



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Uso de procalcitonina como marcador de infección para reducir el uso de antibióticos en pacientes admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

TESIS

Que para optar por el grado de:
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS

Presenta

MARIA GUADALUPE LABRA ZAMORA

Tutora

DRA. MARIA GUADALUPE MIRANDA NOVALES
Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia,
UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

Comité tutor

Dr. FORTINO SOLÓRZANO SANTOS
Hospital Infantil de México, Federico Gómez.
DRA. MARIA GUADALUPE GORDILLO PEREZ
Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Infecciosas y parasitarias
UMAE Hospital de Pediatría IMSS.
JOSE GUILLERMO VAZQUEZ ROSALES
UMAE Hospital de Pediatría, CMN SXXI, IMSS



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ

Responsable de la sede CMN SXXI, IMSS.

DRA. MARÍA GUADALUPE MIRANDA NOVALES

Tutora

DRA MARIA GUADALUPE LABRA ZAMORA

Alumna

IDENTIFICACION DE LOS INVESTIGADORES

TESISTA: MARIA GUADALUPE LABRA ZAMORA

Infectóloga Pediatra.

Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

Teléfono: 56276900 Ext 22462

Contacto: dra_labra@hotmail.com

TUTORA: DRA MARIA GUADALUPE MIRANDA NOVALES

Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia, Nivel Central.

Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

Teléfono: 56276900 ext. 22507.

Contacto: guadalupe.mirandan@imss.gob.mx

COLABORADORES

DRA MARIBEL IBARRA SARLAT

Jefa del Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica, UMAE de Pediatría CMN SXXI.

DRA ROCIO CRUZ FLORIANO

Intensivista adscrito a la UTIP de la UMAE de Pediatría CMN SXXI.

DR. DANIEL OCTAVIO PACHECO ROSAS

Infectólogo Pediatra adscrito a la UMAE de Pediatría CMN SXXI.

MARIANA SAMANO AVIÑA

Infectóloga adscrita a la UMAE de Pediatría CMN SXXI.

JOSE GUILLERMO VAZQUEZ ROSALES

Jefe de servicio de Infectología



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3603 con número de registro 17 02 09 013 042 ante COFEPRIS
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL, SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 05/06/2017

DR. MARÍA GUADALUPE LABRA ZAMORA

PRESENTE

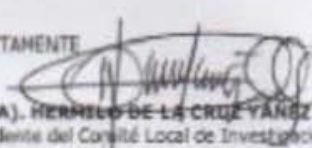
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Uso de procalcitonina como marcador de infección para reducir el uso de antibióticos en pacientes admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **AUTORIZADO**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
17-2017-0001-01

ATENTAMENTE


DR. (A). HERNANDO DE LA CRUZ YÁÑEZ
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD

Infecta
Dr. Guillermo

MÉXICO
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



En Tiempo

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3603 con número de registro 17 CI 09 015 042 ante COFEPRIS
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. Sur

FECHA 01/08/2018

Estimado(a) Dr(a). María Guadalupe Labra Zamora

PRESENTE

Le notifico que el informe de seguimiento Técnico para el protocolo de investigación que usted presentó ante el CLIEIS y cuyo título es:

Uso de procalcitonina como marcador de infección para reducir el uso de antibióticos en pacientes admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

fue sometido a evaluación de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, y de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y los revisores se determinó que el dictamen es : **En Tiempo.**

No. de Registro
R-2017-3603-36
No. de Informe de Seguimiento
R-2017-3603-36-90214

Atentamente

Dr(a). HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud Núm 3603

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

Resumen	9
Antecedentes	10
Justificación	25
Planteamiento del problema	27
Pregunta de investigación	27
Hipótesis	28
Objetivos	29
Material, pacientes y métodos	30
Análisis estadístico	41
Implicaciones éticas	41
Resultados	43
Discusión	50
Conclusiones	54
Recursos, financiamientos y factibilidad	55
Cronograma de actividades	56
Referencias Bibliográficas	57
Anexos	62

ABREVIATURAS

PCT- Procalcitonina

UMAE- Unidad Médica de Alta Especialidad

CMN- Centro Médico Nacional

OMS- Organización Mundial de la Salud.

