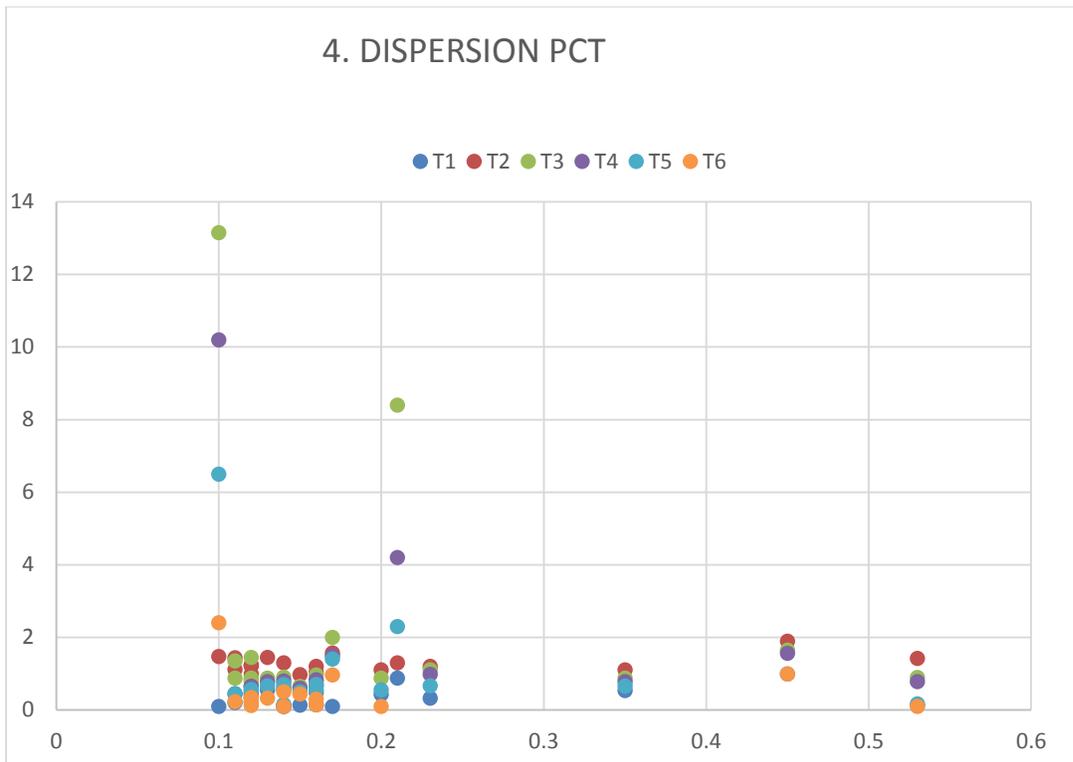
superiores al inicial, aunque ya menores 3 ng/ml. De éstos, sólo un paciente (paciente 9) tenía valores superiores a 2 ng/ml, y este mismo paciente junto con el paciente 11 fueron los únicos que continuaban con valores superiores a 1 ng/ml. Sin embargo, excluyendo a estos dos pacientes que llegaron a presentar cifras muy elevadas de PCT, en 13/18 pacientes restantes la PCT, si bien menor de 1 ng/ml, aún no recuperaba sus cifras basales, con valores entre 2 y 5 veces más elevadas que las preoperatorias. Por tanto, en sólo 5/20 pacientes la PCT igualó (paciente 19) o descendió por abajo del valor basal (pacientes 3, 4, 8 y 10).

## CUADRO 2: MEDICIONES DE PCT ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS OBTENIENDO

ESTADÍSTICOS	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6
Media	0.191	0.3645	1.2415	1.9925	1.595	1.024	0.484
Error típico	0.0263	0.05905	0.0597	0.6976	0.6176	0.3628	0.1552
Mediana	0.145	0.33	1.23	0.885	0.78	0.56	0.3
Moda	0.12	0.1	1.23	0.88	0.78	0.55	0.1
Desviación estándar	0.117	0.2641	0.267	3.1201	2.470	1.495	0.601
Varianza de la muestra	0.0138	0.0697	0.071	9.7355	6.104	2.237	0.361
Rango	0.43	0.89	1.29	12.59	10.08	6.35	2.3
Mínimo	0.1	0.1	0.6	0.56	0.12	0.15	0.1
Máximo	0.53	0.99	1.89	13.15	10.2	6.5	2.4
Suma	3.82	7.29	24.83	39.85	25.53	17.42	7.27
Mayor (1)	0.53	0.99	1.89	13.15	10.2	6.5	2.4
Menor(1)	0.1	0.1	0.6	0.56	0.12	0.15	0.1
Nivel confianza (95%)	0.0551	0.1236	0.1250	1.4602	1.316	0.769	0.332

Las diferencias visibles ya desde los Cuadros 1 y 2, así como el impacto de las cifras de los infectados en el grupo, se hacen más evidentes en la Figura 4, en donde se muestra la dispersión de los valores de todos los pacientes.

**FIGURA 4 DISPERSIÓN PCT**



La comparación entre pares de grupos de valores se muestra en los Cuadros 3 al 8. Se tomaron como valores de base las cifras prequirúrgicas de PCT (T0), la que se comparó con las 6 mediciones posteriores; al tratarse del análisis de 40 variables continuas en cada par de grupos de datos, se asumió distribución normal, por lo que se utilizó la prueba de t de Student para varianzas diferentes. Se demostraron diferencias significativas en todas las comparaciones; la mayor significancia ocurrió entre T0 y T3 con  $p = 0.0009$ . En el cuadro 9 se muestra en síntesis estos resultados y su significancia.

