



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

**“CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO Y BIOMARCADORES MAS
FRECUENTES DE LOS PACIENTES PEDIATRICOS CON SOSPECHA DE
SEPSIS BACTERIANA HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE TERAPIA
INTENSIVA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN
MEDICINA CRITICA PEDIATRICA

PRESENTA:
DRA. CLAUDIA IVETH TEPACH GUTIÉRREZ.

TUTOR:
DRA. MARTHA PATRICIA MÁRQUEZ AGUIRRE

ASESOR METODOLOGICO
DR. ALEJANDRO GONZÁLEZ GARAY



CIUDAD DE MÉXICO 2017



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.

**"CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO Y BIOMARCADORES MAS
FRECUENTES DE LOS PACIENTES PEDIATRICOS CON SOSPECHA DE SEPSIS
BACTERIANA HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA"**



**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA.**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO.**



**DRA. MARTHA PATRICIA MÁRQUEZ AGUIRRE
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA CRITICA PEDIÁTRICA.**



**DRA. MARTHA PATRICIA MÁRQUEZ AGUIRRE
TUTOR DE TESIS.**



**DR. ALEJANDRO GONZALEZ GARAY
ASESOR METODOLOGICO**

ÍNDICE

Resumen Estructurado	4
Marco Teórico	6
Planteamiento del Problema	18
Pregunta de investigación	18
Justificación	20
Objetivos	21
Material y métodos	22
Recursos, financiamiento y factibilidad	26
Aspectos éticos	29
Anexos	31
Bibliografía	34
Cronograma	37

Resumen Estructurado

Título de tesis: Características de laboratorio y biomarcadores más frecuentes de los pacientes pediátricos con sospecha de sepsis bacteriana hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva en el Instituto Nacional de Pediatría

Autor y tutor: Autor: Dra. Claudia Iveth Tépac Gutierrez*
Tutor: Dra. Martha Patricia Márquez Aguirre
Cotutor: Dr. Alejandro Gabriel González Garay

Antecedentes: La diferenciación entre infecciones bacterianas y virales para decidir cuándo iniciar o suspender la terapia con antibióticos en un niño con enfermedad febril, representa una situación difícil para la mayoría de los clínicos; algunos parámetros de origen biológico se han asociado con la respuesta del huésped ante la invasión de algún microorganismo y se conocen como biomarcadores; estos se han definido como una característica que es medida objetivamente y evaluada como indicador de un proceso, biológico, normal, patogénico o como respuesta farmacológica a una intervención terapéutica

Justificación: Los estudios de laboratorio y biomarcadores ayudan a diferenciar el tipo de infección y evaluar su gravedad; se desconoce la frecuencia con la que se realizan en Terapia Intensiva y la cantidad de resultados positivos; nuestro estudio identificara la frecuencia del uso de dichas pruebas para mejorar la calidad de atención, reducir complicaciones y costos de atención hospitalaria

Objetivos: general y específicos: Estimar las características de laboratorio y biomarcadores más frecuentes de los pacientes pediátricos hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva en el Instituto Nacional de Pediatría entre el 30 de enero del 2014 al 16 de marzo de 2016 con sospecha de sepsis bacteriana

Objetivos específicos: Determinar la prevalencia de infecciones en los pacientes pediátricos hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de entre el 30 de enero del 2014 al 15 de marzo del 2016 con sospecha de sepsis bacteriana.

- Identificar la frecuencia de leucocitosis en pacientes pediátricos hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de entre el 30 de enero del 2014 al 15 de marzo del 2016 con sospecha de sepsis bacteriana.
- Describir la frecuencia de hemocultivos positivos en pacientes pediátricos hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría entre el 30 de enero del 2014 al 16 de marzo de 2016 con sospecha de sepsis bacteriana.
- Establecer la frecuencia de la proteína C reactiva >10 ng/dl en pacientes pediátricos hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría entre el 30 de enero del 2014 al 16 de marzo de 2016 con sospecha de sepsis bacteriana.
- Registrar la frecuencia de procalcitonina positiva en pacientes pediátricos hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría entre el 30 de enero del 2014 al 16 de marzo de 2016 con sospecha de sepsis bacteriana.

Tipo de estudio: Observacional, Descriptivo, Transversal, Retrolectivo.

Criterios de selección: Criterios de inclusión: Pacientes de 1 mes a 18 años de edad al ingreso a la en la Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría, cualquier sexo, con sospecha de sepsis bacteriana y que cuenten determinación de Proteína C Reactiva, Procalcitonina, biometría hemática y hemocultivo periférico y/o central.

Criterios de exclusión: Pacientes sometidos a bomba de circulación extracorpórea, traumatismo severo, politraumatizados, portadores de inmunodeficiencia primaria o secundaria o Síndrome postparo cardiaco.

Análisis estadístico: Se obtendrán medidas de tendencia central y dispersión, se calcularán frecuencias y proporciones para las variables cualitativas mientras que para las variables cuantitativas se obtendrán media y desviación estándar; en caso de que no cuenten con distribución normal, se calculará la mediana con mínimos y máximos.

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES

La sepsis representa un problema epidemiológico de salud a nivel mundial tanto en niños como en adultos ⁽¹⁾. En el 2010, la OMS publicó que cada año cerca de 8.8 millones de niños menores de 5 años de edad mueren en el mundo, siendo una de las principales causas las enfermedades infecciosas, con cerca del 68%. Esto lo demuestra el estudio epidemiológico de mayor impacto relacionado con sepsis pediátrica, el cual fue publicado por Watson, Carcillo y colaboradores, quienes revisaron las bases de datos en 942 hospitales de Estados Unidos, reportando más de 42 000 casos de sepsis severa y una mortalidad de 10.3% ⁽²⁾; este estudio se realizó en 1995 y la situación ha ido en aumento de manera gradual ya que en 2005 se reportó una incidencia de sepsis en pacientes menores de 20 años de 0.89:1000 en niños, resultando en 75 000 casos de admisión hospitalaria. ^(3,4)

En otro estudio realizado en 2013 se encuentra una prevalencia estimada de 0.56 a 0.89 casos por cada 1000 niños (incluida sepsis neonatal); Hartman reporta 9.7/1000 neonatos y 2.25/1000 entre 1 a 19 años ⁽³⁾. En cuestión de mortalidad, ésta depende del escenario donde se presente la sepsis y de la severidad de la enfermedad, estando reportada para sepsis 30%, sepsis severa 50% y choque séptico en 80% ⁽⁵⁾.

En Latinoamérica los reportes epidemiológicos son menos precisos; Jaramillo y colaboradores publicaron en 2010 el primer estudio multicéntrico relacionado con la epidemiología de la sepsis en niños en Colombia, el cual incluyó 1 051 pacientes, de los cuales 48% fueron diagnosticados con choque séptico, 25% con sepsis severa y 27% con sepsis. ⁽⁵⁾

En una revisión realizada en la Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo 2011-2013, se evaluó el motivo de ingreso a la misma en 1 190 pacientes y se consideró a la sepsis y sus diversos estados evolutivos como motivo de ingreso en 352 casos (30%) de los cuales 35% correspondieron a sepsis, 42% a sepsis severa y 23% a choque séptico ⁽²⁾; otros estudios a nivel latinoamericano consideran que la prevalencia de sepsis fue más elevada en lactantes (50.4%) a diferencias de los adolescentes (1.9%).

Las comorbilidades más frecuentes fueron congénitas o genéticas con 9.9%, respiratoria 9%, neuromuscular 9% y cardiovasculares 7.5% ⁽⁶⁾.