CDC- Centros para la Prevención y Control de Enfermedades

AS - Programa de Regulación de Antimicrobianos.

IDSA- Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas.

SHEA – Sociedad para el Cuidado de Salud en Epidemiología.

DRUG- Grupo de Investigación en Uso de Fármacos

ATC- Clasificación Anatómica y Terapéutica.

DDD- Dosis Diaria Definida.

DOT- Días de Terapia Antibiótica.

PD- días paciente

NHSN- Red de Seguridad Nacional para el Cuidado de la Salud.

SIRS- Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

UTIP- Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

PCR- Proteína C reactiva.

ASA- Amiloide sérico A

VPN- Valor Predictivo Negativo

VPP- Valor Predictivo Positivo

UCIN- Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

UCI- Unidad de Cuidados Intensivos

IC – Intervalo de Confianza

IVRB- Infección de Vías Respiratorias Bajas.

NAC- Neumonía Adquirida en la Comunidad.

RESUMEN.

Uso de procalcitonina como marcador de infección para reducir el uso de antibióticos en pacientes admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

Antecedentes. El uso de antibióticos en pacientes hospitalizados como en ambulatorios, es un problema de salud pública a nivel mundial, y las áreas de terapia intensiva son las que más consumen debido a la complejidad de sus pacientes, en los que al inicio puede ser complicado identificar datos clínicos por causas bacterianas, esto lleva a sobreuso de antimicrobianos, que en ocasiones son de espectro mayor al requerido, y en consecuencia se continúan por tiempo prolongado. Esta exposición conlleva a efectos adversos, selección de microorganismos resistentes, estancia hospitalaria prolongada y aumento de costos hospitalarios. Una de las estrategias para reducir el uso de antimicrobianos es el empleo de biomarcadores para identificar infección bacteriana, dentro de los que destaca por factibilidad y rapidez la procalcitonina (PCT), en diversos estudios principalmente en adultos se ha usado como parámetro para guiar el empleo de antibióticos en Unidades de Cuidados Intensivos(UCI), con reducción en el uso de antibióticos sin repercusión en mortalidad o recaídas de infección.

Objetivo. Medir los días de terapia antibiótica (DOT) por 1000 días paciente y los días de estancia hospitalaria en pacientes pediátricos de 1 mes a 17 años que ingresan a UTIP y que inician antibióticos con fines terapéuticos empleando un algoritmo (datos clínicos, microbiológicos y valor de PCT) guiado por PCT para suspenderlos o no a las 72hrs de su inicio, y compararlo con el periodo previo a la implementación.

Material y métodos. Estudio cuasi-experimental (serie temporal interrumpida). Se realizó una serie temporal 6 meses previos a la intervención y los siguientes 6 meses con implementación del algoritmo. Los pacientes con sospecha de infección e inicio de antibióticos fueron evaluados a las 72 horas con datos clínicos, microbiológicos y valor de PCT, en aquellos que tuvieron valor de PCT $<0.5\text{ng/ml}$ y ausencia de datos clínicos y microbiológicos se suspendió el tratamiento; el resto fueron clasificados como infección microbiológicamente y/o clínicamente probada o infección probable de acuerdo al algoritmo. Se midieron los DOT por 1000 días paciente, DOT por 1000 ingresos y los días de estancia en UTIP de ambos periodos de estudio y se compararon por medio de regresión lineal segmentada para observar cambio de nivel y tendencia.