**CUADRO 3: COMPARACIÓN T0 CONTRA T1**

<i>ESTADISTICOS</i>	<i>T0</i>	<i>T1</i>
Media	0.191	0.3645
Varianza	0.01388316	0.06975237
Observaciones	20	20
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	26	
Estadístico t	-2.68299016	
P(T<=t) una cola	0.0062588	
Valor crítico de t (una cola)	1.70561792	

**CUADRO 4: COMPARACIÓN T0 CONTRA T2**

<i>ESTADISTICOS</i>	<i>T0</i>	<i>T2</i>
Media	0.191	1.2415
Varianza	0.01388316	0.07140289
Observaciones	20	20
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	26	
Estadístico t	-6.0868883	
P(T<=t) una cola	0.00248	
Valor crítico de t (una cola)	1.70561792	

**CUADRO 5: COMPARACIÓN T0 CONTRA T3**

<i>ESTADISTICOS</i>	<i>T0</i>	<i>T3</i>
Media	0.191	1.9925
Varianza	0.01388316	9.73559868
Observaciones	20	20
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	19	
Estadístico t	-2.58023045	
P(T<=t) una cola	0.000917102	
Valor crítico de t (una cola)	1.72913281	

**CUADRO 6: COMPARACIÓN T0 CONTRA T4**

<i>ESTADISTICOS</i>	<i>T0</i>	<i>T4</i>
Media	0.191	1.595625
Varianza	0.01388316	6.10462625
Observaciones	20	20
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	15	
Estadístico t	-2.27193622	
P(T<=t) una cola	0.01911995	
Valor crítico de t (una cola)	1.75305036	

**CUADRO 7: COMPARACIÓN T0 CONTRA T5**

<i>ESTADISTICOS</i>	<i>T0</i>	<i>T5</i>
Media	0.191	1.02470588
Varianza	0.01388316	2.23772647
Observaciones	20	20
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	16	
Estadístico t	-2.29187911	
P(T<=t) una cola	0.01790622	
Valor crítico de t (una cola)	1.74588368	

**CUADRO 8: COMPARACIÓN T0 CONTRA T6**

<i>ESTADISTICOS</i>	<i>T0</i>	<i>T6</i>
Media	0.191	0.48466667
Varianza	0.01388316	0.3613981
Observaciones	20	20
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	15	
Estadístico t	-1.86526044	
P(T<=t) una cola	0.04091353	
Valor crítico de t (una cola)	1.75305036	

**CUADRO 9: RESUMEN DE COMPARACIONES DE NIVELES DE PCT EN LOS DIFERENTES TIEMPOS, T0 vs TODOS TIEMPOS.**

<i>ESTADISTICOS</i>	<i>T0</i>	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>	<i>T4</i>	<i>T5</i>	<i>T6</i>
<b>Media</b>	0.191	0.3645	1.2415	1.9925	1.595625	1.02470	0.48466
<b>Varianza</b>	0.01388	0.06975	0.0714	9.735598	6.10462	2.23772	0.361398
<b>Observaciones</b>	20	20	20	20	20	20	20
<b>Grados de libertad</b>	26	26	26	19	15	16	15
<b>P(T&lt;=t) una cola</b>	-----	0.0062	0.002	0.0009	0.0199	0.01790	0.04091
<b>Mínimo</b>	0.1	0.1	0.6	0.56	0.12	0.15	0.1
<b>Máximo</b>	0.53	0.99	1.89	13.15	10.2	6.5	2.4

De acuerdo a los resultados obtenidos se procede a dividir en dos grupos de acuerdo a la hipótesis general en grupo de PCT menor de 3 ng/dl y PCT mayor a 3 ng/dl, luego se realizó la prueba de normalidad con el estadístico Shapiro-Wilk, la cual es estadísticamente significativa, por lo que la distribución de los datos no es normal, y para continuar el análisis seguiremos con estadística no paramétrica, lo cual era esperado dado el tamaño de la muestra.

**CUADRO 10: PRUEBAS DE NORMALIDAD**

<b>PRUEBAS DE NORMALIDAD</b>					
	PROCALCITONINA		Shapiro-Wilk		
			Estadístico	Gl	Sig.
T0	_	No	,314	18	,0003
		Si			
T1	_	No	,888	18	,035
		Si			
T2	_	No	,955	18	,508
		Si			
T3	_	No	,820	18	,003
		Si			
T4	_	No	,862	18	,013
		Si			
T5	_	No	,933	18	,022
		Si			
T6	_	No	,850	18	,008
		Si			

La prueba esfericidad W de Mauchly la cual comprueba el nivel de esfericidad de la matriz de la varianza se decidió el uso de esta prueba por ser la más sensible para demostrar esfericidad, en nuestro análisis evidencia en zona de no aceptación.

#### CUADRO 11: PRUEBA DE ESFERICIDAD DE MAUCHLY

Efecto intra-sujetos		Épsilon		
		Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Límite-inferior
	PROCA	,321	,379	,167

Este cuadro muestra dos estimaciones de épsilon Greenhouse-Geisser y Huynh-Feldt, siendo más específica la primera con 0.32 por lo cual concluimos y rechazamos el supuesto de esfericidad

#### CUADRO 12: PRUEBAS DE CONTRASTES INTRA-SUJETOS

Origen	PROCA	F	Sig.
PROCA N=20	Lineal	19,753	,005
	Cuadrático	118,9	,001
	Cúbico	36,934	,005
	Orden 4	186,438	,005
	Orden 5	30,491	,005
	Orden 6	284,932	,005
PROCA MENOR A 3 N=18 PROCA MAYOR 3 N=2	Lineal	19,475	,004
	Cuadrático	77,580	,004
	Cúbico	34,545	,003
	Orden 4	131,048	,002
	Orden 5	61,466	,004
	Orden 6	370,361	,005