Los procesos infecciosos más frecuentes en los pacientes internados en las Unidades de Terapias Intensivas Pediátricas son en primer lugar, las bacteremias (28%), procesos neumónicos (21%) e infecciones de vías urinarias ⁽⁷⁾ siendo resultado de bacterias comensales que colonizan superficies bióticas o abióticas principalmente las membranas

mucosas que cubren el tracto respiratorio y urogenital donde habitualmente se inicia la sepsis (7)

Neumonía

Es una de las causas más frecuentes de hospitalización y entre 12 a 20% de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad requiere de cuidados en áreas críticas (8) y se define neumonía adquirida en la comunidad (NAC) como una infección aguda del tracto respiratorio inferior con una duración menor a 14 días o iniciada en los últimos 14 días adquirida en la comunidad, que produce tos y/o dificultad respiratoria y con evidencia radiológica de infiltrado pulmonar agudo. Sin embargo en un estudio realizado en población general por Khamapirad y Glezen (9,10), la radiografía de tórax reportó una sensibilidad de 89% y especificidad de 84%; en otro realizado únicamente en adultos, tuvo una sensibilidad de 67% y especificidad de 85%, contrastado con la ecografía torácica, la cual tuvo una sensibilidad de 99% y especificidad de 95%. (11)

En zonas del mundo con recursos limitados se admite la posibilidad de diagnosticarla únicamente por la presencia de hallazgos físicos de acuerdo los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que consideran el diagnóstico presumible de neumonía en los lactantes y niños con fiebre, tos, rechazo de la alimentación y/o dificultad respiratoria (12); la definición es más problemática en lactantes por el solapamiento en las manifestaciones clínicas y radiológicas de la NAC y la bronquiolitis; para reducir la variabilidad en la interpretación radiológica en estudios epidemiológicos se han establecido criterios estandarizados por un grupo de trabajo de la OMS (13); de acuerdo con estas recomendaciones, los engrosamientos peribronquiales y las áreas múltiples de atelectasias/infiltrados parchados de pequeño tamaño no deben ser considerados neumonías radiológicas excepto si se acompañan de derrame pleural (14). En relación a las neumonías nosocomiales (intra-hospitalaria o asociada a ventilador), estas son responsables del 15 al 53% de infecciones asociadas al cuidado de la salud y son las que comúnmente requieren inicio de antibióticos de forma empírica en las unidades de cuidados intensivos. (12)

En relación a la epidemiología, un estudio descriptivo longitudinal en la Habana, en un hospital de tercer nivel, realizado durante dos años, tuvo la finalidad de describir las características de los pacientes ingresados en la Terapia Intensiva con diagnóstico de neumonía: de los 730 pacientes ingresados, 198 contaban con el diagnóstico de neumonía, de los cuales 50.5% pertenecen al grupo etario de 1 a 4 años, seguidos de los menores de 1 año, con el 31.8% de la totalidad de los pacientes. (15)

De acuerdo a su epidemiología, los gérmenes aislados fueron *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* y *Estafilococos*; sin embargo, de los hemocultivos realizados, solo

en 8 existió aislamiento bacteriano y en líquido pleural, ya que la documentación microbiológica se encuentra solo el 50-60% de los casos. ⁽¹⁵⁾

En esta investigación se encontró que el 18,2% necesitó en algún momento de su evolución de reposición de volumen con cristaloides o coloides, limitándose el uso de aminas vasoactivas al 8,6% de los pacientes y fueron aquellos que desarrollaron deterioro cardiovascular en el transcurso de la enfermedad. La ventilación mecánica aplicada al 7% se asoció con una gran mortalidad por los efectos perjudiciales y de los parámetros empleados en PEEP y FiO₂ ⁽¹⁵⁾

Infección de vías urinarias

Con la introducción de vacunas contra *H. influenzae* B y *Streptococcus pneumoniae*, ha existido un aumento en el diagnóstico de infección de vías urinarias como el sitio más frecuente de infección bacteriana oculta. ⁽¹⁶⁾

La infección del tracto urinario es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en Pediatría, ya que el 8-10% de las niñas y el 2-3% de los niños tendrán una ITU sintomática antes de los siete años de edad, siendo más frecuente en varones en los primeros tres meses de vida y produciéndose un incremento progresivo con predominio de niñas a partir del año de vida, con alta probabilidad de recurrencia (>30%) por reinfecciones con gérmenes distintos al de la primera manifestación, especialmente durante el primer año tras el episodio inicial. La afectación renal aguda se produce en el 50- 80% de los niños y niñas con ITU febril, de los cuales desarrollarán afectación cicatricial parenquimatosa aproximadamente un 20%, lo que supone un 10-15% de todos los pacientes, y en menor proporción y según el grado de afectación, hipertensión arterial (HTA), proteinuria y progresión del daño renal. La prevalencia de reflujo vesicoureteral (RVU) diagnosticado tras una ITU oscila entre el 18 y el 38%. ⁽¹⁷⁾

Conceptualmente, la ITU implica el crecimiento de gérmenes en el tracto urinario, habitualmente estéril, asociado a sintomatología clínica compatible, debiendo distinguirse de la bacteriuria asintomática (BA), que no presenta síntomas ni signos de reacción inflamatoria de las vías urinarias.

Desde un punto de vista práctico, podemos clasificar la ITU sintomática en aquella que afecta al parénquima renal (pielonefritis aguda [PNA]) y la que no lo hace (infección urinaria de vías bajas o cistitis). Se considera que una ITU es recurrente si se producen dos o más episodios de PNA, un episodio de PNA y uno o más de cistitis, o tres episodios o más de cistitis durante un año. Finalmente, debería considerarse una ITU como atípica o complicada si el paciente presenta sepsis, masa abdominal o vesical, flujo urinario escaso, aumento de creatinina plasmática, falta de respuesta al tratamiento tras 48-72 horas e ITU por microorganismo diferente a *Escherichia coli* ⁽¹⁷⁾

La presentación clínica no es específica en niños y los datos experimentales sugieren que el retraso en el diagnóstico y tratamiento aumenta el riesgo de daño renal. ⁽¹⁸⁾ Para establecer el diagnóstico de infección de vías urinarias, el clínico requiere de uroanálisis que sugiera infección (piuria y/o bacteriuria) y la presencia de al menos 50 mil UFC/mL de un uropatógeno cultivado de una muestra de orina obtenida por cateterización transuretral.

En general la piuria sin bacteriuria es insuficiente para realizar el diagnóstico de infección de vías urinarias, debido a su poca especificidad y a que ocurre en ausencia de infección (por ejemplo, Enfermedad de Kawasaki, uretritis química, infecciones estreptocócicas); por otro lado, la bacteriuria sin piuria es atribuible a contaminación externa, bacteriuria asintomática, o en casos muy raros infección muy temprana (antes del inicio de la inflamación). ^(16,18)

En relación a la epidemiología, en 2003 un estudio retrospectivo en un Hospital de tercer nivel, donde el principal desenlace medido fue el desarrollo de infección de vías urinarias nosocomial arrojó los siguientes resultados: de los 2832 ingresos, 25 pacientes desarrollaron 27 episodios de infección de vías urinarias nosocomiales; las cirugías cardíacas por corrección de cardiopatías congénitas fueron el principal factor predisponente. De los 18 pacientes en quienes la duración de la cateterización era conocida, se notó que habían tenido sonda por los menos 3 días; los bacilos gram negativos contabilizaron por lo menos 82% de los patógenos en dicha patología y 21% de las bacterias patógenas fueron resistentes a antibióticos. ⁽¹⁹⁾

Infección asociada a catéter

Las líneas centrales asociadas a infecciones de torrente sanguíneo, según el Centro de Control y Prevención de enfermedades (CDC) y la Red Nacional de Prevención de Seguridad Sanitaria, se definen como la presencia de una línea central dentro de las 48 horas anteriores a la infección ⁽²⁰⁾. Una de las causas más comunes de la infección de la línea venosa central, en catéteres de corto plazo comienza con la migración de la flora de la piel a lo largo de la superficie del catéter desde el sitio y al momento de la inserción ⁽²¹⁾ y ocurren en 2.3 a 10% de los pacientes pediátricos postquirúrgicos⁽²²⁾.