Resultados. Ingresaron 566 pacientes a la UTIP, 262 durante el periodo basal y 304 en el segundo periodo durante la implementación del algoritmo. El uso de antibióticos durante el primer periodo fue de 1164.42 días de terapia antibiótica por 1000 días paciente y en el segundo de 1128.63 con un IC 95% (-35.29 a 106.86) y valor de p 0.27. Para los días de estancia en UTIP el primer periodo presentó una media de 5.36 días y el segundo 4.65 días, siendo una reducción de 0.71 días de estancia en UTIP, con un IC del 95% (-0.9 a 1.5) y un valor de $p=$ 0.07, siendo no significativo. El uso de antibióticos medido por los DOT por 1000 ingresos durante el primer periodo fue de 6368.47 días de terapia antibiótica por 1000 ingresos durante el periodo basal y disminuyó a 5243.75 días de terapia antibiótica por 1000 ingresos durante la implementación del algoritmo, representando una disminución de 17.66%, con un IC del 95% que va de -57.56 a 2307.00, con un valor de p de 0.06. En ambos periodos de tiempo la mortalidad fue de 16.4%.

Conclusiones. Aunque hubo reducción en cada uno de los indicadores (DOT/1000 días paciente, DOT/1000 ingresos y días de estancia en UTIP de estancia) entre un periodo y otro, estas no fueron

significativas a diferencia de lo reportado en pacientes adultos, por lo que en los pacientes pediátricos de nuestra UTIP implementar el uso de biomarcadores no reduce el consumo de antibióticos.

ANTECEDENTES

La resistencia a antibióticos ha aumentado significativamente en los últimos años, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ¹, los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés “Centers for Disease Prevention and Control”) lo han considerado un problema de salud pública a nivel mundial.

Los fármacos que más se prescriben en los pacientes pediátricos son los antimicrobianos, tanto de manera ambulatoria como hospitalaria ¹. Dentro de las áreas de hospitalización las terapias intensivas son las que registran un mayor uso. Se ha registrado que entre el 33% y 78% de los pacientes hospitalizados reciben más de un antimicrobiano, ² sin embargo un gran número de esas prescripciones son innecesarias o inapropiadas ya que frecuentemente son administrados en niños con infecciones virales o con enfermedades no infecciosas.³ Otro problema es la indicación de antimicrobianos de mayor espectro para padecimientos en donde los esquemas recomendados son de un espectro menor o incluso tienen otra indicación, ⁴ además, una parte de estas prescripciones se mantienen por periodos prolongados.

El abuso de antimicrobianos tiene consecuencias negativas como son: aumento en la incidencia de reacciones adversas a los fármacos; emergencia de microorganismos multirresistentes; estancias hospitalarias prolongadas; aumento en la morbi-mortalidad; y aumento en los costos hospitalarios .⁵

Por todo lo anterior se han implementado estrategias para el uso racional de antimicrobianos con programas que regulen su uso (AS “antimicrobial stewardship”) establecidos principalmente en hospitales de pacientes adultos, uno de los principales objetivos es la disminución de infecciones por microorganismos resistentes, tanto de origen comunitario como hospitalario.⁵ En los últimos años también se ha incluido a la población pediátrica. En el 2007 la IDSA y SHEA (por sus siglas en inglés “Infectious Diseases Society of America y Society for Healthcare Epidemiology of America) publicaron guías para la regulación de antibióticos en instituciones dirigidas a áreas prioritarias incluyendo la pediátrica.⁶ Posteriormente la Academia Americana de Pediatría en el 2012 también realizó énfasis en la importancia del uso racional de antimicrobianos promoviendo programas educacionales con implementación de recomendaciones para centros de atención médica para pacientes pediátricos hospitalizados y tratados ambulatoriamente. ⁷

Estrategias adicionales para la prescripción de antibióticos además de la capacitación al personal médico y la elaboración de guías para el inicio de tratamiento empírico, son el uso de terapia de de-escalación, continuación o discontinuación, cambio de tratamientos intravenosos a orales, dosificación adecuada, y énfasis en el empleo de terapias de primera línea.^{6,7}

Smith et al.⁸ realizaron una revisión sistemática sobre el uso de programas de regulación de antimicrobianos y otras intervenciones complementarias (restricción del uso de algunos antimicrobianos, rotación cíclica de antimicrobianos) en Hospitales de atención pediátrica, de un total de 18 estudios, se concluyó que posterior a la introducción de estas medidas se tuvo una disminución del uso de antimicrobianos, de los errores en la prescripción, así como reducción en los costos hospitalarios. En cuanto a los patrones de resistencia antimicrobiana los datos obtenidos fueron limitados para poder establecer algún cambio.