Evidencio una prueba esfericidad W de Mauchly en zona de no aceptación, por lo que se hace el análisis intersujetos con una F de 118,9 significativa lo cual me permite continuar con el análisis contrastando igualdad de varianzas con el contraste de Levene

**CUADRO 13: CONTRASTE DE LEVENE SOBRE LA IGUALDAD DE LAS VARIANZAS**

<b>CONTRASTE DE LEVENE</b>				
	F	gl1	gl2	Sig.
T0	,394	1	18	,538
T1	3,926	1	18	,063
T2	,590	1	18	,452
T3	152,479	1	18	,001
T4	246,538	1	18	,001
T5	151,111	1	18	,001
T6	39,952	1	18	,001

Se analizó el supuesto de varianzas iguales por el estadístico de Levene con lo cual concluyo que al menos una o más de las varianzas no son iguales con significancia en 5 grupos, lo que nos indica que al menos en 5 grupos las varianzas son diferentes en relación a los valores de PCT, por lo que continuamos con el análisis de ANOVA no paramétrico (Cuadros 14-1 y 14-2).

**CUADRO 14-1: COMPARACIONES POR PARES PCT MAYOR A 3 – PCT MENOR 3.**

PROCA							Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia	
				Diferencia de medias.	Error típico	Sig.	Límite inferior	Límite superior
MENOR 3 N=18	T0	-	T1	,122	,275	1,000	-,850	1,095
			T2	-,75	,291	,394	-1,782	,276
			T3	-,54	,354	1,000	-1,794	,707
			T4	-,50	,391	1,000	-1,882	,882
			T5	-,17	,335	1,000	-1,360	1,007
			T6	,095	,291	1,000	-,932	1,121
	T1	-	T0	-,12	,275	1,000	-1,095	,850
			T2	-,87	,075	,005	-1,138	-,612
			T3	,666	,234	,225	-1,493	,161
			T4	-,62	,286	,904	-1,632	,387
			T5	-,29	,211	1,000	-1,044	,446
			T6	-,02	,127	1,000	-,475	,420
	T2	-	T0	,753	,291	,394	-,276	1,782
			T1	,875*	,075	,005	,612	1,138
			T3	,209	,191	1,000	-,467	,884

				T4	,253	,246	1,000	-,617	1,122
				T5	,576	,175	,084	-,041	1,193
				T6	,847*	,090	,005	,531	1,164
		T3	—	T0	,544	,354	1,000	-,707	1,794
				T1	,666	,234	,225	-,161	1,493
				T2	-,21	,191	1,000	-,884	,467
				T4	,044	,112	1,000	-,351	,438
				T5	,367*	,068	,001	,127	,607
				T6	,638*	,128	,002	,188	1,089
		T4	—	T0	,500	,391	1,000	-,882	1,882
				T1	,622	,286	,904	-,387	1,632
				T2	-,25	,246	1,000	-1,122	,617
				T3	-,04	,112	1,000	-,438	,351
				T5	,323	,118	,289	-,095	,742
				T6	,595	,190	,123	-,078	1,267
		T5	—	T0	,177	,335	1,000	-1,007	1,360
				T1	,299	,211	1,000	-,446	1,044
				T2	-,57	,175	,084	-1,193	,041
				T3	-,36	,068	,001	-,607	-,127
				T4	-,32	,118	,289	-,742	,095
				T6	,271	,098	,270	-,076	,619
		T6	—	T0	-,09	,291	1,000	-1,121	,932
				T1	,028	,127	1,000	-,420	,475
				T2	-,84	,090	,000	-1,164	-,531
				T3	-,63	,128	,002	-1,089	-,188
				T4	-,59	,190	,123	-1,267	,078
				T5	-,27	,098	,270	-,619	,076

**CUADRO 14-2: COMPARACIONES POR PARES PCT MAYOR 3 – PCT MENOR 3.**

PROCA					Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia <sup>a</sup>	
								Límite inferior	Límite superior
MAYOR 3 N=2	—	T0	—	T1	-,335	,826	1,000	-3,253	2,583
				T2	-1,230	,874	1,000	-4,318	1,858

			T3	-10,62	1,062	,0001	-14,371	-6,869
			T4	-7,045*	1,174	,0001	-11,192	-2,898
			T5	-4,245*	1,005	,011	-7,796	-,694
			T6	-1,287	,872	1,000	-4,366	1,792
	T1	—	T0	,335	,826	1,000	-2,583	3,253
			T2	-,895*	,224	,017	-1,684	-,106
			T3	-10,28	,702	,0001	-12,765	-7,805
			T4	-6,710*	,858	,0001	-9,739	-3,681
			T5	-3,910*	,633	,0001	-6,145	-1,675
			T6	-,952	,380	,464	-2,296	,391
	T2	—	T0	1,230	,874	1,000	-1,858	4,318
			T1	,895*	,224	,017	,106	1,684
			T3	-9,390*	,574	,0001	-11,416	-7,364
			T4	-5,815*	,738	,0001	-8,422	-3,208
			T5	-3,015*	,524	,0001	-4,866	-1,164
			T6	-,057	,269	1,000	-1,007	,892
	T3	—	T0	10,620*	1,062	,0001	6,869	14,371
			T1	10,285*	,702	,0001	7,805	12,765
			T2	9,390*	,574	,0001	7,364	11,416
			T4	3,575*	,335	,0001	2,392	4,758
			T5	6,375*	,204	,0001	5,654	7,096
			T6	9,333*	,383	,0001	7,980	10,685
	T4	—	T0	7,045*	1,174	,0001	2,898	11,192
			T1	6,710*	,858	,0001	3,681	9,739
			T2	5,815*	,738	,0001	3,208	8,422
			T3	-3,575*	,335	,0001	-4,758	-2,392
			T5	2,800*	,355	,0001	1,545	4,055
			T6	5,758*	,571	,0001	3,740	7,775
	T5	—	T0	4,245*	1,005	,011	,694	7,796
			T1	3,910*	,633	,0001	1,675	6,145
			T2	3,015*	,524	,0001	1,164	4,866
			T3	-6,375*	,204	,0001	-7,096	-5,654
			T4	-2,800*	,355	,0001	-4,055	-1,545
			T6	2,958*	,295	,0001	1,916	3,999
	T6	—	T0	1,287	,872	1,000	-1,792	4,366
			T1	,952	,380	,464	-,391	2,296
			T2	,057	,269	1,000	-,892	1,007
			T3	-9,333*	,383	,0001	-10,685	-7,980

