



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO

DIVISIÓN DE PEDIATRÍA

RELACIÓN ENTRE PROCALCITONINA Y CITOCINAS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON CHOQUE SÉPTICO QUE INGRESAN AL SERVICIO DE  
TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

DR. JOSSMAR CORTES VALDERRABANO

ASESOR: DR. MARIO TORRES AMAYA.

PEDIATRA INTENSIVISTA DE HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

CIUDAD DE MEXICO, MARZO DEL 2016



HJM 2356/14R



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

---

DR CARLOS VIVEROS CONTRERAS  
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA

---

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

---

DR. MARIO ALBERTO TORRES AMAYA  
ASESOR DE TESIS  
NUMERO DE ACEPTACION HJM 2356/14R

## AGRADECIMIENTOS

Siempre y en todo momento, a Dios, que siempre me acompaña a cada paso y decisión, quien pone todo su amor en mis manos y trabajo, para cuidar a cada persona a mi cargo, y en especial a los niños.

A mi madre:

Quien desde pequeño me indujo por el camino de la medicina, emprendedora, estudiosa e inteligente, mi modelo a seguir, mi heroína, a quien más admiro en la vida, quien me ha inculcado valores a seguir y ante todo, quien me enseñó que la medicina es una ciencia en la cual se estudia toda la vida, el pilar de mi vida.

A mi abuela y mi tía:

Mis segundas madres, quienes han velado creyendo en mi, algunas veces con regañones, otras veces con cariño, pero siempre conmigo.

A mis hermanos:

Porque hemos pasado innumerables situaciones en la vida, aunque a veces discutimos, pero siempre me han mostrado su amor incondicional, Jonathan y Leticia, gracias hermanos porque siempre están a mi lado y me apoyan en todas las decisiones que tomo.

A mi familia:

Tíos, Primos, quienes son mi familia desde pequeño, hemos vivido juntos y siempre estarán ahí cuando los necesite, guiándome por el camino del bien.

A mis maestros:

Al maestro de maestros, Dr. Jorge Alberto Del Castillo Medina, quien se toma parte de su tiempo en enseñarnos el arte de la medicina, quien se interesa por nosotros, nos protege y nos aconseja, tengo el orgullo al decir que usted fue, es y será mi gran maestro.

A todos mis adscritos quienes a base de estudio y algunas veces regañones siempre se han interesado por el buen saber, la academia y sobre todo en el respeto al paciente, en especial al Dr. Mario Alberto Torres Amaya quien siempre ha creído en nosotros, el que se interesa por nuestro aprendizaje y quien confió en mi para ser mi asesor, sin olvidarme del Dr. Mario Adán Moreno quien me apoyo en este protocolo de investigación. Y todos aquellos maestros, que se tomaron 1 minuto de su tiempo en enseñarme o explicarme durante el desarrollo de mi residencia, muchas gracias.

A mis amigos:

Han sido parte importante de mi formación, más personal que profesional, Alejandro, Cristian, Luis Armando, Erick, Ricardo, Gerardo, Carlos, Cristóbal, Enrique, dicen que los amigos se cuentan con los dedos de la mano y le doy gracias a Dios que tengo que utilizar las dos para contar a los míos y como no agradecer a sus familias, por aguantarnos en las reuniones, cuidarnos y darnos amor de familia.

A mis pacientes:

De quienes aprendo cada día como ser mejor, a estas pequeñas personitas que me enseñan cosas maravillosas, quienes tienen tanto valor y cariño para dar, y te muestran que la fuerza y valor no la encuentras a través del tiempo, sino dentro de ti, tu amor a Dios, a la vida y la familia.

A mis compañeros y enfermeras, sin su apoyo, todo esto no sería posible.

Por último y no menos importante a mi estimada Andrea Herrera García, quien me ha asesorado en este arte de la investigación y me ha apoyado en esta etapa final de mi carrera.

GRACIAS A TODOS.

## CONTENIDO

CAPÍTULO	Página
1. RESUMEN.....	6
2. ANTECEDENTES.....	10
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
a. JUSTIFICACIÓN.....	15
b. OBJETIVOS.....	15
4. HIPOTESIS.....	15
5. METODOLOGIA DEL ESTUDIO	
a. TIPO DE ESTUDIO.....	16
b. TIPO DE MUESTREO.....	16
c. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	16
d. CRITERIOS	
CRITERIOS DE INCLUSION.....	16
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	16
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	16
e. VARIABLES.....	16
f. MATERIAL Y METODOS	
PROCEDIMIENTOS.....	20
g. ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	20
4. RESULTADOS.....	21
5. DISCUSION.....	25
6. CONCLUSIONES.....	25
7. BIBLIOGRAFÍA.....	27

## 1. RESUMEN

**Antecedentes:** Sepsis es la manifestación clínica de una respuesta sistémica del organismo a una infección, considerando al choque séptico una entidad dentro del terreno de la medicina que ha tomado gran auge en el pasar de los años. Anteriormente, en el país existía gran mortalidad de pacientes por dicha patología. En la actualidad se realizan innumerables estudios de investigación para poder prevenir, diagnosticar y tratar a esta patología, con nuevos biomarcadores como lo es la procalcitonina y las citocinas.

**Justificación:** El Hospital Juárez de México se considera un hospital de tercer nivel, cada vez con más servicios y subespecialidades pediátricas; a su vez, cuenta con un laboratorio de inmunología en el área de investigación donde actualmente se llevan a cabo diversos tipos de investigación, considerados a la vanguardia en países de primer mundo.

**Objetivo:** Comparación en la utilidad de la determinación temprana de choque séptico, utilizando procalcitonina y citocinas en pacientes que ingresan al servicio de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital Juárez de México.