En otra revisión sistemática, Principi et al.⁹ encontraron diversas estrategias para la regulación de antibióticos. Se resumen a continuación. (ver tabla 1)

Tabla 1. Estrategias para la regulación de antibióticos en pacientes pediátricos.
Estrategias principales
Revisión y análisis del uso de antibióticos posteriormente a su prescripción
Llegar a un consenso en el uso de antibióticos antes de iniciarlos
Problemas que deben ser considerados para el uso racional de antibióticos
Inicio temprano del uso antibióticos
Evitar el uso de antibióticos para condiciones no causadas por bacterias
Elegir antibióticos de primera y segunda línea para infecciones bacterianas posibles o demostradas.
Identificar dosificación adecuada y duración del antibiótico así como hacer cambios de vía intravenosa a vía oral de acuerdo a la condición del paciente y enfermedad.
Uso adecuado de profilaxis antimicrobiana
Métodos para el uso racional de antibióticos
Educación (artículos, conferencias, guías, libros)
Uso de formatos para solicitar antibióticos
Formar un grupo interdisciplinario para la regulación de antibióticos
Tener apoyo administrativo y de directivos
Monitoreo continuo del uso de antimicrobianos
Uso adecuado de pruebas diagnósticas, incluyendo pruebas rápidas.
Saber las tasas de resistencia local para los diferentes microorganismos.

Desde 1969, se acordó por la OMS que era necesario un sistema internacional para clasificar el consumo de drogas. También se estableció la DRUG (Drug Utilization Research Group) para el desarrollo de métodos internacionales aplicables para el consumo de fármacos. El Grupo internacional de trabajo para la metodología y estadística de medicamentos propuso: 1) la clasificación anatómica, terapéutica y química (ATC) para la clasificación universal de los fármacos los cuales se identifican mediante letras y números de acuerdo a cinco niveles de codificación y 2) la Dosis Diaria Definida (DDD por sus siglas en inglés “ defined daily dose”), para el consumo de medicamentos.¹⁰

Las dos mediciones con las que se cuenta para determinar el uso de antibióticos es la DDD y los Días de Terapia Antibiótica (DOT, por sus siglas en inglés “days of therapy”). La DDD es una medida empleada para estimar los días de terapia de un medicamento usado, expresada como el peso de la sustancia activa recomendada por día, por ejemplo si un paciente recibe 500mg de metronidazol intravenoso cada 8 horas por 7 días, sería un total de 10.5gr y considerando que la dosis de referencia es de 1.5gr al día la DDD resultaría de la división de $10.5\text{gr}/1.5\text{gr} = 7$ DDD; sin embargo aunque es una medición que permite comparar entre hospitales o ciudades el uso de antibióticos, se puede subestimar en pacientes con insuficiencia renal, o en caso de que la dosis recomendada cambie dependiendo de la vía de administración empleada entre diferentes hospitales, por otro lado en pacientes pediátricos resulta difícil estandarizar la dosis diaria que depende directamente del peso y edad, por esta razón algunos estudios toman en cuenta como medida los DOTs, que además puede ser una medida estandar independientemente de si el antibiótico se administra por diferente vía o si un paciente tiene insuficiencia renal y el intervalo o dosis se modifica.