				T4	-5,758*	,571	,0001	-7,775	-3,740
				T5	-2,958*	,295	,0001	-3,999	-1,916

En la comparación por pares, los valores intergrupos de PCT menor 3 ng/dl, la diferencia no fue significativa, en cambio en el grupo PCT mayor 3 ng/dl se encuentra diferencias significativas en las mediciones T3 ( $p=0.001$  vs  $p=0.225$ ) de los PCT menor 3 ng/dl, T4 ( $p=0.00$  vs  $p=0.9$ ) en los no infectados y por ultimo T5 ( $p=0.001$  vs  $p=0.289$ ) de los PCT menor a 3 ng/dl, por lo que podemos demostrar la significancia estadística de la varianza de la PCT en los pacientes con PCT valores superiores a 3 ng/dl

## DISCUSIÓN

El presente estudio logró demostrar que la CEC, por sí misma, sí es capaz de provocar la elevación de los niveles de PCT, con respecto de los valores prequirúrgicos, en pacientes pediátricos postoperados de cardiopatías congénitas. En la mayoría de los casos (18/20 pacientes), la elevación de la PCT a las 24 horas, no rebasó una cifra entre 4 y 12 veces el valor basal (11.7 veces en el paciente N° 1: 0.17 ng/dl vs 2.0 ng/dl).

En los dos pacientes restantes, los pacientes 9 y 11 de la serie, fue llamativo que las cifras de PCT a las 24 horas fueron superiores a las basales en 131 veces (0.1 ng/dl vs 13.15 ng/dl) y 40 veces (0.21 ng/dl vs 8.4 ng/dl), respectivamente. La naturaleza de la presente investigación, como estudio piloto, no permite discriminar sobre la posible causa específica de este comportamiento tan diferente de la mayoría de los pacientes estudiados. Sólo es posible especular que en estos pacientes existió muy posiblemente un proceso inflamatorio adicional, llámese sepsis, tiempos de pinzamiento y quirúrgicos prolongados, herida quirúrgica particularmente cruenta o abierta, etc.

A la luz de los resultados del presente estudio, es también importante analizar el comportamiento “tardío” de la PCT. Las cifras de este biomarcador se mantuvieron por arriba del valor basal en 15/20 pacientes, con sólo 5 recuperando cifras iguales o menores a la basal al 5° día de postoperatorio. Es llamativo sin embargo el que las cifras superaran 1.0 ng/ml sólo en aquellos dos pacientes con las elevaciones máximas (pacientes 9 y 11), en tanto que en todos los demás las cifras fueran menores a 1.0 ng/dl, si bien la proporción de elevación con respecto al valor basal osciló entre 2 y 5 veces más. Es decir, la cifra absoluta de PCT y su descenso, podrían ser de utilidad para el seguimiento de la respuesta inflamatoria post-CEC y para la evaluación de la respuesta a posibles intervenciones terapéuticas.

Estos hallazgos justifican ampliamente la realización del presente estudio piloto, ya que logró esclarecerse el impacto de la CEC en la PCT, necesitándose ahora ampliar la serie con control pleno de todas las variables confusoras (tiempos, cultivos, marcadores de sepsis, signos vitales, antimicrobianos, etc.) para evaluar el papel de la PCT en la

discriminación de diferentes causas de inflamación en el paciente pediátrico postoperado de cardiopatía y circulación extracorpórea.

## **CONCLUSIONES**

Por todo lo analizado podemos concluir:

- 1.- En el modelo línea general se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los valores de procalcitonina a las 24, 48 y 72 horas en los pacientes que presentan valores mayores a 3 ng/dl
- 2.- En cuanto a la población con valores menores a 3 ng/dl, la procalcitonina se eleva, en asociación con la respuesta inflamatoria desencadenada por la circulación extracorpórea, desde valores menores a 2 ng/dl, hasta 10 veces el valor basal.
- 3.-Al ser un estudio piloto, el tamaño de la muestra puede no ser representativo, pero los presentes resultados justifican realizar una segunda fase para incluir todas las pruebas diagnósticas en relación a la procalcitonina y CEC, a si también controlar mejor las variables confusoras que fueron descritas con anterioridad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hoffman JIE. Congenital heart disease: Incidence and inheritance. *Pediatric Clin North Am*, 1990; 37:25-42.
2. Pradat P, Francannet C, Harris JA, Robert E. The epidemiology of cardiovascular defects, part I: a study based on data from three large registries of congenital malformations. *Pediatric Cardiol* 2003; 24:195-221.
3. Cloarec S, Magontier N, Vail-lant MC, Paillet C, Chantepie A. Prévalence et répartition des cardiopathies congénitales en Indre et Loire. Évaluation du diagnostic anténatal (1991-1994). *Arch Pediatr*, 1999; 6:1059-65.
4. Roy DL, McIntyre L, Human DG, Nanton MA, Sherman GJ, Allen LM, Finley JP. Trends in the prevalence of congenital heart disease: comprehensive observations over a 24-year period in a defined region of Canada. *Can J Cardiol*, 1994;10:821-826
5. Juan Calderon Colmenero, Jorge Luis Cervantes Salazar, Pedro José Curi, Samuel Ramirez Marroquin. Problemática de las cardiopatías congénitas en México. Propuesta de regionalización. *Arch Cardiol Mex* 2010;80(2):133-140
6. Gustavo Gabriel Mendieta Alcántara, Elia Santiago-Alcántara, Hugo Mendieta Zerón, Ramsés Dorantes Piña, Gabriela Ortiz de Zárate Alarcón y Gloria A. Otero Ojeda. Incidencia de las cardiopatías congénitas y los factores asociados a la letalidad en niños nacidos en dos hospitales Del Estado de México. *Gaceta Médica de México*. Octubre 2013; 149: 617-623
7. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington infant study. *Am J Epidemiol* 1985; 121:31-36.
8. Gumbiner CH, Atsuyoshi T. Ventricular septal defect. En: *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR. 2nd ed. Williams and Wilkins. Baltimore Maryland 1998; 1:1119-37.
9. Ungerleider RM. Atrioventricular canal defects. En: Nichols DG, Cameron DE, Greelley WJ, Lappe DG, Ungerleider RM, Wetzel RC, eds. *Critical Heart disease in infant and children*. St. Louis, Missouri: Mosby year book, Inc.; 1995: 601-620.
10. Amato JJ, Douglas WI, James T, Desai U. Coarctation of the aorta. *Pediatric cardiac surgery annual of the seminars in thoracic and cardiovascular surgery* 2000; 3:125-41.
11. Zachman RD, Steinmetz GP, Botham RJ y cols. Incidence and treatment of the ductus arteriosus in the ill premature neonate. *Am Heart J* 1974; 87: 697-703.
12. Feldt RH, Avasthey P, Yoshimasu F, et al. Incidence of congenital heart disease in children born to residents of Olmsted country. Minnesota, 1950-1969. *Mayo Clin Proc* 1971; 46:794-799.
13. Ferencz C, Neill CA, Boughman JA, Rubin JD, Brenner JI, Perry LW. Congenital cardiovascular malformations associated with chromosomal abnormalities: an epidemiologic study. *J Pediatrics*, 1998; 114:79-86.
14. Stark JF, Gallivan S, Davis K, Hamilton JR, Monroe JL, Pollock JC, et al: Assessment of mortality rates for congenital heart defects and surgeons' performance. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 169-75.
15. Neill CA, Clark EB. *History of Pediatric Cardiology*. Paediatric Cardiology 2<sup>nd</sup> edition. Anderson R, Baker JB, Mac Cartney F, Rigby L, Shinebourne E, Tynan M. Ed. Churchill Livingstone. 2002. Cap. 1, 3-19.

16. Levy I, Ovadia B, Erez E, et al: Nosocomial infections after cardiac surgery in infants and children: Incidence and risk factors. *J Hosp Infect* 2003; 53:111–116 19.
17. Dagan O, Cox PN, Ford-Jones LE, et al: Nosocomial infection following cardiovascular surgery: Comparison of two periods, 1987 vs. 1992. *Crit Care Med* 1999; 27: 104 – 108.
18. Pollock E, Ford-Jones LE, Rebeyka I, et al: Early nosocomial infections in pediatric cardiovascular surgery patients. *Crit Care Med* 1990; 18:378–383.
19. Donowitz LG: High risk of nosocomial infection in the pediatric critical care patient. *Crit Care Med* 1986; 14:26–28.
20. Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Garrett DO, et al: A national point prevalence survey of pediatric intensive care unit acquired infections in the United States. *J Pediatr* 2002; 140: 432–438.
21. Villasis Keever MA, Zapata-Arenas DM, Penagos-Paniagua MJ. Frequency of postoperative fever in children with congenital heart disease undergoing cardiovascular surgery and associated risk factors. *Rev Esp Cardiol* 2002; 1063 – 1069.
22. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J: Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998, 24:680-684.
23. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC: The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002, 97:215-252.
24. Butler J, Rocker GM, Westaby S (1993) Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 55:552–559.
25. Hall RI, Smith MS, Rocker G (1998) The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 85:766–782.
26. Schroeder VA, Pearl JM, Schwartz SM, Shanley TP, Manning PB, Nelson DP. Combined steroid treatment for congenital heart surgery improves oxygen delivery and reduces post bypass inflammatory mediator expression. *Circulation* 2003; 107:2823-2828.
27. Pintar T, Collard CD. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Anesthesiol Clin North America* 2003; 21:453-464.
28. Lespron RMC. Respuesta inflamatoria sistémica en cirugía cardíaca pediátrica. *Arch Cardiol Mex* 2006; 76 Supl(2):92-99.
29. Kozik DJ, Tweddell JS. Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:2347-2354.
30. Prondzinsky R, Knüpfer A, Loppnow H, Redling F, Lehmann DW, Stabenow I, Witthaut R, Unverzagt S, Radke J, Zerkowski HR, Werdan K. Surgical trauma affects the proinflammatory status after cardiac surgery to a higher degree than cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:761-766.
31. Collard CD, Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury, *Anesthesiology* 2001; 94:1133-8.
32. Lequier LL, Nikaidoh H, Leonard SR, Bokovoy JL, White ML, Scannon PJ, Giroir BP. 3Preoperative and postoperative endotoxemia in children with congenital heart disease. *Chest* 2000; 117:1706-1712.