**Material y métodos.** Se realizó de un estudio no experimental, transversal, correlacional y prospectivo. Para este estudio se tomarán muestras sanguíneas en un tubo con EDTA y otro sin anticoagulante para citocinas, y otro seco para la prueba de procalcitonina, a pacientes con edad comprendida entre 1 mes y 16 años, que ingresen al servicio de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital Juárez de México, tras consentimiento informado firmado por el responsable del paciente. En un periodo comprendido del 1° de enero al 31 de diciembre del 2015. Una vez tomada la muestra, se enviará de inmediato al laboratorio de Inmunología de la División de Investigación y al Laboratorio Central para el proceso de las muestras por medio de técnicas de citometría de flujo, el cual será realizado por personal especializado dicho servicio.

**Criterios de inclusión:** Todos los pacientes de un mes de vida hasta 16 años, que se encuentren hospitalizados en el servicio de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital Juárez de México con diagnóstico de choque séptico. Sexo indistinto.

**Criterios de no inclusión** Pacientes que ingresen solo para monitorización hemodinámica. Pacientes sin diagnóstico de choque séptico. Pacientes menores de un mes o mayores de 16 años de edad.

**Criterios de exclusión** Pacientes que deseen salir del protocolo, pacientes cuyos estudios no se realicen.

### **Resultados:**

En el periodo comprendido del 1° de enero al 31 de diciembre del 2015, ingresaron a Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital Juárez de México un total de 23 pacientes (n=23), de los cuales el 65.2% pertenecían al género masculino y 34.8% al género femenino. En cuanto a la edad, se obtuvo un promedio de 106 meses, es decir, 8.8 años; desviación estándar de 5.1 años, y un rango de 17.2 años. Se obtuvo el valor de la media de IL-12 de 13.7291, TNF de 9.9196, IL-10 de 286.3783, IL-6 de 1000.5299, IL-1B de 8.9361, IL-8 de 2017.0652 y Procalcitonina de 33.1796, encontrando una correlación estadísticamente significativa entre IL-1B y IL-12, relación directamente proporcional y de magnitud moderada (r:0.504, p:0.14).

De igual forma, IL-10 y IL-6 correlacionaron positivamente de manera significativa, evidenciando una fuerza de relación muy alta, casi perfecta (r0.905, p0.000). Finalmente, se observó correlación directamente proporcional entre IL-6 y IL-1B, con magnitud moderada y significancia estadística (r0.514, p 0.012).

### **Conclusión:**

En esta investigación podemos señalar la relación directamente proporcional y estadística de ciertas interleucinas entre sí; sin embargo, no se muestra correlación entre las antes mencionadas y la procalcitonina, al observar la tabla de resultados se pensaría que todas las interleucinas se elevarían en una manera directamente proporcional en un proceso agudo de infección; sin embargo, estadísticamente no lo es así, se encuentra una correlación casi perfecta con la interleucina 10 y la interleucina 6, esto es de llamar la atención, puesto que la literatura marca a la interleucina 1 y 6 como las inflamatorias agudas, la procalcitonina tampoco guarda correlación estadística comparándola con alguna otra citocina, por lo que a

futuro se puede tomar estas 2 interleucinas para investigar cual es más sensible y específica en el proceso de choque séptico, así como un indicador de gravedad o sobrevida.

## **TITULO:**

Relación entre procalcitonina y citocinas en pacientes pediátricos con choque séptico que ingresan al servicio de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital Juárez de México.

## **ANTECEDENTES:**

Sepsis es la manifestación clínica de una respuesta sistémica del organismo a una infección,<sup>(1,2)</sup> y de acuerdo al consenso del 2005, se elaboraron las siguientes definiciones:

- Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS)
- Sepsis
- Sepsis grave
- Choque séptico

El SRIS está determinado por la presencia de al menos dos de los siguientes cuatro criterios:

- temperatura central  $>38.5$  o  $<36$  °C
- taquicardia (FC promedio  $>2$  desviaciones estándar por encima de lo normal para la edad ) en ausencia de estímulo externo , uso crónico de fármacos o dolor crónico, o elevación persistente no explicada por otras causas durante un período de media hora a 4 horas ó

Para niños de  $< 1$  año, bradicardia (FC promedio  $<$  percentil 10 para la edad en ausencia de estímulo vagal externo, fármacos bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos o cardiopatía congénita ) o depresión persistente no explicada por otras causas durante un período de media hora.

- Frecuencia respiratoria promedio  $>2$  desviaciones estándar por encima de lo normal para la edad o ventilación mecánica para un proceso agudo que no está

relacionado con enfermedad neuromuscular subyacente ni con anestesia general.

- Recuento de leucocitos alto o bajo para la edad (que no se deba a leucopenia inducida por quimioterapia ) o >10% de neutrófilos inmaduros.

La sepsis se define como SRIS cuando se sospecha o se demuestra la presencia de infección, o bien cuando es consecuencia de ésta.

La sepsis grave se define como:

- Sepsis más disfunción cardiovascular o síndrome de dificultad respiratoria aguda o
- Sepsis más insuficiencia de dos o más órganos.