Se requiere para el diagnóstico al menos un hemocultivo positivo con un organismo patógeno ó dos cultivos positivos para bacterias comúnmente consideradas contaminantes de la piel, que no están relacionados con otras fuentes de infección e incluyen manifestaciones clínicas de infección (fiebre >38 ° C, escalofríos y / o hipotensión) ⁽²³⁾.

Epidemiológicamente, existe una predisposición a esta patología en relación al huésped; Costello et al, sugieren que los pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas pueden tener factores de riesgo para la adquisición de infecciones bacterianas sistémicas,

incluyendo menor edad, mayor prevalencia de intervenciones quirúrgicas, efectos inflamatorios y / o inmunosupresores causados por la circulación extracorpórea y el uso de dispositivos invasivos. ⁽²⁴⁾

Las principales bacterias causantes de las infecciones asociadas a catéter en la Terapia Intensiva pediátrica son organismos Gram-positivos. Sin embargo, también se encuentran bacterias Gram-negativas, tales como *P. aeruginosa*, *Enterobacter sp.*, y *Klebsiella sp.*; siendo responsables de dos tercios de las infecciones mencionadas. ⁽²⁵⁾

La sospecha de sepsis en el paciente pediátrico tiene como consecuencia el incremento en el costo de la atención médica por el uso de los antibióticos y de los recursos diagnósticos, así como por la estancia hospitalaria prolongada ⁽²⁶⁾; algunos parámetros de origen biológico se han asociado con la respuesta del huésped ante la invasión de algún microorganismo, siendo estudiados como opción para diagnosticar sepsis y se conocen como biomarcadores; estos se han definido como una característica que es medida objetivamente y evaluada como indicador de un proceso, ya sea biológico normal, patogénico o como respuesta farmacológica a una intervención terapéutica ⁽²⁷⁾.

La proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina y la velocidad de sedimentación globular (VSG) son los biomarcadores más utilizados para fortalecer el diagnóstico y establecer el diagnóstico de sepsis ⁽²⁶⁾.

De manera rutinaria, se ha utilizado otros biomarcadores que no ayudan a establecer la etiología de la sepsis pero sí a diferenciarla de un estado de choque.

Lactato

Otro biomarcador importante para distinguir la sepsis del choque séptico y predecir el pronóstico de este último es el nivel de lactato sérico: es un ácido fuerte y se encuentra casi en su totalidad disociado en forma de lactato e ión hidrógeno. ⁽²⁸⁾ Durante décadas, el lactato sérico ha sido reconocido y utilizado como un indicador de la hipoxia tisular, que tiene relevancia inmediata a la diferencia fisiopatológica fundamental entre la sepsis y el choque séptico. En presencia de suficiente oxígeno, el piruvato es transportado a las mitocondrias donde se incorpora al ciclo de Krebs para producir cantidades significativas de ATP. Sin embargo, si el oxígeno es insuficiente en las mitocondrias para que el ciclo de Krebs funcione, el piruvato se acumula en el citoplasma y agota los mediadores necesarios para continuar la glicolisis; para regenerar estos mediadores y continuar la glicolisis, una pequeña cantidad de piruvato es convertido en lactato y liberado al torrente sanguíneo. De manera habitual esta cantidad puede ser transformada en piruvato por el hígado para el uso del metabolismo celular; este reciclado del lactato al piruvato mismo es un proceso intensivo de energía y oxígeno. Los niveles séricos de lactato aumentan cuando la producción de lactato

supera la capacidad del cuerpo para metabolizarla o cuando hay una disminución en su capacidad metabólica, lo que se observa a menudo en la insuficiencia orgánica multisistémica asociada a la sepsis; esto significa que la premisa fundamental es que el lactato distingue muy bien entre estados de perfusión adecuada y pobre suministro de oxígeno y proporciona información valiosa sobre el estado fisiológico del paciente cuando se considera en el contexto de otros signos y síntomas clínicos. Con este fin, la reducción del lactato sérico sigue siendo el objetivo para las intervenciones terapéuticas. ⁽²⁹⁾

Leucocitos

Los leucocitos son las células nucleadas de la sangre; incluyen a los neutrófilos segmentados y en banda, monocitos, eosinófilos y basófilos que forman parte de la inmunidad innata de cada individuo. Los linfocitos corresponden a las células que participan en la inmunidad adaptativa; varía con la edad, pero es importante recordar que deben tomarse en cuenta los valores absolutos de cada uno de ellos (Anexo 4). ⁽³⁰⁾

Los procesos infecciosos locales o sistémicos son la causa principal de modificaciones en el número total y diferencial de leucocitos. La leucocitosis es la elevación de leucocitos totales en la circulación; una cuenta total por arriba de 30×10^3 se conoce como reacción leucemoide, en la que sólo se identifican formas maduras en la circulación. Cuando la leucocitosis es secundaria a infecciones bacterianas el predominio es de neutrófilo y puede haber un incremento de bandas; en cambio, ante la presencia de infecciones virales tiende a aparecer un marcado incremento de linfocitos. ⁽³⁰⁾

En forma paradójica, algunas infecciones pueden asociarse a leucopenia; la bacteria más frecuentemente asociada con neutropenia es la causada por *Salmonella*. ⁽³⁰⁾

Coagulación

La sepsis conduce a alteraciones de la coagulación que van desde leves hasta coagulación intravascular diseminada (CID) severa y se puede interpretar como un predictor independiente de sepsis. ⁽³¹⁾

La CID es un síndrome que se caracteriza por una activación incontrolada de la coagulación, lo cual conduce a la formación de trombos de fibrina que producen oclusión de los vasos de pequeño y mediano calibre, alterando el suministro de sangre a diferentes órganos, pudiendo aparecer fallo multiorgánico. A su vez, la activación de la coagulación conduce a un consumo de plaquetas y factores de coagulación, pudiendo aparecer hemorragias graves simultáneamente con los fenómenos trombóticos. ⁽³²⁾

Tradicionalmente, se ha asociado la CID a la sepsis por gramnegativos, siendo el paradigma la meningococemia (púrpura fulminans) pero se puede asociar a infecciones sistémicas por otras bacterias y microorganismos, como parásitos, virus y hongos. La aparición de CID en la sepsis contribuye a la aparición de fallo multi-orgánico y es un predictor de mortalidad. En las infecciones, factores como las endotoxinas o las exotoxinas activan a las células mediadoras de la inflamación que liberan citocinas inflamatorias que activan coagulación.⁽³²⁾

En la CID, debido al consumo de factores de coagulación, se observa un alargamiento de los tiempos de protrombina (TP) y el tiempo parcial de tromboplastina activada (PTT) en más del 95% de los pacientes con CID. La trombocitopenia y el descenso progresivo de las mismas evolutivamente son parámetros sensibles de CID, especialmente en pacientes con sepsis, aunque pueden estar normales en fases tempranas. El fibrinógeno disminuye en la CID aunque, como es un reactante de fase aguda, no suele disminuir hasta fases avanzadas de la enfermedad, por lo que es un parámetro con baja sensibilidad (22%)⁽³³⁾; otros parámetros utilizados para el diagnóstico de la CID son aquellos que reflejan la activación de la coagulación y la fibrinólisis, y la generación de plasmina y trombina, como el dímero D (DD) y los productos de degradación de la fibrina (PDF).⁽³²⁾

Proteína C Reactiva

Es una proteína que se encuentra en el plasma, sintetizada y liberada por el hígado. Se nombró de este modo por la habilidad para precipitarse del suero en presencia de la pared de los polisacáridos de la pared del neumococo.