En el caso de los DOTs se cuantifica el número de dosis administradas en un periodo de 24 horas y es independiente cada uno de los antibióticos, por lo que cada antibiótico aportará un valor, por ejemplo si un paciente durante dos días de estancia recibe: 5 dosis de ampicilina y 2 de amikacina con un intervalo de administración de cada 8 horas y 24 horas respectivamente se tiene lo siguiente:

$\text{DOT} = (\text{Ampicilina cada 8 horas} \times 5 \text{ dosis} / 24\text{horas} = 1.66) + (\text{amikacina } 2 \text{ dosis cada } 24 \text{ horas} / 24\text{horas} = 2) = 3.66$ días de uso de antibióticos por dos días de estancia hospitalaria.^{10,11 y 12.}

El uso de antimicrobianos se expresa como una tasa en donde el numerador es la DDD o los DOTs y el denominador depende de la ocupación hospitalaria como el número de días por paciente (PD por sus siglas en inglés “patient-days”) o el número de ingresos en un periodo dado por 1000 (DOT/ 1000 días paciente o DOT / 1000

ingresos respectivamente). Ambas mediciones tienen ventajas y desventajas relativas (ver tabla 2).

Tabla 2. Mediciones para el cálculo de uso de antibióticos

Medición	Ventajas	Desventajas	Observaciones
DOT*	DOT no se afecta por los cambios en las dosis prescritas, ni por intervalos de administración ajustados por depuración renal. Es una medida métrica estandar que puede emplearse tanto en pacientes pediátricos como adultos.	No estima la duración del tratamiento Requiere datos de cada uno de los pacientes. Los hospitales podrían hacer la medición desde archivos o facturas, lo que podría dificultar su comparación. No se podría comparar con lugares en donde se emplea DDD**.	En lugares como Estados Unidos DOT está reemplazando a la DDD como la medición primaria para el consumo de antibióticos.
DOT/1000 PD***	Incorpora los días de estancia para la medición de uso de antibióticos como una forma de riesgo ajustado.	Podría incrementar el uso de antibióticos si los días de estancia disminuyen en diferentes periodos de tiempo. Requiere el número exacto de pacientes tratados para su interpretación adecuada.	Puede ser empleada para monitorizar el impacto de una intervención y después de ajustar el riesgo para facilitar la comparación entre hospitales.
DOT/1000 admisiones	No requiere los días de estancia. Podría correlacionar mejor que PD ante resistencia bacteriana.	No considera los días de estancia Se debe ajustar el riesgo antes de una evaluación comparativa. Una medición poco familiar para la mayoría de los hospitales	Es una medida recomendada adicional a DOT/1000PD

*DOT: días de terapia antibiótica; **DDD: Dosis diaria definida; PD***: días paciente;

Modificado de referencia 11.

Los PD son equivalentes a los días presentes de cualquier paciente que recibe atención en el área específica que se esté evaluando. Cuando se miden los días de estancia en cualquier hospital pueden estar disminuidos e incrementar erróneamente el uso de antibióticos, por lo que se ha propuesto incluir en la medición el número de admisiones para el seguimiento de la tendencia de uso de antibióticos sobre el tiempo, por lo que los hospitales podrían expresar el uso de antibióticos normalizado para 1000 admisiones como una medida secundaria también recomendada por la Red de Seguridad Nacional para el Cuidado de la Salud(NHSN, por sus siglas en inglés “National Healthcare Safety Network”).¹³

Ibrahim y cols,¹⁴ encontraron que al analizar la variabilidad de resultados sobre el uso de antibióticos los factores de riesgo tradicionales (por ejemplo número de infecciones y de cirugías) que podrían modificar el uso de antibióticos explican un porcentaje elevado de variabilidad (64%) cuando los DOTs se normalizaron empleando 1000 ingresos (DOT/1000 ingresos), versus 31% cuando se empleó PDs (DOT/1000 PD), lo cual podría considerarse una mejor forma de medición.