El choque séptico se define como sepsis con disfunción cardiovascular (hipotensión, uso de fármacos vasoactivos, perfusión de órganos inadecuada) pese a la administración intravenosa de bolos de líquidos isotónicos >40ml/kg en una hora. <sup>(3)</sup>

La desnutrición, prematurez o los padecimientos congénitos, así como la inmadurez del sistema inmune son factores de riesgo en los niños que los hacen más susceptibles a la infección. Estas condiciones permiten la instalación de la infección de manera gradual y apenas perceptible en sus inicios con síntomas que no son específicos y cuando aparecen las manifestaciones floridas el paciente se encuentra gravemente enfermo. Por ejemplo E. Volante reportó una incidencia en recién nacidos (1-10/1000 recién nacidos vivos) y el porcentaje de mortalidad muy alta: 15-50% de los niños afectados <sup>(4)</sup>

Las manifestaciones clínicas no son específicas y los parámetros de laboratorio como son cuenta de glóbulos blancos o proteína C reactiva (PCR) son de valor limitado en la identificación de los niños afectados <sup>(5)</sup>

Así mismo en otros estudios, <sup>(6)</sup> la cuenta de glóbulos blancos mostró una menor sensibilidad en la detección de infección neonatal, de la misma manera la combinación en la cuenta de neutrófilos totales, la relación bandas/neutrófilos y la cuenta plaquetaria no

fue lo suficientemente específica y sensible para esta patología. <sup>(7)</sup>. La proteína C reactiva se ha estudiado como un indicador temprano de Sepsis. <sup>(8)</sup>

Los síntomas más específicos, como la hipotensión arterial o elevación del lactato sérico, a menudo indican la progresión de la disfunción de órganos (sepsis grave) asociadas a una tasa de mortalidad que aumenta de 35% a 70%. La terapia temprana dirigida puede reducir la mortalidad significativamente si se inician a las 6 horas <sup>(9)</sup>, lo cual resalta la necesidad de herramientas de diagnóstico confiables. Los requisitos para un marcador de sepsis ideal son alta sensibilidad y especificidad, fácil manejo y bajos costos. El marcador debe ser capaz de indicar las etapas de la enfermedad y el pronóstico del paciente <sup>(10)</sup>

Un marcador de sepsis es útil solo si añade valor al juicio clínico del médico. Idealmente un marcador de infección o sepsis deberán cumplir los siguientes requisitos:

1. Debe acortar el tiempo y mejorar el diagnóstico.
2. Debe facilitar la diferenciación entre inflamación de causa infecciosa y no infecciosa y sus secuelas en la disfunción de órganos y choque.
3. Debe permitir la diferenciación entre infección viral y bacteriana.
4. Debe reflejar la eficacia del tratamiento antimicrobiano y otras medidas de control con mayor precisión que las convencionales como la clínica y el laboratorio.

En los pacientes con sepsis, los hemocultivos son positivos en no más de 30% a 40% <sup>(10)</sup> y también se pueden encontrar en pacientes sin sepsis. Los resultados positivos pueden indicar colonización o contaminación sin relevancia fisiopatológica.

Los biomarcadores de sepsis se derivan de la compleja respuesta del huésped a un estímulo infeccioso. Entre otros, toxinas bacterianas o antígenos de la superficie de membrana pueden iniciar la activación plasmática (sistema del complemento, cascada de la coagulación, sistema caliceína, eicosanoides) y vías celulares (granulocitos, trombocitos, macrófagos, células endoteliales) así como liberación de diferentes mediadores (citocinas, quimiocinas, proteínas de fase aguda). <sup>(10)</sup>

La endotoxina bacteriana activa los monocitos, macrófagos, linfocitos, fibroblastos, y células endoteliales que producen y secretan IL-1, FNT- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IL-6, IL-8, y otras citocinas pro inflamatorias. La IL-6 es estimulada por la IL-1, FNT- $\alpha$ , y la

endotoxina de la infección bacteriana y viral; actúa como un indicador de la activación de las células T que induce la secreción de anticuerpos por las células B y que también induce diferenciación de las células T citotóxicas, además inhibe la producción de FNT- $\alpha$ .

La PCR es una proteína de fase aguda con propiedades pro y anti-inflamatorias, liberada por células hepáticas por estimulación de mediadores inflamatorios como IL-6 e IL-8. <sup>(11)</sup> Aunque algunos estudios evalúan positivamente el incremento de los niveles plasmáticos de la PCR en pacientes con infección y sepsis, muchos otros estudios no muestran un impacto en la elevación de ésta para dicho diagnóstico o para evaluación de sepsis severa. La PCR se encuentra en muchas enfermedades no infecciosas, como enfermedades autoinmunes y reumáticas, síndromes coronarios agudos, tumores malignos y después de cirugía. <sup>(12)</sup>

Las citocinas es la primer respuesta del huésped a un daño inflamatorio. Son glicoproteínas liberadas por los macrófagos, monocitos, linfocitos y células endoteliales. Estas se pueden elevar dependiendo de la etapa de la sepsis. Sin embargo, juegan un papel menor, ya que tienen una vida media muy corta (minutos). Pueden ser inducidas también por causas no infecciosas, como la cirugía o enfermedades autoinmunes. FNT-  $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, e IL-10 son las citocinas más importantes asociadas a sepsis. <sup>(10)</sup>

Se ha demostrado que la IL-6 es de valor diagnóstico en sepsis. En el estudio de Nese y col <sup>(13)</sup> los niveles de FNT- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  se incrementaron en pacientes neonatos con sepsis. En los pacientes pediátricos oncológicos con fiebre y neutropenia Diepold and col. <sup>(14)</sup> encontraron niveles de IL-6 elevados, lo cual constituyó el mejor parámetro para determinar la selección de la terapia antimicrobiana. Fiorito y col. <sup>(15)</sup> determinaron en pacientes con sepsis y choque séptico procalcitonina plasmática e IL-6, encontrando que la IL-6 y la procalcitonina son de ayuda en la detección temprana en los pacientes pediátricos con sepsis y que se encuentran niveles elevados de IL-6 en un 100% en pacientes con shock séptico y en un 97.8% en pacientes sépticos únicamente. <sup>(16)</sup> En otro estudio, Khassawneh <sup>(17)</sup> utilizó marcadores diagnósticos para sepsis neonatal comparado con Proteína C reactiva, IL -6 e IgM, siendo la IL-6 el marcador más importante en sepsis neonatal. En un estudio de Kitanovski y col. <sup>(18)</sup> en 32 niños con cáncer, la IL-6 y la

procalcitonina fueron más sensibles y específicas para determinar bacteriemia y sepsis clínica que la PCR, sobre todo en los niños con fiebre y neutropenia.