Su producción es parte de una respuesta de fase aguda no específica a la mayoría de las formas de inflamación, infección y daño tisular, cuya producción esta desencadenada por citocinas (IL-1, IL-6, TNF alfa) y los niveles se incrementan dentro de las primeras 4 a 6 horas del estímulo inflamatorio. Las concentraciones séricas se duplican aproximadamente cada 8 horas del estímulo y tiene picos alrededor de 36 a 50 horas. Tiene una vida corta de 4 a 7 horas.⁽³⁴⁾

La sensibilidad en el diagnóstico de sepsis va de 44% a 100%; los rangos de especificidad van de 58% a 98%, dependiendo de los valores de corte⁽³¹⁾. Sin embargo una PCR positiva aumentara la probabilidad de tener infección en un 11%, una PCR negativa disminuirá la probabilidad en 33%⁽³⁵⁾.

Velocidad de sedimentación globular

Es una magnitud del laboratorio simple, rápida de realizar: mide la distancia con que los eritrocitos caen después de una hora en una pipeta vertical de sangre total anticoagulada

y por la influencia de la gravedad ⁽³⁶⁾.; la fisiología de esta prueba consiste en que la agregación de eritrocitos está influenciada por la carga en la superficie de los glóbulos rojos y la constante dieléctrica del plasma circundante, dependiendo este último de la concentración y simetría de las proteínas plasmáticas.

El fibrinógeno, uno de los principales reactantes de fase aguda y una proteína altamente asimétrica, tiene el mayor efecto sobre la VSG al igual que las inmunoglobulinas en altas concentraciones ⁽³⁷⁾.

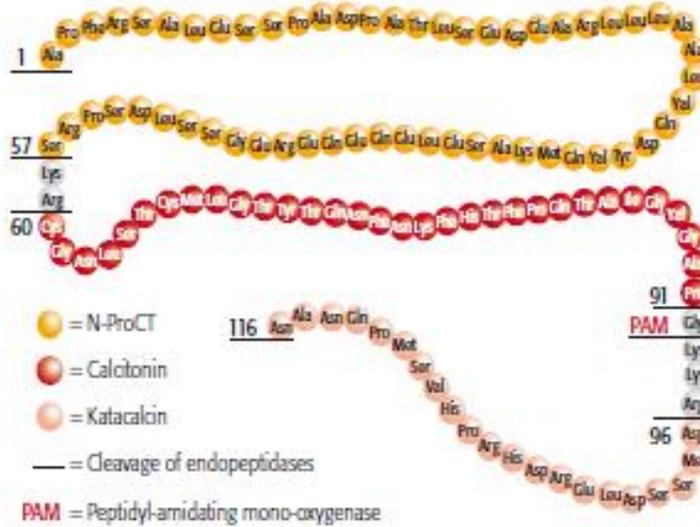
La velocidad de sedimentación globular es un marcador no específico de lesión tisular y útil para diferenciar estados moderados contra estados severos de inflamación, pero su uso es limitado en el diagnóstico de sepsis. Se puede encontrar una VSG disminuida en patologías con alteración de fibrinógeno, policitemia y cardiopatía congestiva ⁽³⁸⁾. Este parámetro está muy influenciado por el número, el tamaño y la forma de los hematíes y por otros constituyentes del plasma como las inmunoglobulinas. Así, la VSG aumenta tardíamente y refleja con retraso las variaciones del estado del paciente ⁽³⁹⁾.

Procalcitonina

Es una proteína de 116 aminoácidos con un peso molecular de 13 kDalton (Figura 1) y que deriva de un precursor de 141 aminoácidos (preprocalcitonina) ⁽⁴⁰⁾. La calcitonina es codificada por el gen CAL-I, situada en el brazo corto del cromosoma 11.

La calcitonina hormonalmente activa se obtiene después de progresión proteolítica de la prohormona procalcitonina intracelular en la tiroides, que induce vasodilatación principalmente en las arterias coronarias, en las arterias cerebrales, en la vasculatura sistémica en general, que además participa en la regulación del metabolismo del calcio. ^(40,41)

Figura 1: Estructura de procalcitonina ⁽⁴²⁾



La procalcitonina también es producida en la inflamación que resulta en respuesta a las endotoxinas o los mediadores inducidos principalmente por las infecciones bacterianas, por ejemplo IL-1b, TNF-alfa e IL-6⁽²⁶⁾.

El comportamiento en sangre de la procalcitonina como respuesta a una infección bacteriana y alcanza su máxima concentración a las 12 horas posteriores al inoculo bacteriano, con una vida media de 36 horas si el estímulo desaparece. (Figura 2) ⁽²⁶⁾

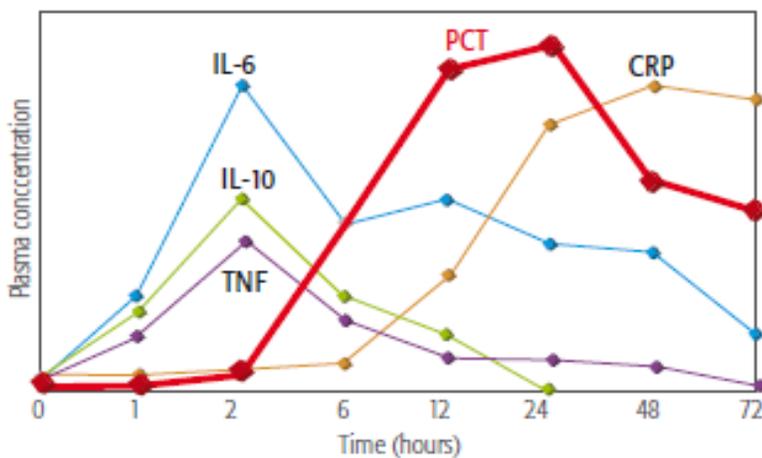


Figura 2: Elevación de la concentración de procalcitonina en relación a otros marcadores (PCR, IL 6, IL10, TNF α) de respuesta inflamatoria sistémica /Sepsis ⁽⁴²⁾

En niños gravemente enfermos, la utilidad de la PCT para el reconocimiento temprano de las infecciones bacterianas graves sigue siendo poco claro en comparación con pruebas de laboratorio como la proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular o recuento leucocitario, las cuales se encuentran disponibles de forma rutinaria en la mayoría

de los centros hospitalarios; sin embargo, el punto de corte óptimo notificado para la toma de decisiones clínicas sigue siendo altamente variable en los estudios. ⁽⁴³⁾.

Los estudios pediátricos anteriores han reportado resultados mixtos, y pocos han examinado específicamente el uso de la PCT en la unidad de cuidados intensivos pediátricos. (Tabla 1)

Tabla 1: Indicaciones para la medición de la procalcitonina distintas a infección bacteriana

Condición	Comentarios/pico	Rango esperado
Cirugía, traumatismo, quemados	Valores máximos en el primer día, descendiendo rápidamente en el 2-3 días, después descenso lento en 1 a 2 semanas	0.5 a 1 ng/ml: Cirugía abdominal menor, trauma no abdominal o periférico <2 ng/ml: trauma o cirugía abdominal, cirugía cardíaca. >2 ng/ml: Cirugía mayor abdominal o retroperitoneal, trasplante hepático
Shock cardiogénico	Inicialmente baja pero aumenta en los días 1 a 3 si es necesario soporte vasopresor	Puede ser desde moderado hasta alto (<0.5 a >10 ng/ml)
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de varias causas (Infección viral grave, pancreatitis, hipertermia)	Aumenta con la gravedad	0.5 a 2 ng/ml, rara vez mayor de 10 ng/ml
Pancreatitis	Niveles bajo de PCT indican menor gravedad o pancreatitis leve. Niveles altos se relacionan con la gravedad de la disfunción orgánica y necrosis	<0.2 ng/ml en pancreatitis leve Pancreatitis grave: 0.5 > 10 ng/ml
Alteraciones autoinmunes	La inducción depende del tipo: -Ninguna o poca inducción (Artritis reumatoide, artritis crónica, amiloidosis, tiroiditis, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia sistémica, Síndrome de Goodpasture, colangitis)	Normalmente menor de 0.3-0.5 ng/ml, a veces hay aumento significativo >1-10 ng/ml
Disfunción renal o hepática severa	Elevación crónica o moderada solo si hay disfunción severa (diálisis, prediálisis, Child C) Puede disminuir durante la hemofiltración y después de la hemodiálisis. Hay casos de aumento reportado en el fallo hepático agudo	En el rango bajo 0.1-2 ng/ml con elevación constante
Después de reanimación cardiopulmonar prolongada o infarto agudo al miocardio	Pico en el día 1	Solo en reanimación prolongada los niveles están relacionados con el pronóstico. Aumento leve después de infarto agudo
Neonatos después del nacimiento	Pico en el primero o segundo día	Adaptado al rango de referencia
Estadio tumoral terminal	Aumento lento. La inducción paraneoplásica es muy rara y siempre por carcinoma de células C	Baja (0.5-2 ng/ml)
Rabdomiolisis	Aguda	Puede ser muy alto

La importancia de la detección del agente etiológico radica en que la administración oportuna de antibióticos.