33. Rasmussen BS, Sollid J, Knudsen L, Chistensen T, Toft E, Tonnensen E. The release of systemic inflammatory mediators is independent of cardiopulmonary bypass temperature. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21:191-196.
34. Birdi I, Caputo M, Underwood M, Bryan AJ, Angelini GD. The effects of cardiopulmonary bypass temperature on inflammatory response following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16:540-545.
35. Christoph Sponholz, Yasser Sakr, Konrad Reinhart and Frank Brunkhorst: Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. *Critical Care* 2006, 10 (5): 1-11.
36. Aouifi A, Piriou V, Blanc P, Bouvier H, Bastien O, Chiari P, Rousson R, Evans R, Lehot JJ: Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *BrJ Anaesth* 1999, 83:602-607.
37. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, Blanc P, Bouvier H, Evans R, CelardM, Vandenesch F, Rousson R, Lehot JJ: Usefulness of procalcitonina for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 2000, 28:3171-3176.
38. Liliana Simon, France Gauvin, Devendra K. Amre, Patrick Saint-Louis, and Jacques Lacroix. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis; *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:206–17.
39. Liliana Simon, MS, MD; Patrick Saint-Louis, PhD; Devendra K. Amre, MBBS, PhD; Jacques Lacroix, MD, FRCP; France Gauvin, MSc, MD. 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 Vol. 9, No. 4: 407-413.
40. P. Marín Reina, I. Ruiz Alcántara, S. Vidal Micó, J.L. López-Prats Lucea y V. Modesto Alapont Exactitud del test de procalcitonina en el diagnóstico de bacteriemia oculta en pediatría: revisión sistemática y metanálisis; *An Pediatr (Barc)*. 2010: 1-10
41. Hovels-Gurich HH, Schumacher K, Vazquez-Jiminez JF, Qing M, Huffmeier U, Buding B, Messmer BJ, von Bernuth G, Seghaye MC: Cytokine balance in infants undergoing cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2002, 73:601-609.
42. Michalik DE, Duncan BW, Mee RB, Worley S, Goldfarb J, Danziger-Isakov LA, Davis SJ, Harrison AM, Appachi E, Sabella C: Quantitative analysis of procalcitonin after pediatric cardiothoracic surgery. *Cardiol Young* 2006, 16:48-53.
43. P. Maruna, K Nedelnikovic, R Gurlich. Physiology and genetics of procalcitonina, *Physiol Res*. 2000, 49, (1): 57-61.
44. Celebi S, Koner O, Menda F, Balci H, Hatemi A, Korkut K, Esen F: Procalcitonin kinetics in pediatric patients with systemic inflammatory response after open heart surgery. *Intensive Care Med* 2006, 32:881-887.
45. Skrak P, Kovacikova L, Kunovsky P: Procalcitonin, neopterin and C-reactive protein after pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Bratisl Lek Listy* 2007; 108 (12): 501-505.
46. Paddy McMaster, Dong Young Park, Frank Shann, Andrew Cochrane, Kevin Morris, James Gray, Serena Cottrell, John Belcher; 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), 2: 217-221.
47. D. Crespo-Marcos, C.Rey Galan, J.Lopez Herce Cid, M.Crespo Hernandez, A. Concha Torre y D. Perez Solis; Cinética de la proteína C reactiva y la procalcitonina

en el postoperatorio de cirugía cardíaca en niños, *An Pediatr (Barc)* 2010;73(4):162–168

48. S Kallel, W Jmel, A Jarraya, M Abdenadher, I Frikha y A Karouia; The role of procalcitonin and N-terminal pro-Btype natriuretic peptide in predicting outcome after cardiac surgery; *Perfusion* 2012 27(6) 504–511
49. Jesse Davidson, Suhong Tong, Amanda Hauck, D. Scott Lawson, Eduardo da Cruz y Jon Kaufman Kinetics of procalcitonin and C-reactive protein and the relationship to postoperative infection in young infants undergoing cardiovascular surgery, *Pediatric Research Volume 74 | Number 4 | October 2013*, 413-419
50. Dr. R. Phillip Dellinger y colaboradores, Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque séptico, *critical care medicine* Febrero de 2013 , Volumen 41, Número 2.
51. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH, Lezzoni LI. Consensus-based, method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123:110-118.