En los pacientes pediátricos que cursan con meningitis y sepsis implican dificultades terapéuticas. El utilizar marcadores como IL-1 $\beta$ , IL -6, FNT- $\alpha$  e INF- $\alpha$  orientan en la severidad de la enfermedad y sirven como predictores de morbimortalidad en dichos pacientes. <sup>(19)</sup> La IL-1 es predominantemente pro inflamatoria y se manifiesta durante la infección. La regulación de la actividad de la IL-1 es mucho más compleja. Los efectos pro inflamatorios de la IL-1 son mediados por la IL-1 $\alpha$ . Los niveles de IL-1 $\beta$  se incrementan en pacientes con choque séptico severo.

La IL-6 tiene propiedades pro y anti-inflamatorias y puede servir como un predictor de alarma en humanos en condiciones de sepsis o bien como un indicador de la liberación de otras citocinas pro inflamatorias como son FNT  $\alpha$  e IL -8.

En los estudios de Verboon y col, <sup>(20)</sup> la determinación de IL-8, IL-6 y procalcitonina en el diagnóstico de sepsis bacteriana se evaluó la necesidad o no de utilizar antibióticos lo cual reduce en forma significativa la terapia antibiótica innecesaria.

La procalcitonina (PCT) es un péptido de la calcitonina. En individuos sanos los niveles de PCT están por debajo de 0.1ng/mL. En los pacientes con sepsis, los niveles pueden aumentar de 5.000 a 10.000 veces. Las endotoxinas bacterianas son un importante estímulo para la inducción de PCT así como las infecciones por bacterias Gram +. Aparte de las infecciones bacterianas, la cirugía mayor, traumatismo grave o las quemaduras pueden inducir un aumento en los niveles de PCT, aunque dichos niveles no son tan altos como en pacientes con sepsis grave o choque séptico. La elevación se detecta dos horas después de la endotoxemia o bacteriemia. Varios estudios confirman la PCT como marcador de infección severa y sepsis. Los aumentos inespecíficos se han reportado en recién nacidos, pero la monitorización diaria resulta útil para detectar complicaciones sépticas tempranas. <sup>(10,21)</sup> La PCT puede distinguir mejor entre causas infecciosas y no infecciosas de falla orgánica o choque que otros marcadores. En varios estudios de predicción en pacientes críticamente enfermos, la PCT resultó ser superior al FNT-  $\alpha$ , IL-6 y PCR. <sup>(22)</sup>

Los requisitos para el uso clínico de un marcador de sepsis demanda que los resultados de dichos marcadores sean capaces de alterar significativamente la toma de decisiones clínicas. Hasta la fecha, solo unos pocos marcadores son capaces de cumplir con tales requisitos. Este es el caso de la IL-6 e IL-8, que se utilizan hasta cierto grado en pediatría y neonatología. La PCT ha cobrado cada vez mayor aceptación clínica en los últimos años por las razones expuestas más adelante. Ésta ha sido aprobada por la FDA como una herramienta para la evaluación del riesgo en pacientes en estado crítico de la progresión a sepsis grave y choque séptico.

Un número de estudios indican que la sensibilidad y especificidad de la PCT en sepsis grave es superior a la PCR, IL-6, IL-8 a los parámetros convencionales, como el recuento de leucocitos y la temperatura corporal. Actualmente es el único marcador de sepsis útil para la diferenciación de causas infecciosas y no infecciosas de disfunción orgánica y choque séptico. Así como el curso de los niveles séricos de la PCT reflejan el éxito del tratamiento rápido de la infección o sepsis incluso mejor que los niveles de PCR.

(10)

#### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

El propósito del actual estudio es investigar si existe relación en el aumento de interleucinas y procalcitonina en pacientes pediátricos diagnosticados con choque séptico, tiene gran importancia, puesto que dicha patología es en alto porcentaje mortal al momento de instaurarse, por lo que se debe encontrar algún marcador sensible y específico para realizar el diagnóstico temprano, evitando así hospitalizaciones prolongadas, mayor uso de recursos económicos y aumento en la mortalidad.

#### **JUSTIFICACIÓN:**

En la actualidad no se cuenta con algún estudio en pacientes pediátricos que relacione este tipo de variables en un padecimiento como lo es el choque séptico. Al momento en no se ha establecido un rango de normalidad para citocinas plasmáticas en pacientes pediátricos, por lo que toda elevación se marcará como patológica o como respuesta a inflamación. Es probable que el conocer los niveles de citocinas plasmáticas

pueda utilizarse en el futuro como biomarcadores en la etapa aguda de la sepsis y poder así establecer un tratamiento oportuno. De ahí la relevancia de investigar qué tipo de citocinas plasmáticas predominan en diferentes tipos de infecciones que inducen choque séptico.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

¿Existe relación entre los niveles de procalcitonina y citocinas en pacientes pediátricos con choque séptico ?

### **OBJETIVO PRINCIPAL:**

Determinar que si existe una relación entre procalcitonina y citocinas plasmáticas para diagnóstico temprano de choque séptico en pacientes pediátricos.