En una cohorte en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, se registró el uso de antimicrobianos en las diversas áreas de hospitalización, durante un periodo de 4 meses en el 2015, en el servicio de UTIP se registraron 160 pacientes (ingreso mensual en promedio de 40 pacientes) en los que se registró prescripción del 96.35%. La tasa global de uso de antibióticos fue de 907.7 días/1000 días paciente y para cada una de las áreas fue de: 844 en hospitalización, 1682.2 en UTIP, 859.2 en UCIN y 1742 en Unidad de trasplante (todas reportadas por 1000 días paciente).¹⁵ Estas tasas son mucho mayores que lo registrado para otros hospitales pediátricos. Gerber y cols.,¹⁶ realizaron un estudio multicéntrico en 40 Hospitales Pediátricos en donde midieron el consumo de antibióticos teniendo una tasa promedio de 468 días de uso de antibióticos por 1000 días paciente. En otro estudio realizado en 8290 pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda la tasa de consumo de antibióticos fue de 845 días de uso de antibióticos por 1000 días paciente.¹⁷ Cantey y cols.,¹² midieron el consumo de antimicrobianos en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con una tasa promedio de 348.2 días de uso de antibióticos por 1000 días paciente. En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría se reportó la prevalencia del uso de antibióticos, que fue de 37% en pacientes Hospitalizados, reportando un porcentaje mayor en áreas críticas 97%, seguido de las áreas generales 38% y 20% en áreas quirúrgicas.¹⁸

PROCALCITONINA

La procalcitonina (PCT) es una prohormona de 116-aminoácidos precursor de calcitonina, ampliamente estudiada como un biomarcador de sepsis bacteriana, tiene un peso molecular de 12.7kDa. Se produce en las células C de la médula de tiroides y en las células neuroendócrinas de pulmón y páncreas. Posteriormente se desdobra enzimáticamente en calcitonina (inmadura), catacalcina y una región N-terminal.^{19,20}

En estudios se ha intentado medir en individuos sanos pero no se han tenido niveles detectables, posteriormente se han administrado endotoxinas de *E. coli* por vía intravenosa observando detección después de 4 horas con una vida media de 24 a 48hrs, esta elevación no se ve afectada en pacientes con función renal alterada.¹⁹

La PCT modula la respuesta inmune a través de la producción de citosinas, de la migración de monocitos y células parenquimatosas al sitio de inflamación. En adultos sanos los niveles de PCT se han determinado por debajo de 0.05ng/ml considerándose normales, y se elevan rápidamente en respuesta a sepsis, choque séptico y en reacciones inflamatorias sistémicas. Infecciones virales, enfermedades autoinmunes, y enfermedades neoplásicas no elevan los niveles de PCT. Comparada con otros reactantes disponibles actualmente es de utilidad para el seguimiento del curso clínico de estas condiciones.²⁰

Existen diversos métodos para la determinación de PCT y actualmente hay disponibles test inmunológicos in vitro para la determinación cuantitativa en suero y plasma humanos como la prueba Elecsy BRAHMS PCT. Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia está concebido para ser utilizado en el inmunoanализador cobas e 801, y se realiza en 18 minutos. El principio es técnica de sándwich y el límite de detección es de 0.02-100ng/ml.²¹ La PCT es estable en muestras de suero o plasma, y la presencia de anticoagulantes no afecta las mediciones, en cuanto a los resultados obtenidos si se conservan las muestras a temperatura ambiente se puede tener un descenso de las concentraciones de 12% a las 24 horas posteriores de la recolección de la muestra, y en refrigeración (4°C) se puede disminuir en un 6%. (Ver anexo 1)

En las guías internacionales para el manejo de sepsis y choque séptico de la Campaña de Sobreviviendo a la Sepsis,²² y en colaboración con la Sociedad de Medicina Crítica y la Sociedad Europea de Cuidados Intensivos²³ se incluyen dentro de los criterios de sospecha, probable o infección probada, los criterios clínicos y la medición de marcadores inflamatorios, tales como leucocitos, PCR y PCT. La exactitud de PCT como prueba de tamizaje para sepsis bacteriana es mejor que la PCR.^{22,23} En las guías nacionales para el diagnóstico y tratamiento de sépsis y

choque séptico en población pediátrica se recomienda la determinación de PCT al ingreso del paciente y por lo menos cada 24 horas hasta la resolución del cuadro clínico, sin embargo no se define valor de corte ni decisiones a tomar con los resultados.⁴⁸

En la revisión más reciente de las guías de sobrevivir a la sepsis la medición de niveles de PCT ya no solo se recomienda como parte de la evaluación inicial, sino que se recomienda como parte de un algoritmo de decisiones para discontinuar antibióticos iniciados empíricamente en pacientes que inicialmente parecían estar sépticos pero que posteriormente no tuvieron datos clínicos de infección.²²

Biomarcadores como estrategia para reducir el uso de antimicrobianos.