## ANEXOS.

### Anexo 1. RASCH-1

<p><b>Riesgo 1</b> Cirugía para defectos septales atriales (incluye defectos ostium secundum, del seno venoso, foramen oval permeable) Aortoplastia Cirugía para conducto arterioso persistente en &gt; 30 d Corrección de coartación en &gt; 30 d Cirugía para conexión anómala parcial de venas pulmonares.</p> <p><b>Riesgo 2</b> Valvulotomía o valvuloplastia aórtica en &gt; 30 d Resección de estenosis subaórtica Valvulotomía o valvuloplastia pulmonar Recambio de válvula pulmonar Infundibulectomía ventricular derecha Ampliación del tracto de salida pulmonar Corrección de fistula de arteria coronaria Corrección de defecto septal atrial y ventricular Corrección de defecto septal atrial ostium primum Corrección de defecto septal ventricular Cierre de defecto septal ventricular y valvulotomía pulmonar o resección infundibular Cierre de defecto septal ventricular y retiro de bandaje de arteria pulmonar Corrección de defecto septal inespecificado Corrección total de tetralogía de Fallot Corrección de conexión anómala total de venas pulmonares en ≤ 30 días Glenn Cirugía para anillo vascular Corrección de ventanas aorto-pulmonar Corrección de coartación en &lt; 30 d Corrección de estenosis de la arteria pulmonar Transección de la arteria pulmonar Cierre de aurícula común Corrección de fistula de ventrículo izquierdo a aurícula derecha</p> <p><b>Riesgo 3</b> Reemplazo de válvula aórtica Procedimiento de Ross Reparación del tracto de salida del ventrículo izquierdo Ventriculotomía Aortoplastia Valvulotomía mitral o valvuloplastia Recambio de válvula mitral Valvectomía de válvula tricúspide Valvulectomía o valvuloplastia tricúspideas Recambio de válvula tricúspide Reposicionamiento de válvula tricúspide en enfermedad de Ebstein en &gt; 30 d Corrección de arteria coronaria anómala sin túnel intrapulmonar Corrección de arteria coronaria anómala con túnel intrapulmonar</p>	<p>Cierre de válvula semilunar, aórtica o pulmonar Conducto de ventrículo derecho a arteria pulmonar Conducto de ventrículo izquierdo a arteria pulmonar Corrección de doble vía de salida de ventrículo derecho con o sin corrección de obstrucción ventricular derecha Fontan Corrección de canal AV completo o transicional con o sin recambio valvular Bandaje de arteria pulmonar Corrección de tetralogía de Fallot con atresia pulmonar Corrección de coarctación Fistula sistémico pulmonar Switch atrial Switch arterial Reemplazo de arteria pulmonar anómala Anuloplastia Corrección de coartación y cierre de defecto septal ventricular Resección de tumor intracardíaco</p> <p><b>Riesgo 4</b> Valvulotomía o valvuloplastia aórtica ≤ 30 d Konno Corrección de anomalía compleja (ventrículo único) mediante ampliación de defecto septal ventricular Corrección de conexión anómala total de venas pulmonares en ≤ 30 d Septectomía atrial Corrección de transposición, defecto septal ventricular y estenosis subpulmonar (Rastelli) Switch atrial con cierre de defecto septal ventricular Switch atrial con corrección de estenosis subpulmonar Switch arterial con retiro de bandaje de arteria pulmonar Switch arterial con cierre de defecto septal ventricular Switch arterial con corrección de estenosis subpulmonar Corrección de tronco arterioso Corrección de arco aórtico hipoplásico o interrumpido sin cierre de defecto septal ventricular Corrección de arco aórtico hipoplásico o interrumpido con cierre de defecto septal ventricular Injerto de arco transverso Unifocalización para tetralogía de fallot y atresia pulmonar Switch doble</p> <p><b>Riesgo 5</b> Reposicionamiento de válvula tricúspide para anomalía de Ebstein neonatal en ≤ 30 d Corrección de tronco arterioso y arco interrumpido</p> <p><b>Riesgo 6</b> Estadio 1 de corrección de síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (Norwood) Estadio 1 de corrección de síndrome de corazón izquierdo no hipoplásico Damus Kaye Stansel</p>
--	--

**Anexo 2:**

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Fecha de ingreso a UTIP \_\_\_\_\_ Registro hospitalario: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Telefono: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ meses

Sexo ( ) 1. Femenino 2. Masculino **Peso:** \_\_\_\_\_ Kg

**Cardiopatía:** \_\_\_\_\_

**Procedimiento realizado** \_\_\_\_\_

**Tiempo de isquemia miocárdica:** \_\_\_\_\_ minutos

**Grado de Hipotermia** ( ) 1. Leve (> 30°C) 2. Moderada (25 a 30° C) 3. Profunda (< 25° C)

**Tiempo de circulación extracorpórea:** \_\_\_\_\_ minutos

**Tiempo de pinzamiento aórtico** \_\_\_\_\_ minutos.

**Paro circulatorio** ( ) 1. Si 2. No

**RASCH-1** ( )

Riesgo 1 Riesgo 2 Riesgo 3 Riesgo 4 Riesgo 5 Riesgo 6

**Arritmias** ( ) 1. Si 2. No

Tipo de arritmia: \_\_\_\_\_

Tratamiento de la arritmia ( )

1. Farmacológico: \_\_\_\_\_ 2. Marcapasos

**Cantidad de sangrado** \_\_\_\_\_ ml

**Disfunción hemodinámica** ( ) 1. Si 2. No

- Taquicardia ( ) 1. Si 2. No

- Oliguria ( ) 1. Si 2. No

- Extremidades frías ( ) 1. Si 2. No

- Paro cardíaco ( ) 1. Si 2. No

- Acidosis metabólica ( ) 1. Si 2. No

1 EB \_\_\_\_\_ Lactato \_\_\_\_\_ mg/dl

2 EB \_\_\_\_\_ Lactato \_\_\_\_\_ mg/dl

- DAV Sat O2 > 30 % ( ) 1. Si 2. No

- Requerimiento de dispositivos de soporte mecánico cardiovascular:

( ) 1. Si 2. No

Dispositivo: \_\_\_\_\_

- Soporte inotrópico \_\_\_\_\_

- Necesidad de intervenciones para tratar disfunción hemodinámica

( ) 1. Si 2. No

Intervención: Esteroides \_\_\_\_\_ Vasopresina \_\_\_\_\_ Diálisis Peritoneal \_\_\_\_\_

**SOSPECHA DE INFECCIÓN**

- Antes de la cirugía tuvo alguno de los siguientes síntomas:

	SI	NO
○ Tos.	( )	( )
○ Erupción cutánea	( )	( )
○ Diarrea.	( ) ( )	( ) ( )
○ Rinorrea.	( )	( )
○ Otro especifique _____		



### **Anexo 3. Carta de Consentimiento Informado DEPARTAMENTO DE TERAPIA INTENSIVA.**

#### **Carta de consentimiento Informado para participar en el protocolo de investigación: CINETICA DE LA PROCALCITONINA COMO BIOMARCADOR DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA: “ESTUDIO PILOTO”**

##### **Investigador Responsable:**

Dr. José Luis Salinas  
Residente de Terapia Intensiva  
Hospital Infantil de México

Estimado (a) padre, madre o tutor del paciente: \_\_\_\_\_

Por medio de esta carta, lo (la) invitamos a participar en el estudio, el cual es una investigación que pretende conocer la respuesta del acto quirúrgico, al cual será sometido su niño, teniendo en cuenta que esta reacción a la operación puede ser muy intensa y a veces se puede asociar a infección (complicación que puede o no presentar en su niño después de la operación), hacer el diagnóstico de esta última entidad es difícil en las primeras horas después de la cirugía. Esta investigación estudiará a la procalcitonina para tratar de encontrar infección, midiéndola en forma seriada en los primeros 5 días post operatorios. Queremos que usted sepa que participar en esta investigación es totalmente voluntaria y que usted puede decidir no participar en el estudio sin que pierda la oportunidad de ninguna prestación a la que tiene derecho su hijo en el Hospital Infantil de México.