### **OBJETIVO SECUNDARIO**

- Determinar si existe relación entre los diferentes niveles de citocinas plasmáticas, así como citocinas y procalcitonina en pacientes pediátricos con choque séptico.

### **HIPÓTESIS DE INVESTIGACION.**

Si existe una correlación directamente proporcional entre los niveles de citocinas plasmáticas y procalcitonina en la determinación de choque séptico en forma temprana.

### **HIPÓTESIS NULA**

No existe correlación directamente proporcional entre los niveles de procalcitonina y citocinas plasmáticas en pacientes con choque séptico.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

Se estudiarán a todos los pacientes que ingresen al servicio de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital Juárez de México en el lapso de un año y que cumplan los criterios de inclusión.

## **TIPO DE ESTUDIO:**

Se trata de un estudio no experimental, transversal, correlacional y prospectivo.

## **MUESTREO:**

No probabilístico de sujetos tipo.

## **CRITERIOS DE INCLUSION:**

1. Todos los pacientes de un mes de vida hasta 16 años, que se encuentren hospitalizados en el servicio de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital Juárez de México con diagnóstico de choque séptico.
2. Consentimiento informado de los padres.

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

1. Pacientes que ingresen solo para monitorización hemodinámica.
2. Pacientes sin diagnóstico de choque séptico.
3. Pacientes menores de un mes o mayores de 16 años de edad.
4. Pacientes los cuales los padres no acepten la toma de muestra.

## **CRITERIOS DE ELIMINACION**

1. Muestras séricas las cuales son procesadas en un tiempo fuera del rango permitido.

## **IDENTIFICACION DE VARIABLES**

### 1. Choque séptico :

- Definición: Es la respuesta sistémica del huésped a la infección. Comprendiendo la evidencia definitiva de infección además de los signos clínicos: Temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$  , Frecuencia cardiaca  $>90$  latidos/min, Frecuencia respiratoria  $>20$  respiraciones/min o  $\text{PaCO}_2 <32$  mmHg, recuento

de glóbulos blancos  $>12.000$  células/mm<sup>3</sup>,  $<4000$  células/mm<sup>3</sup>, o  $>10$  % de formas inmaduras (en banda), con disfunción cardiovascular (hipotensión, uso de fármacos vasoactivos, perfusión de órganos inadecuada) pese a la administración intravenosa de bolos de líquidos isotónicos  $>40$  mL/Kg en una hora.

- Tipo de variable: Nominal.
- Parámetro de medición: presente o ausente.
- Sin unidad de medición.

2. Procalcitonina : Reactante de fase aguda útil en la diferenciación de enfermedades infecciosas bacterianas graves, de procesos inflamatorios de otras etiologías, siendo el principal estímulo la presencia de endotoxinas en sangre, aunque también se describe su elevación leve en respuesta a infecciones virales, infección bacteriana localizada, neoplasias y padecimientos autoinmunes. Su grado de elevación es dependiente de la gravedad del cuadro clínico. Existen recomendaciones para su determinación cuando se requiere apoyo diagnóstico en estados de respuesta inflamatoria sistémica, como auxiliar de monitoreo en la evolución y el tratamiento de enfermedades infecciosas bacterianas, como instrumento diagnóstico en fiebre de origen desconocido, en monitorización de estados inflamatorios no infecciosos y como indicador pronóstico en casos de sepsis grave y falla orgánica múltiple

- Tipo de variable: Razón.
- Parámetro de medición: Finita.
- Unidad de medición: pg./ml.

3. Interleucina 8: (IL-8)

- Definición: es una citocina de la familia de las quimiocinas, de naturaleza pro inflamatoria. Es un potente factor quimiotáctico de neutrófilos, regula la producción de proteínas de adhesión y la formación de lípidos bioactivos y amplifica la respuesta inflamatoria local.

- Tipo de Variable: Razón
- Parámetro de medición: finita
- Unidad de medición: pg./ml

#### 4. Interleucina 1 (IL-1)

- Definición: citocina con efectos pro inflamatorios. Ejerce efectos sinérgicos al estimular la cascada de mediadores inflamatorios, desencadenando el denominado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica como consecuencia de la infección
- Tipo de Variable: Razón
- Parámetro de medición: finita
- Unidad de medición: pg./ml

#### 5. Interleucina 6: (IL-6)

- Definición: Citocina con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta a FNT □. activa a los linfocitos T citotóxicos, células plasmáticas, modula la hematopoyesis y es la responsable, junto con la IL-1, de la síntesis de proteínas como el fibrinógeno.
- Tipo de Variable: Razón
- Parámetro de medición: finita
- Unidad de medición: pg./ml

#### 1. Interleucina 10: (IL-10)

- Definición: también conocida como factor de inhibición de la síntesis de citocinas (CSIF sus siglas en inglés), es una citocina con propiedades antiinflamatorias capaz de inhibir la síntesis de citocinas proinflamatorias por los linfocitos T y los macrófagos.