La elección del antibiótico debe basarse en el síndrome clínico, la enfermedad, la intolerancia a los fármacos, y la susceptibilidad de los patógenos locales; el cual debe iniciarse con una cobertura antibiótica de amplio espectro adecuada para los organismos prevalentes en cada grupo de edad y área geográfica.

Esta cobertura debería cambiar a un régimen antibiótico de espectro apropiado una vez que se identifica el patógeno causante. En un estudio retrospectivo de 80 niños, se observó que los que recibieron antibióticos dentro de la hora de la admisión tenían niveles significativamente más bajos de lactato y Proteína C reactiva en suero en las primeras 24 horas del ingreso; aunque el estudio no tuvo el poder suficiente como para detectar un cambio en la mortalidad, el tiempo de reversión del shock en los niños que recibieron antibióticos dentro de la hora fue significativamente más corto. ⁽⁴⁴⁾

Ninguna prueba de laboratorio por si sola confirmará o refutará el diagnóstico de sepsis, pero pueden proporcionar apoyo o información adicional útil. A pesar del muestreo microbiológico adecuado, en muchos niños con sepsis no se identifica el agente patógeno, por lo que existe un creciente interés en el uso de biomarcadores para el diagnóstico y seguimiento de la sepsis y el shock séptico.

Una incógnita importante (sobre todo en las unidades de cuidados intensivos) es el problema de distinguir la sepsis del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica sin infección, donde los signos clínicos pueden no ser útiles para diferenciarlos, por lo que se ha sospechado que el análisis de biomarcadores pudiera aportar algunas ventajas al diagnóstico; sin embargo, es necesario realizar estudios con mayor rigor metodológico para demostrar el coste/efectividad de dichas combinaciones. ⁽⁴⁴⁾

Planteamiento del Problema

Las infecciones son una de las principales causas de ingreso a las unidades de cuidados intensivos caracterizándose por presentar una elevada tasa de mortalidad. En diversas ocasiones, determinar el sitio de origen y la etiología de dichas infecciones en los pacientes suele ser difícil, sobre todo en aquellos pacientes con inmunocompromiso, desnutrición o estados metabólicos incrementados.

La sepsis puede ser difícil de distinguir de otras condiciones que producen síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) no infeccioso, debido a que sus primeros signos clínicos son inespecíficos como son la fiebre y leucocitosis, lo cual suele complicar su diagnóstico; sin embargo, identificar el origen del proceso infeccioso requiere del criterio clínico, estudios de laboratorio (cultivos) y gabinete (radiografías) para confirmar la sospecha diagnóstica y de esta manera implementar el tratamiento específico con la finalidad de reducir el riesgo de complicaciones.

En la literatura se ha reportado que la utilidad de estos métodos diagnósticos es baja; por ejemplo, el hemocultivo cuenta con sensibilidad de 79%; mientras que las radiografías en el diagnóstico de neumonía son muy poco específicas (67%) lo cual dificulta la toma de decisiones por el personal sanitario; por lo que diversos investigadores ha propuesto la utilización de moléculas bioactivas que sirvan como marcadores útiles de presencia de sepsis; entre los que se encuentran la PCR y la procalcitonina (PCT).

En nuestro hospital la medición por laboratorio de los biomarcadores de respuesta inflamatoria sistémica Proteína C Reactiva y Procalcitonina se ha implementado en los últimos años, con la finalidad de facilitar el juicio clínico; sin embargo, no se conocen con qué frecuencia se utilizan y en qué proporción resultan positivas en los pacientes hospitalizados en Terapia Intensiva, motivo por el cual se pretende realizar el presente estudio con la finalidad de analizar la frecuencia de las características de laboratorio presentes en estos pacientes, y ser la base para el desarrollo de futuras investigaciones enfocadas en conocer el desempeño de estas pruebas diagnósticas en nuestro medio.

Preguntas de investigación

1. ¿Cuáles son las características de laboratorio más frecuentes de los pacientes pediátricos con sepsis bacteriana hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre el 30 de enero del 2014 al 15 de marzo del 2016?
2. ¿Cuáles son biomarcadores más frecuentes de los pacientes pediátricos con sepsis bacteriana hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva en el Instituto Nacional de

Pediatría en el periodo comprendido entre el 30 de enero del 2014 al 15 de marzo del 2016?

Justificación

La reacción inflamatoria aguda es una respuesta inespecífica del organismo a las agresiones infecciosas, traumáticas, inmunológicas y malignas. La búsqueda de la causa del estado inflamatorio agudo en el niño a menudo se sitúa en el marco del diagnóstico de una infección; debido a que son más frecuentes en los pacientes internados en las Unidades de Terapias Intensivas Pediátricas debido a bacteremias (28%), procesos neumónicos (21%) e infecciones de vías urinarias.

Uno de los problemas serios en el diagnóstico temprano de sepsis es que las pruebas de laboratorio y gabinete son poco específicas, debido a que se alteran fácilmente ante procesos inflamatorios, típicos en los pacientes internados en las Unidades de Terapia Intensiva.

Recientemente se han incorporado a la práctica diaria en las Unidades de Terapia, el análisis de los biomarcadores como la proteína C reactiva y procalcitonina; ya que tienen una adecuada capacidad discriminante de la sepsis bacteriana, frente a otras formas de cuadros con características inflamatorias.

Sin embargo, se desconoce la frecuencia con la que se realizan en nuestra Unidad de Terapia Intensiva y la cantidad de veces con la que muestran resultados positivos.

Conociendo lo anterior, permitirá identificar cuáles son los biomarcadores más utilizados y valorar la proporción en que se presenta positividad en ellos, lo cual favorecerá el desarrollo de nuevos estudios en los cuales se analice la utilidad de dichas pruebas y de esta manera facilitar el diagnóstico de infección así como para monitorizar su evolución y su respuesta al tratamiento y facilitar la toma de decisiones del personal sanitario y mejorar la calidad de atención de los pacientes, reducir las complicaciones y el costo de atención hospitalaria.

Objetivos

Objetivo General

- Establecer las características de laboratorio y biomarcadores más frecuentes de los pacientes pediátricos hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva en el Instituto Nacional de Pediatría entre el 30 de enero del 2014 al 16 de marzo de 2016 con sospecha de sepsis bacteriana.

Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia de infecciones en los pacientes pediátricos hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de entre el 30 de enero del 2014 al 15 de marzo del 2016 con sospecha de sepsis bacteriana.
- Identificar la frecuencia de leucocitosis en pacientes pediátricos hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de entre el 30 de enero del 2014 al 15 de marzo del 2016 con sospecha de sepsis bacteriana.
- Describir la frecuencia de hemocultivos positivos en pacientes pediátricos hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría entre el 30 de enero del 2014 al 16 de marzo de 2016 con sospecha de sepsis bacteriana.
- Establecer la frecuencia de la proteína C reactiva >10 ng/dl en pacientes pediátricos hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría entre el 30 de enero del 2014 al 16 de marzo de 2016 con sospecha de sepsis bacteriana.
- Registrar la frecuencia de procalcitonina positiva en pacientes pediátricos hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría entre el 30 de enero del 2014 al 16 de marzo de 2016 con sospecha de sepsis bacteriana.