También es su derecho si así lo desea abandonar en un futuro este estudio, sin que eso represente ningún problema en el seguimiento y tratamiento de su enfermedad.

A continuación explicamos de forma breve en qué consiste este estudio para que, con toda la información usted voluntariamente pueda decidir si le interesa o no participar en él.

**LA FINALIDAD DEL ESTUDIO:** Como usted sabe y ya se le ha explicado en el departamento de cirugía cardiovascular, su hijo o hija tiene una enfermedad en su corazón que requiere de una cirugía, para la cual se necesita el empleo de circulación extracorpórea; lo que puede originar después de la cirugía el desarrollo de una respuesta muy intensa, pudiendo presentar una enfermedad llamada síndrome de bajo gasto cardiaco (falla del corazón), la cual consiste en disminución de la fuerza de contracción del corazón y un flujo no suficiente de sangre a todos los órganos, tomando en cuenta todos los eventos que intervienen en la circulación extracorpórea, pueden condicionar a que sus defensas bajen con el consiguiente riesgo de que su niño pueda infectarse. El estudio que estamos iniciando consiste en reunir a todos los niños sometidos a circulación extracorpórea que estén mal del corazón y se les va a tomar una muestra de sangre por punción de 1ml lo que equivale a un poca menos de 1/4 cucharilla de uno de sus brazos o su mano para medir a la procalcitonina una vez antes de la cirugía y 4 veces después.

La finalidad del estudio es conocer si es útil la procalcitonina sirve como marcador de infección en estos paciente,

##### **PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO:**

Se le realizarán los siguientes procedimientos:

1. Se tomaran muestras de sangre por personal capacitado y con experiencia, en los siguientes tiempos
  - a) Se tomara 1 ml un poco menos de ¼ cucharilla de sangre mediante una sola punción en uno de sus brazos con una jeringa desechable, previa a la cirugía. Esta muestra será usada para el análisis de la procalcitonina.
  - b) Se tomara 1 ml un poco menos de ¼ cucharilla mediante extracción de acceso vascular con jeringa desechable posterior a la cirugía inmediatamente al ingresar a terapia intensiva
  - c) Y se tomara 1 ml de sangre mediante extracción de catéter venoso central con jeringa desechable a las 24 horas del ingreso a terapia intensiva y así por 3 tomas más hasta el quinto día después de la cirugía.
2. El resto de los procedimientos son los que se realizan de forma habitual antes, durante y posterior a la cirugía.

Queremos que sepa, que no daremos a conocer ninguna información acerca de usted ni de su familia que los pueda identificar, debido a que la información que se recabe es absolutamente confidencial y con fines de investigación y solo el análisis de los resultados será publicado en revistas científicas.

**BENEFICIOS:**

Debemos comentarle que este protocolo no tiene beneficios para su hijo. El principal beneficio es para conocer si la procalcitonina sirve como marcador de infección temprano lo cual beneficiara en un futuro a todos los niños que sean sometidos a circulación extracorpórea y tengan una infección sean diagnosticados rápidamente y se inició temprano el tratamiento específico.

Además en el presente estudio podremos conocer, los valores o puntos de corte para el diagnóstico de infección de acuerdo a las diferentes patologías cardiaca y procedimientos realizados.

Nos comprometemos con usted a proporcionarle toda la información actualizada con respecto a este estudio así como los resultados preliminares del proyecto durante su realización.

También nos comprometemos a otorgarle a su hijo toda la atención médica requerida para este proyecto y para las situaciones derivadas de él así como a absorber todos los gastos adicionales derivados de esta investigación.

**RIESGOS Y MOLESTIAS:** Los posibles riesgos de la extracción de sangre son: dolor leve en el sitio de la punción, y ocasionalmente formación de moretones y rara vez infección en la piel o relacionada al catéter.

**COSTOS:** Tanto las extracciones de las muestras de sangre, como la determinación de procalcitonina no tienen ningún costo para usted.

Si surgiera algún problema o tuviese usted una pregunta con respecto a este estudio, a sus derechos como participante en la investigación o a cualquier lesión relacionada con la investigación, deberá usted comunicarse con los investigadores participantes del departamento de terapia intensiva al teléfono 52 28 99 17 ext. (de 8:00 am a 8:00 p.m. de lunes a viernes) Le sugerimos que conserve una copia de este documento para consultarla si es necesario.

He leído las explicaciones acerca de este estudio y se me ha dado la oportunidad de discutirlos y de hacer preguntas. Por este medio otorgo mi consentimiento para que mi hijo forme parte de los pacientes a estudiarse en el protocolo **“CINETICA DE LA PROCALCITONINA COMO BIOMARCADOR DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA: “ESTUDIO PILOTO”**

**Nombre y Firma** \_\_\_\_\_

**Padre:** \_\_\_\_\_

**Nombre y Firma** \_\_\_\_\_

**Madre:** \_\_\_\_\_

**Nombre y Firma del investigador principal**

\_\_\_\_\_  
**Nombre y firma de testigo 1**

\_\_\_\_\_  
**Nombre y firma de testigo 2**

México, D.F. \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_