- Tipo de Variable: Razón
- Parámetro de medición: finita
- Unidad de medición: pg./ml

## 2. Interleucina 12: (IL-12)

- Definición: es una citocina proinflamatoria producida en células presentadoras de antígenos. Promueve la activación de la inmunidad celular mediante la activación de los linfocitos T colaboradores tipo 1. Está involucrada en la diferenciación de células CD4+ en células T<sub>H</sub>1. Estimula la producción y citotoxicidad de las células T citotóxicas y de las células NK. También estimula la producción de interferon  $\gamma$ .
- Tipo de Variable: Razón
- Parámetro de medición: finita
- Unidad de medición: pg./ml

## 3. Factor de Necrosis Tumoral (TNF)

- Definición: Citoquina con propiedades proinflamatorias. Interviene en la inflamación y la destrucción articular secundarias a la artritis reumatoide, así como en otras patologías. Estimular la cascada de mediadores inflamatorios
- Tipo de Variable: Razón.
- Parámetro de medición: finita
- Unidad de medición: pg./ml

## **MATERIAL Y METODOS:**

Para este estudio se tomarán muestras sanguíneas en un tubo con EDTA y otro sin anticoagulante para citocinas, y otro seco para la prueba de procalcitonina a pacientes con edad comprendida entre 1 mes y 16 años que ingresen al servicio de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital Juárez de México, tras consentimiento informado firmado por el responsable del paciente.

Una vez tomada la muestra, por parte del personal médico residente se enviará de inmediato al laboratorio de Inmunología de la División de Investigación y a laboratorio central, para el proceso de las muestras por medio de técnicas de citometría de flujo, el cual será realizado por personal especializado dicho servicio.

#### **PROCEDIMIENTO:**

Procedimiento para la cuantificación de subpoblaciones de Linfocitos T en sangre periférica

- 1.-Obtener 3 mL de sangre periférica en un tubo con anticoagulante EDTA y 3mL de sangre en frasco sin anticoagulante, se enviarán a laboratorio de inmunología, sin congelar, previa identificación de las muestras así como de su respectiva solicitud de estudio.
- 2.- En dicho laboratorio se depositarán en un tubo BD Trucount más 50  $\mu$ L sangre periférica
3. Incubar los tubos a temperatura ambiente durante 15 minutos
- 4.-Depositar en los tubos previamente incubados 450  $\mu$ L de la solución de lisis.
- 5.-Realizar la cuantificación de las sub poblaciones por medio del Citómetro de Flujo FACScalibur (Becton Dickinson) con el Software MultiSET.

Procedimiento para la detección de citocinas solubles en suero mediante el kit BD CBA (cytometric beads array) Inflamatorio Humano

El kit BD CBA inflamatorio humano puede ser usado para medir cuantitativamente IL -8, IL-1B, IL-6, IL-10, FNT, IL-12p70 en plasma.

Obtener 3 mL de sangre periférica, recabada en el tubo sin anticoagulante, el suero por centrifugación para su procesamiento.

- 1.-Mezclar 10  $\mu$ L de la suspensión de perlas de captura de citocinas.
- 2.-Obtener el botón de las perlas mezcladas por centrifugación y aspirar el sobrenadante (centrifugar 5 minutos a 200 g, se retira el sobrenadante).

- 3.-Resuspender el botón de las perlas de captura con el BUFFER (H) (cuya función es bloquear las proteínas). Se re-suspende con el mismo volumen retirado en el paso 2. Mezclar por vortex. Incubar 30 minutos a temperatura ambiente y proteger de la luz.
- 4.-Transferir 50µL de la mezcla de perlas de captura a cada tubo de análisis.
- 5.-Reconstituir los estándares de citocinas liofilizados, en el diluyente de análisis (G).
- 6.-Añadir Estándares (C) por dilución de análisis (G)
- 7.-Añadir el reactivo de detección PE (B)
- 8.-Añadir los estándares diluidos y test de muestra a los tubos apropiados de muestras (50µL/tubo). Incubar 3 horas a T ambiente (proteger de la luz).
- 9.-Lavar las muestras con 1 mL de solución Buffer de lavado (F) y centrifugar
- 10.-Añadir 300 µL de Buffer de lavado a cada tubo de ensayo y tubos de análisis de muestra.

La cuantificación de citocinas en suero se realizará por Citometría de Flujo y se analizará usando el Software CBA Folder Excel 98 (BD Biosciences).

Toma de procalcitonina

1. En un tubo seco se colocarán 3mL de sangre periférica.

## **ANALISIS DE LOS DATOS**

Se utilizó el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences Version 19.1 y se correrá el coeficiente de correlación de Pearson así como frecuencias y estadísticos descriptivos para el análisis de los datos.

## **RESULTADOS.**

En el periodo comprendido del 1 de Enero del 2014 al 31 de Diciembre del 2014, ingresaron a Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital Juárez de México un total de 23(n=23). De los cuales el 65.2% pertenecían al género masculino y 34.8% al género

femenino (Tabla 1). En cuanto a la edad se obtuvo un promedio de 106 meses, es decir, 8.8 años; desviación estándar de 5.1 años, y un rango de 17.2 años (Tabla 2).

**Tabla 1. Género**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Masculino	15	65.2	65.2	65.2
	Femenino	8	34.8	34.8	100.0
	Total	23	100.0	100.0	

**Tabla 2. Estadísticos descriptivos**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad en meses	23	9	216	106.74	62.007

En la Tabla 3 se desglosan los resultados absolutos obtenidos, registrando la fecha de la toma de la muestra del paciente, el expediente del mismo, así como, los niveles de interleucinas y procalcitonina.