Material y Métodos

Diseño del estudio

Se realizará un estudio observacional, descriptivo, retrolectivo y transversal.

Población objetivo

Todos los expedientes clínicos de pacientes pediátricos con sospecha de sepsis bacteriana hospitalizados en un hospital de tercer nivel en México

Población elegible

Todos los expedientes clínicos de pacientes pediátricos hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de entre el 30 de enero del 2014 al 15 de marzo del 2016 con sospecha de sepsis bacteriana.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes con edad de 1 mes a los 18 años de edad cumplidos al momento del ingreso a la en la Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría.
- Cualquier sexo
- Pacientes hospitalizados entre el 30 de enero del 2014 y el 16 de marzo de 2016 en la Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría.
- Pacientes con diagnóstico de sepsis que haya sido establecido por la sospecha de infección bacteriana y de alguno de los criterios reconocidos (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica -*Surviving Sepsis Campaign 2012*-, o bien, qSOFA -*Surviving Sepsis Campaign 2012*) (ver Anexo 1).
- Pacientes en los que se realizó la determinación de Proteína C Reactiva, Procalcitonina, biometría hemática y toma de hemocultivo periférico, o bien, central y periférico durante su estancia en la UTI.

Criterios de exclusión

- Pacientes postquirúrgicos de corrección de cardiopatía congénita sometidos a bomba de circulación extracorpórea.
- Pacientes con traumatismo severo o politraumatizados.
- Pacientes portadores de alguna inmunodeficiencia primaria o secundaria como:
 - o Inmunodeficiencias combinadas de células T y B
 - o Deficiencias predominantes de anticuerpos
 - o Otros síndromes de inmunodeficiencias bien definidos
 - o Defectos congénitos de fagocitos
 - o Defectos de inmunidad innata
 - o Defectos del complemento

- o Infección por VIH
 - o Post-esplenectomía
 - o Uso de inmunosupresores
 - o Desnutrición severa
 - o Enfermedades genéticas asociadas a inmunodeficiencia como Síndrome de Down, Síndrome de Turner, Fibrosis quística, enfermedad de células falciformes.
- Pacientes con síndrome postparo cardiaco.
 - Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo o en los que no sea posible realizar la medición de todas las variables del estudio

Definición operacional de las variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Sexo	Genero biológico del paciente	Es el sexo del paciente.	Cualitativa dicotómica	a. Masculino b. Femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Es la edad del paciente al momento del diagnóstico de Sepsis.	Cuantitativa discreta	Meses, Años
Diagnóstico de base	Procedimiento por el cual se identifica una enfermedad, entidad nosológica, síndrome o cualquier estado patológico o de salud.	Es el diagnóstico de la patología de base por el que ingresa el paciente.	Cualitativa politómica	a) Cardiopatía congénita b) Neoplasias sólidas c) Neoplasias hematológicas d) Inmunodeficiencia e) Trasplante renal f) Nefropatías g) Neurocirugía h) Neurológico i) Cromosopatías j) Postquirúrgico abdominal k) Previamente sano

				l) Otros
Procalcitonina	Proteína de 116 aminoácidos con un peso molecular de 13 kDalton y que deriva de un precursor de 141 aminoácidos (preprocalcitonina)	Es el nivel sérico de procalcitonina reportado en el expediente obtenida por prueba inmunocromatográfica para la detección semicuantitativa de procalcitonina (TRACE) 1. PCT <0.5 ng/ml: Reacción inflamatoria sistémica baja o no significativa. Es posible la inflamación local y localizada. 2. PCT 0.5 a 2 ng/ml: reacción inflamatoria sistémica significativa pero	Cuantitativa continua	ng/mL 4.

		<p>moderada. La infección es posible.</p> <p>3. PCT > 2 a 10 ng/ml: reacción inflamatoria sistémica grave. El diagnóstico de sepsis, o choque séptico es probable.</p> <p>PCT > 10 ng/ml: resultado de sepsis bacteriana grave o choque séptico. A menudo asociada con Disfunción orgánica Alto riesgo de desenlace fatal</p>		
Foco infeccioso	Núcleo bien delimitado desde el cual se desarrolla enfermedad	Es el sitio de origen del proceso infeccioso que se documenta o sospecha en el paciente.	Cualitativa politómica	<ul style="list-style-type: none"> a. Pulmonar b. Abdominal c. Tejidos blandos d. Hematógeno-Catéter e. Infección de vías urinarias f. Sin foco

Leucocitos	Conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutora de la respuesta inmunitaria, interviniendo en la defensa del organismo contra agentes infeccioso	Es el recuento de leucocitos referido en el expediente.	Cuantitativa continua	Células por mililitro
Proteína Reactiva C	Proteína plasmática circulante que aumenta sus niveles de respuesta a la inflamación.	Es el nivel sérico de la Proteína C Reactiva documentado en el expediente y obtenido por el método de nefelometría.	Cuantitativa continua	mg/dL
Cultivos	Método para la multiplicación de microorganismos, en el que se prepara un medio optimo para favorecer el proceso deseada	Se puede sembrar en un medio líquido o en la superficie de un medio solido de agar; que se tras muchos ciclos reproductivos cada bacteria individual genera una colonia macroscopica	Cualitativa politomica	a) Hemocultivo b) Urocultivo c) Secreción bronquial

Recursos materiales y humanos

Recursos humanos

Participan en el estudio el Investigador responsable e Investigadores asociados:

1. Técnico de laboratorio: Recibirá las muestras, manipulará de las mismas y realizará procedimientos técnicos con su control de calidad.
- Infectólogo Pediatra: Valorará los pacientes hospitalizados en la Terapia Intensiva Pediátrica, llevará a cabo una metodología diagnóstica de las enfermedades infecciosas, para dar tratamiento en forma más oportuna y eficaz
- Residente de terapia intensiva: Realizará el protocolo de investigación y análisis de los datos obtenidos con apoyo de asesor metodológico, recolectará la información de los expedientes y base de datos.
- Investigador Principal: evaluará de manera temprana las necesidades del estudiante con clarificación de expectativas y revisará el trabajo escrito con retroalimentación inmediata.
- Bioestadista: Analizará conjuntos de datos numéricos y estudiará las funciones decisorias estadísticas a base de índices generalizadores.

Recursos Materiales

Se requerirán los siguientes recursos:

- Una Computadora Personal con Windows 7®, Plataforma Office 2010®, SPSS 23.0® y además de conexión a Internet.
- Calculadora de bolsillo.
- Hojas para registro de datos.

Factibilidad

El estudio será factible de realizar ya que no requiere de la realización de pruebas diferentes a las usualmente utilizadas en la terapia para el análisis de pacientes hospitalizados, por lo que no fue requerido financiamiento externo por ser componentes inherentes a la atención habitual de los pacientes, en este caso en particular, en el seguimiento de los pacientes que ingresan a la Unidad de Terapia Intensiva.

Conflicto de intereses

Todos los autores del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés ni participar con ningún laboratorio.

Descripción General del Estudio

1. Se solicitarán los expedientes de pacientes ingresados en Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre el 30 de enero del 2014 y el 16 de marzo del 2016.
2. Se realizará un listado de los pacientes con sospecha de de sepsis bacteriana de manera secuencial y simple.

3. Se realizará la recolección de los datos de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y se asentarán en la hoja de recolección de datos, que comprende nombre, edad, número de expediente, género, diagnóstico de base, indicación de procalcitonina, determinación de procalcitonina, recuento leucocitario, determinación de proteína C reactiva y los cultivos positivos.
4. Se creará una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada para su análisis con el estadístico STATA 14, con el cual se realizará un análisis estadístico descriptivo.