El uso de biomarcadores se ha estudiado en pacientes con choque séptico en las Unidades de Cuidados Intensivos para apoyo en la toma de decisiones, ya sea para detener o continuar la terapia antimicrobiana empleada de manera inicial, sin embargo no son herramientas de las cuales se disponga con facilidad, lo cual lleva a inicio de terapia antimicrobiana en pacientes en los cuales resulta difícil distinguir datos de respuesta inflamatoria sistémica por patologías no infecciosas de infecciones bacterianas y en consecuencia se emplean antibióticos de manera empírica incluso de amplio espectro y en combinaciones, los cuales se dejan por periodos prolongados.

En una cohorte prospectiva de 85 pacientes pediátricos con datos de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) y sospecha de infección ingresados a la UTIP se midieron 8 biomarcadores séricos (alfa 2 macroglobulina, Proteína C reactiva, ferritina, haptoglobulina, procalcitonina, amiloide sérico A (ASA) y P, activador de plasminógeno tisular) al tiempo 0 y después cada 24 horas hasta las 72 horas. Los pacientes fueron clasificados en tres grupos: con infección bacteriana, infección viral y sin infección. Se realizaron combinaciones de los marcadores al tiempo 0 para determinar bajo riesgo de infección bacteriana y el de mayor Valor Predictivo Negativo (VPN) fue para PCT y ASA siendo de 0.96 (IC del 95% 0.88-1.0) con valores de corte de 1ng/ml y 14mg/ml respectivamente; sin embargo debido a la dificultad para disponer de ASA en la mayor parte de los centros hospitalarios se buscó el rendimiento con la combinación de PCR y PCT, se encontró un VPN de 0.90 (IC 95%, 0.79–1.0) y valores de corte de 4mg/dl, y 1.75ng/ml respectivamente. Ambas combinaciones de biomarcadores detectaron a todos los pacientes que presentaron bacteriemia y solo tres pacientes que inicialmente se clasificaron como sin riesgo de infección bacteriana a las 48hrs presentaron datos clínicos y

radiológicos de infección (se realizó diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, sinusitis y neumonía nosocomial).²⁴

Verboon y cols,²⁵ realizaron un estudio en pacientes admitidos a la UCIN de dos Hospitales Pediátricos y midieron niveles de Interleucina 6, 8 (IL-6, IL-8), PCR y PCT. Formaron tres grupos: 1) sepsis probada (cultivo positivo); 2) sepsis clínica (cultivo negativo); y 3) sin infección. La mejor sensibilidad para el diagnóstico de sepsis fue con IL-8 con un valor de corte de >50pg/ml (sensibilidad 84%), seguido de PCT con valor de corte de >0.5mg/L (sensibilidad del 69%). Para especificidad con PCT se alcanzó el 82%. Para IL-6 y PCR los valores de corte fueron de >60pg/ml y >14mg/L respectivamente. Para esos valores de corte se determinaron los valores predictivos para el diagnóstico de sepsis neonatal; el valor predictivo positivo (VPP) de IL-6, IL-8 y PCT fueron de 78% (IC 60-91), 72% (53-82) y 83%(64-94) respectivamente, siendo mejores que para la PCR (63% IC 45-78). En cuanto al VPN los más elevados fueron para la IL-8 (74% IC 48-89) y PCT (68% IC 49-83). Por lo que tanto IL-8 y PCT fueron los marcadores que mostraron ser superiores a PCR para el diagnóstico de sepsis bacteriana.