**Tabla 3. Resultados de Laboratorio**

FECHA	EXPEDIENTE	IL 12	TNF	IL 10	IL 6	IL 1B	IL 8	PROCAL CITONINA
10.02.2014	924039	7.7	0	11.6	17.1	10.4	31.8	4.1
21.02.2014	925659	7.1	0	12.7	8.7	0	56.6	1.3
21.03.2014	922881	7.6	0	14.5	20.5	0	107.9	15.6
26.04.2014	924247	7.0	0	20.6	658.7	13.9	4769.3	31.1

28.05.2014	950301	8.0	0	15.4	10.1	6.1	39.2	35.5
28.05.2014	944272	7.7	0	10.4	20.4	0	34.4	35.5
18.06.2014	941844	7.3	0	47.4	88.2	0	226.7	0.06
18.06.2014	950151	7.3	0	12.0	10.7	6.6	27.9	0.27
03.07.2014	849687	26.5	0	75.8	2279.9	0	7821.5	0.46
07.07.2014	953147	7.8	0	16.9	39.6	10.1	15047.6	7.37
10.09.2014	960502	7.7	0	87.9	156.2	7.1	9139.9	135.6
11.09.2014	961511	9.0	0	57.8	701.2	7.1	2122.1	1.13
03.11.2014	967530	6.8	0	13.1	11.6	7.5	145.6	0.92
03.11.2014	879410	6.9	0	13.5	49.6	7.9	89.2	0.42
04.11.2014	958673	7.0	0	26.2	158.2	11.4	218.0	363.7
06.11.2014	967773	7.7	13.6	13.3	55.4	23.1	10.0	73.5
06.11.2014	898926	116.2	14.0	21.2	38.5	29.4	302.1	7.1
06.11.2014	964150	7.0	0	16.2	142.0	9.0	1997.5	0.9
10.11.2014	968310	7.1	0	11.2	18.6	8.7	600.6	1.3
13.11.2014	968544	19.20	166.2	497.2	5081.9	17.6	2484.2	6.4
14.11.2014	940918	7.7	0	11.8	08.7	0	312.4	1.02
14.11.2014	968480	7.4	0	17.5	132.4	0	157.1	1.03
18.12.14	971682	11.2	31.8	5561.3	13302.8	28.8	649.7	38.5

De los resultados anteriores se realizaron estadísticos descriptivos de los cuales destacan los Valores promedio de las citocinas y la procalcitonina (Tabla 4), de tal forma que se obtuvo el valor de la media de IL-12 de 13.7291, TNF de 9.9196, IL-10 de 286.3783, IL-6 de 1000.5299, IL-1B de 8.9361, IL-8 de 2017.0652 y Procalcitonina de 33.1796.

**Tabla 4. Estadísticos descriptivos**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
IL-12	23	6.86	116.25	13.7291	22.81499
TNF	23	.00	166.25	9.8196	34.91721
IL-10	23	10.42	5561.32	286.3783	1154.29264
IL-6	23	8.73	13302.86	1000.5291	2907.65088
IL-1B	23	.00	29.40	8.9361	8.81924
IL-8	23	10.05	15047.62	2017.0652	3790.69661
Procalcitonina	23	.06	363.70	33.1796	78.66848

La Tabla 5 muestra todas las correlaciones posibles entre las variables, encontrando una correlación estadísticamente significativa entre IL-1B y IL-12, relación directamente proporcional y de magnitud moderada ( $r:0.504$ ,  $p:0.14$ ).

**Tabla 5. Correlaciones**

		IL-12	TNF	IL-10	IL-6	IL-1B	IL-8	Procalcitonina
IL-12	Correlación de Pearson	1	.125	-.019	.009	.504*	-.036	-.098
	Sig. (bilateral)		.570	.933	.966	.014	.870	.657
TNF	Correlación de Pearson	.125	1	.221	.468*	.379	-.006	-.068
	Sig. (bilateral)	.570		.311	.024	.074	.978	.759
IL-10	Correlación de Pearson	-.019	.221	1	.950**	.509*	-.067	.012
	Sig. (bilateral)	.933	.311		.000	.013	.760	.957
IL-6	Correlación de Pearson	.009	.468*	.950**	1	.514*	-.001	-.022
	Sig. (bilateral)	.966	.024	.000		.012	.996	.920
IL-1B	Correlación de Pearson	.504*	.379	.509*	.514*	1	-.021	.148
	Sig. (bilateral)	.014	.074	.013	.012		.926	.499
IL-8	Correlación de Pearson	-.036	-.006	-.067	-.001	-.021	1	.015
	Sig. (bilateral)	.870	.978	.760	.996	.926		.947
Procalcitonina	Correlación de Pearson	-.098	-.068	.012	-.022	.148	.015	1
	Sig. (bilateral)	.657	.759	.957	.920	.499	.947	

\*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

TNF y IL-10 correlacionaron positivamente, mostrando magnitud moderada y significancia estadística ( $r=0.468$ ,  $p=0.24$ ). Otra correlación estadísticamente significativa se observó entre IL-10 y IL-1B, relación moderada y directamente proporcional ( $r=0.509$ ,  $p=0.013$ ).

De igual forma IL-10 y IL-6 correlacionaron positivamente de manera significativa, evidenciando una fuerza de relación muy alta ( $r=0.905$ ,  $p=0.000$ ).

Finalmente, se observó correlación directamente proporcional entre IL-6 y IL-1B, con magnitud moderada y significancia estadística ( $r=0.514$ ,  $p=0.012$ ).

### **DISCUSION:**

Los presentes resultados arrojan datos suficientes para aceptar la hipótesis nula de este estudio, es decir, no existe relación estadísticamente significativa entre los niveles de procalcitonina y las citocinas; sin embargo, si se encontraron correlaciones con significancia estadística entre algunas de ellas. Cabe señalar que el tamaño de la muestra fue de  $n=23$ , por lo que se podría cuestionar si de haber sido más grande, se hubieran observado correlaciones significativas entre las citocinas y procalcitonina, esto debido al proceso de toma de muestras, así como al diagnóstico de pacientes que ingresaban a la unidad de terapia intensiva. No se cuenta al momento con algún otro estudio realizado en pacientes pediátricos, con choque séptico en el cual logren medir niveles de interleucinas y procalcitonina, a nivel nacional e internacional, por lo cual este trabajo debe ser un parteaguas en la investigación a nivel molecular.