Muestra

Tamaño de la muestra

Será a conveniencia y se estudiarán todos los pacientes entre el 30 de enero del 2014 y el 16 de marzo del 2016 hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría.

Análisis estadístico

Se obtendrán medidas de tendencia central y dispersión para cada una de las variables recolectadas, por lo que se calcularán frecuencias y proporciones para las variables cualitativas (sexo, diagnóstico de base, foco infeccioso); mientras que para las variables cuantitativas (edad, el valor de procalcitonina sérica, el recuento leucocitario y el valor de la proteína C reactiva), se obtendrán media y desviación estándar; se calculará la mediana con mínimos y máximos.

Para presentarlas se empleará la forma tabular y gráficos de barras para demostrar su comportamiento para las variables cualitativas, mientras que se presentarán histogramas para las variables cuantitativas.

Aspectos Éticos

El investigador garantiza que este estudio tiene apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación está considerada como investigación sin riesgo.

Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevará a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:

1. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
2. Este protocolo será sometido a evaluación por el Comité de Ética en Investigación en Salud del Hospital.
3. Este protocolo será realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
4. Este protocolo guardará la confidencialidad de las personas.
5. La publicación de los resultados de esta investigación se preservará la exactitud de los resultados obtenidos.
6. De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en caso de investigaciones **Sin Riesgo**, entendiéndose éstas como: “Estudios que emplean técnicas y métodos de investigación: documental, retrospectivo y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que o se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

En este caso, de acuerdo al artículo 23 del mismo reglamento, la Comisión de Ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado.

De acuerdo a las buenas prácticas clínicas se seguirán los siguientes preceptos :

- **RIESGO DE LA INVESTIGACIÓN:** de acuerdo a la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud el estudio es sin riesgo debido a que no se realizará algún procedimiento extra a lo requerido de acuerdo a su patología de base.

- **BENEFICIOS DEL ESTUDIO PARA LOS PARTICIPANTES Y LA SOCIEDAD.** En esta investigación no hay beneficios directos para los participantes. El beneficio es para la sociedad y el avance del conocimiento médico.
- **RIESGOS DEL ESTUDIO PARA LOS PARTICIPANTES.** Sin riesgo debido a que se tomará la información de los expedientes clínicos.
- **BALANCE RIESGO/BENEFICIO:** balance positivo al ser un estudio sin riesgo a los participantes y beneficio para la sociedad y generación de conocimiento.
- **FORMA DE SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES:** Secuencial simple, es decir, no probabilístico.
- **CONFIDENCIALIDAD.** La confidencialidad de la información se garantizará mediante el resguardo de la información además de que no se identificarán a los pacientes.

Anexos

Anexo 1

Definiciones de acuerdo a *International Pediatric Consensus Conference*. SRIS:

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; DS: Desviación estándar ⁽⁴⁶⁾

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	Presencia al menos de dos de los siguientes 4 criterios (uno de ellos debe ser la temperatura o recuento leucocitario anormal) <ol style="list-style-type: none">1. Temperatura central >38.5°C o <36°C2. Taquicardia >2 DS sobre el valor normal o bradicardia p <10 (en ausencia de estímulos externos, medicamentos crónicos o estímulos dolorosos).3. Frecuencia respiratoria > 2 DS sobre el valor normal o ventilación mecánica en un proceso agudo4. Leucocitosis o leucopenia según edad o >10% de formas inmaduras
Sepsis	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en la presencia de infección sospechada o probada causada por cualquier patógeno o síndrome clínico asociado a alta probabilidad de infección. La evidencia de infección incluye hallazgos positivos al examen físico, de laboratorio o de imágenes
Sepsis severa	Sepsis más uno de los siguientes: disfunción cardiovascular o síndrome de distress respiratorio agudo o dos o más disfunciones de órganos diferentes a los primeros
Shock séptico	Sepsis más disfunción cardiovascular

Anexo 2

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA CRITICA
SOLICITUD DE PROCALCITONINA

NOMBRE: _____ SEXO: _____

EDAD: _____ CAMA: _____

PESO: _____ REGISTRO: _____ FECHA: _____

DIAGNOSTICO: _____

INDICACIÓN

PROCALCITONINA:

CUADRO INFECCIOSO PREVIO	SI	NO	SITIO:
PROCESO INFECCIOSO CLÍNICO ACTUAL	SI	NO	SITIO:
BIOMETRÍA HEMÁTICA	SI	NO	
PCR	SI	NO	
PROCALCITONINA PREVIA	SI	NO	
EXAMEN GENERAL DE ORINA	SI	NO.	
CULTIVOS	SI	NO	
VÍAS DE INVASIÓN	SI	NO	
ANTIBIOTICOTERAPIA ACTUAL	SI	NO	

NOMBRE Y FIRMA DEL MÉDICO RESPONSABLE:

RESIDENTE SOLICITANTE:

Anexo 3

Puntos de corte de la concentración de procalcitonina para el diagnóstico de sepsis	
Procalcitonina (ng/ml)	Interpretación
<0.1	Sanos
0.2 – 0.5	Infección bacteriana localizada. Sepsis poco probable
0.5- 2	Infección sistémica probable. Riesgo moderado de sepsis
2-10	Sepsis severa probable
>10	Shock séptico

Anexo 4

Tabla 2: Variaciones de la distribución de leucocitos de acuerdo con la edad ⁽³⁰⁾							
Edad	Leucocitos totales media x10 ³ (intervalo)	Neutrófilos media x 10 ³ (intervalo)	%	Linfocitos media x 10 ³ (intervalo)	%	Monocitos media x 10 ³ (%)	Eosinófilos media x 10 ³ (%)
RN	18.1 (9-30)	11 (6-26)	61	5.5 (2-11)	31	1.1 (6)	0.4 (2)
12 horas	22.8 (13-38)	15.5 (6-28)	68	5.5 (2-11)	24	1.2 (5)	0.5 (2)
24 horas	18.9 (9.4-34)	11.5 (5-21)	61	5.8 (2-11.5)	31	1.1 (6)	0.5 (2)
1 semana	12.2 (5-21)	5.5 (1.5-10)	45	5 (2-17)	41	1.1 (9)	1.5 (4)
1 mes	10.8 (5-19.5)	3.8 (1-8.5)	35	6 (2.5-16.5)	56	0.7 (7)	0.3 (3)
6 meses	11.9 (6-17.5)	3.8 (1-8.5)	32	7.3 (4-13.5)	61	0.6 (5)	0.3 (3)
1 año	11.4 (6-17.5)	3.5 (1.5-8.5)	31	7 (4-10.5)	61	0.6 (5)	0.3 (3)
2 años	10.6 (6-17)	3.5 (1.5-8.5)	33	6.3 (3-9.5)	59	0.5 (5)	0.3 (3)
4 años	9.1 (5.5-15.5)	3.8 (1.5-8.5)	42	4.5 (2-8)	50	0.5 (5)	0.3 (3)
6 años	8.5 (5-14.5)	4.3 (1.5-8)	51	3.5 (1.5-7)	42	0.4 (5)	0.2 (3)
8 años	8.3 (4.5-13.5)	4.4 (1.5-8)	53	3.3 (1.5-6.8)	39	0.4 (4)	0.2 (2)
10 años	8.1 (4.5-13.5)	4.4 (1.5-8.5)	54	3.1 (1.5-6.5)	38	0.4 (4)	0.2 (2)
16 años	7.8 (4.5-13)	4.4 (1.8-8)	57	2.8 (1.2-5.2)	35	0.4 (5)	0.2 (3)
21 años	7.4 (4.5-11)	4.4 (1.8-7.7)	59	2.5 (1-4.8)	34	0.3 (4)	0.2 (3)

Bibliografía

1. Watson RS, Carcillo JA. Scope and epidemiology of pediatric sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(3 Supl.):S3–5.
2. Carrillo R, Peña CA, Sosa JO. Sepsis. De las bases moleculares a la campaña para incrementar la supervivencia. 1a ed. Ciudad de México: Editorial Intersistemas; 2015: 537-552.
3. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis*. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14(7):686–93.
4. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10(6):701–706.
5. Campos-Miño S., Sasbón J.S., von Dessauer B. Los cuidados intensivos pediátricos en Latinoamérica. *Med. Intensiva* 2012; 36(1): 3-10.
6. Barba JR. Procalcitonina. Su papel como biomarcador de sepsis. *Rev Mex Patol Clin Col Ind* 97150 Tel. 2008;55(3):157–67.
7. Carrigan SD, Scott G, Tabrizian M. Toward resolving the challenges of sepsis diagnosis. *Clin Chem* 2004; 50(8): 1301-1314.
8. Dassner AM, Nicolau DP, Giroto JE. Management of Pneumonia in the Pediatric Critical Care Unit: An Area for Antimicrobial Stewardship. *Curr Pediatr Rev* 2017;13(1):49-66.
9. Torres F, Chiolo MJ, González N, Durán P, Ossorio MF, Rial MJ, et al. Habilidad de la radiografía de tórax para predecir etiología en niños hospitalizados con neumonía. *Arch.argent.pediatr.* 2008;104(2):106–8.
10. Khamapirad T, Glezen WP. Clinical and radiographic assessment of acute lower respiratory tract disease in infants and children. *Semin Respir Infect.* 1987;2(2):130–44.
11. Cortellaro F, Colombo S, Coen D, Duca P. Lung ultrasound is an accurate diagnostic tool for the diagnosis of pneumonia in the emergency department. *Emerg Med J.* 2012;29(1):19–23.
12. Wardlaw TM, Johansson EW, Hodge M. Pneumonia: the forgotten killer of children. Geneva: World Health Organization; 2006.
13. Ardisana O, Ponce L, Fernández F, Francisco J, González A, Álvarez A. Caracterización de las neumonías en terapia intensiva pediátrica. *Rev Cuba Med Int y Emerg* 2007;6(3):835–49.
14. Cherian T, Mulholland EK, Carlin JB, Ostensen H, Amin R, De Campo M, et al. Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies. *Bull World Health Organ.* 2005;83(5):353–9.
15. Torres F, Chiolo MJ, González N, Durán P, Ossorio MF, Rial MJ, et al. Habilidad de la radiografía de tórax para predecir etiología en niños hospitalizados con neumonía. *Arch.argent.pediatr.* 2008;104(2):106–8.
16. Subcommittee on Urinary Tract Infection SC on QI and M. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics.* 2011;128(3):595–610.

17. González JD, Rodríguez LM. Infección de vías urinarias. en la infancia. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2014;1:91-108.
18. Winter AL, Hardy BE, Alton DJ, Arbus GS, Churchill BM. Acquired renal scars in children. *J Urol* 1983;129(6):1190–4.
19. Matlow AG, Wray RD, Cox PN. Nosocomial urinary tract infections in children in a pediatric intensive care unit: a follow-up after 10 years. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4(1):74–7.
20. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Summary of recommendations: Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections. *Clin Infect Dis.* 2011;52(9):1087–99.
21. Miller DL, O'Grady NP. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections: Recommendations relevant to interventional radiology for venous catheter placement and maintenance. *J Vasc Interv Radiol.* 2012;23(8):997–1007.
22. Harder EE, Gaies MG, Yu S, Donohue JE, Hanauer DA, Goldberg CS, et al. Risk factors for surgical site infection in pediatric cardiac surgery patients undergoing delayed sternal closure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146(2):326–33.
23. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36(5):309–32.
24. Costello JM, Graham DA, Morrow DF, Potter-Bynoe G, Sandora TJ, Laussen PC. Risk factors for central line-associated bloodstream infection in a pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2009;10(4):453–9.
25. Lombardo E, Caniza M, Hernández H, Orozco H, Soto E, Haro A, et al. Vigilancia epidemiológica en el Servicio de Terapia Intensiva de un hospital pediátrico de tercer nivel. *Acta Pediatr México.* 2011;32(4):209–12.
26. Reyna-Figueroa J, Lagunas-Martínez A, Martínez-Matsumoto P, Madrid-Marina V. Procalcitonina como biomarcador diagnóstico de sepsis en el niño con cáncer, neutropenia y fiebre: revisión de la literatura. *Arch Argent Pediatr.* 2015; 113 (1): 46-52.
27. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69(3):89-95.
28. Higgins C. Lactate and lactic acidosis. Oct 2007. [Consultado agosto 2017]. Disponible en: URL:<http://acutecaretesting.org/>.
29. Lee S, An W. New clinical criteria for septic shock: serum lactate level as new emerging vital signs. *Journal of Thoracic Disease.* 2016; 8 (7): 1388-1390
30. López-Santiago N. La biometría hemática. *Acta Pediatr Mex.* 2016;37(4):246-249.)
31. Saracco P, Vitale P, Scolfaro C, Pollio B, Pagliarino M, Timeus F. The coagulopathy in sepsis: significance and implications for treatment. *Pediatric Reports.* 2011; 3 (4) 30
32. Schüffelmann Gutiérrez C. Coagulopatía en el paciente crítico pediátrico. *An Pediatr Contin.* 2013;11 (5): 267-75

33. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for standards in Hematology. *Br J Haematol*. 2009;145:24-33.
34. Standage S, Wong H. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. *Expert rev Anti Infect Ther*. 2011; 9 (1): 71-79
35. Smith K, Bigham M. Biomarkers in Pediatric Sepsis. *The Open Inflammation Journal* 2011;4(Supl.1-M4): 24-30.
36. Villarubia J. ¿Sigue siendo útil la VSG? *Haematologica (ed.esp)* 2003; 87(6): 409-14.
37. Wilson DA. Immunologic tests. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, eds. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd ed. Boston, MA: Butterworth-Heinemann; 1990
38. Villarubia J. ¿Sigue siendo útil la VSG? *Haematologica (ed.esp)* 2003; 87(6): 409-14.
39. Couderc R., Mary R., Veinberg F. Marcadores de inflamación en pediatría. *Acta bioquím. clín. latinoam*. 2004; 38(4):513-517.
40. Name BO, Fernandez A, Luaces C. Procalcitonina: una nueva herramienta diagnóstica en la infección bacteriana. *Med Clin (barc)* 2002; 119(18):707-14
41. Ferriere F. Intérêt de la procalcitonine, nouveau marqueur de l'infection bactérienne. *Ann Biol Clin* 2000; 58:49-59.
42. Meisner M. Procalcitonin: Experience with a new diagnostic tool for bacterial infection and systemic inflammation. *J Lab Med* 1999; 23:263-272
43. Lautz AJ, Dziorny AC, Denson AR, et al. Value of procalcitonin measurement for early evidence of severe bacterial infections in the pediatric intensive care unit. *J Pediatr* 2016; 179: 74-81.
44. Plunkett A., Tong J. Sepsis in Children. *BMJ* 2015; 350: h3017.
45. AnestesiaR.org [Internet]. Hospital Universitario de Canarias, Tenerife: c2014. Actualización en las indicaciones de procalcitonina; [cited 2017 Aug 17]. Available www.anestesia.org/2014/actualizacion-en-las-indicaciones-de-procalcitonina/.
46. Goldstein B, Giroir B, Randolph A and Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2-8.
47. Kasem AJ, et al.: Procalcitonin as a marker of bacteremia in children with fever and a central venous catheter presenting to the emergency department. *Pediatr Hematol Oncol* 2008; 25(3): 195-204.

Cronograma

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES					
	MESES				
ACTIVIDAD	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Elaboración del proyecto	X				
Recopilación de bibliografía y fuentes documentales		X			
Elaboración de índice		X			
Elaboración de marco teórico y antecedentes			X		
Recolección de datos			X	X	
Conclusiones					X
Presentación del proyecto					X