De las correlaciones encontradas, llama la atención la correlación existente entre la interleucina 10 y la interleucina 6, la cual muestra una fuerza de correlación muy alta, es decir, que ambos reactantes se comportan de manera casi idéntica.

### **CONCLUSIONES:**

En esta investigación podemos señalar la relación directamente proporcional y estadística de ciertas interleucinas entre sí, sin embargo no se muestra correlación entre las antes mencionadas y la procalcitonina, al observar la tabla de resultados, se pensaría que todas las

interleucinas se elevarían en una proporción directamente proporcional en un proceso agudo de infección, sin embargo, estadísticamente no lo es así, se encuentra una correlación casi perfecta con la interleucina 10 y la interleucina 6, esto es de llamar la atención, puesto que la literatura marca a la interleucina 1 y 6 como las inflamatorias agudas, la procalcitonina tampoco guarda correlación estadística comparándola con alguna otra citocina, por lo que a futuro se puede tomar estas 2 interleucinas para investigar cual es más sensible y específica en el proceso de choque séptico, así como un indicador de gravedad o sobrevida.

## **Bibliografia**

1. *Hotchkiss RS, Karl IE.* **The pathophysiology and treatment of sepsis.** N Engl J Med : s.n., 2003. 342:138–50.
2. *Berlot G, Gullo A.* **Management of Severe Sepsis and Septic Shock: Challenges and Recommendations.** Crit Care Clin : s.n., 2006, Vol. 22. 489–501.
3. *Carcillo JA.* **Pediatric septic shock and multiple organ failure.** Crit Care Clin : s.n., 2003, Vol. VIII. 19:413-440.
4. *E.Volante,S.Moretti,F.Pisani ,and G.Bevillecqua.* **Éarly diagnosis of bacterial infection in neonate.** Journal of Maternal-Fetal e Neonatal Medicine : s.n., 2004, Vol. 16. suplplement 2,13-16.
5. *Gladstone M. and cols.* **A Ten –year review of neonatal sepsis and comparision with the previous fifty-year experience.** Pediatric Infectious Disease Journal : s.n., 1990, Vols. A Ten –year review of neonatal sepsis and comparision with the previous fifty-year experience. 9;819-825.
6. *R.Vesikari,M.Janas ,P.Gronroos,et al.* **Neonatal septicaemia.** Archives of Disease in Childhood : s.n., 1985. 6,542-546.
7. *P.Kite,M.R.Millar,P.Gorham.* **Comparison of five test used in diagnosis of neonatal bacteriaemia.** Archives of Disease in Childhood : s.n., 1988 . 6:639-643.
8. *Ainbender E. E. Cabatu,D.M Guazman.* **Serum C –reactive protein and problems of newborn infants.** Journal of Pediatrics, 1982. 101 438-440.
9. *Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. .* **Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock.** N Engl J Med : s.n., 2001. 345:1368–77.
10. *Reinhart K, Meisner M,Brunkhorst F.* **Markers for Sepsis Diagnosis:What is Useful?** Crit Care Clin : s.n., 2006. 22:503–519.
11. *Gabay C, Kushner I.* **Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation.** N Engl J Med : s.n., 1999. 340:448–4.

12. *Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, et al.* **Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection.** *Arthritis Rheum* : s.n., 1997. 40:1250–6.
13. *Nese Citak A., Denizmen Aygun A. et al.* **Serum IL-1B, IL-6, IL-8 and TNF-alfa Levels in Early Diagnosis and Management of Neonatal Sepsis.** Hindawi Publishing Corporation : s.n., 2007. 10:31397-5.
14. *Diepold M, Noellke .O, Duffner.U, et al.* **Performance of Interleukin -6 Interleukin-8 serum levels in pediatric oncology patients with neutropenia and fever for the assessment of low risk.** *BMC Infectious Diseases* : s.n., 2008. 1471.2334-41.
15. *Fioretto .J.R, Martin .J.G, Kurokwa.C.S, Carpi.M.F, et al.* **Cytokine, Interleukin-6 and procalcitonin in children with sepsis and septic shock.** 2008. 43:160-164.
16. *Muller B, Becker KL., Schachinger H, Rickenbacher PR, et al.* **Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit.** *Crit Care Med* : s.n., 2000. 28:977-83.
17. *M Chauhan, W Mc Guire.* **Interleukin-6 (-174C) polymorphism and the risk of sepsis in very low birth weight infants: meta-analysis.** *Arch Dis Child Fetal Neonatal* : s.n., 2008. 93: 427-429.
18. *Kitanovski L, Jazbec S, Hojker S, Gubina M, Gerganac M.* **Diagnostic accuracy of procalcitonin and interleukin -6 values for predicting bacteremia and clinical sepsis in febrile neutropenic children with cancer.** *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* : s.n., 2006. 25:413-415.
19. *Fida N.M, Jamil A, Mughales L, Farouq M.* **Interleukin -1 alfa , interleukin -6 and tumor necrosis factor –alfa levels in children with sepsis and meningitis.** *Pediatrics International* : s.n., 2006. 48:118-124.

20. Verboon-Maciolek.M.A, Thijsen S.F.T, Marieke A.C et al. **Inflammatory Mediatorsw for the Diagnosis and treatment of Sepsis in Early Infancy.** Pediatric Research : s.n., 2006. 59: 457-461.

21. Reith HB, Mittelkotter U, Debus ES, et al. **Procalcitonin in early detection of postoperative complications.** Dig Surg : s.n., 1998. 15:260–5.

22. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, et al. **Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis.** Crit Care Med : s.n., 1999. 27:1814–8.