También se ha estudiado la cinética de PCT, PCR, leucocitos, aislamiento microbiológico y datos clínicos en adultos críticamente enfermos, en ellos se observa constantemente que los valores de PCT se elevan dentro de las primeras 6 a 12 horas del inicio de la infección y posteriormente hay un descenso gradual llegando a estar por debajo de 0.5ng/ml después del día 7 con terapia antimicrobiana efectiva, mostrando que a pesar del tratamiento dirigido en las primeras 72 horas, PCT no estaría por debajo de 0.5ng/ml. Para los otros marcadores como PCR y leucocitos no hay un comportamiento definido ya que se pueden encontrar elevados persistentemente sin correlacionar con algún proceso infeccioso bacteriano.²⁶

Uso de algoritmo de PCT

El empleo de PCT como marcador de infección bacteriana ha sido estudiado y evaluado para reducir el uso de antimicrobianos. En un inicio se considero parte de la toma de decisiones para iniciar o no antibióticos en pacientes con sospecha de infección, sin embargo resulta arriesgado retrasar el empleo de antibióticos en pacientes con estado crítico o que potencialmente podrían empeorar en horas, por lo que se evaluó la cinética durante los eventos de infección considerandola ya no para iniciar, sino para suspender tratamientos en aquellos pacientes sin datos clínicos y/o microbiológicos de infección a las 72 horas. Los siguientes son estudios que han empleado el algoritmo guiado por PCT.

Bouadma y cols.,²⁷ realizaron un ensayo clínico controlado en pacientes adultos ingresados a UCI, con sospecha de infección bacteriana. El objetivo fue evaluar el uso de PCT como apoyo para iniciar, continuar o detener el uso de antimicrobianos, para lo cual formaron un grupo control (manejo habitual) y un grupo de PCT con 314 y 307 pacientes respectivamente. El valor de corte de PCT empleado fue de <0.5mg/L para no iniciar o suspender y >0.5mg/L para iniciar o continuar antimicrobianos. En cada uno de los grupos los pacientes se clasificaron de la siguiente manera: infección documentada microbiológicamente; infección documentada clínicamente; sospecha de infección; ausencia de infección. Para el grupo de PCT se emplearon dos estrategias: 1) para tomar la decisión de iniciar o no antibióticos; 2) para guiar continuar o detener el esquema antimicrobiano. Los resultados primarios fueron: mortalidad a los 28 y 60 días sin encontrar diferencia significativa 21.2% vs 20.4% y de 30.0% vs 26.1% (grupo de PCT vs grupo control); para los días libres de uso de antibióticos el grupo de PCT tuvo más días libres de uso de antibióticos 2.7días (IC 1.4-4.1 con p <0.0001) y una tasa de consumo de antibióticos de 653 días de uso de antibióticos por 1000 días paciente comparada con el grupo control de 812 días de uso de antibióticos por 1000 días paciente. En cuanto a los días de estancia no se observó diferencia significativa. Otros aspectos analizados fueron los tipos específicos de infección en donde se encontró que la inclusión de el algoritmo de PCT como guía en el uso de antibióticos fue asociado a una reducción estadísticamente significativa en la duración de la terapia antimicrobiana para infecciones del tracto urinario (ITU) con una diferencia de -7días (IC -12 a -2.1 días); para Neumonía Adquirida en la Comunidad de -5días (IC -6.5 a -3.5días); y para Neumonía Asociada a Ventilador de -2.1 días (IC -3.9 a -0.3 días).

En el 2015, en un documento publicado por NHS ²⁸ (National Institute for Health Research) se analizan 18 estudios que emplearon la PCT para guiar la terapia antimicrobiana, 16 fueron realizados en pacientes adultos y dos con pacientes pediátricos. En la revisión se encontró que hubo una disminución en el uso de antimicrobianos de -3.19 días con un IC 95% -5.44 a -0.95 días (en cuatro estudios); cuando el análisis se limita a estudios con pacientes con sospecha de sepsis o sepsis confirmada el efecto estimado indica que la inclusión de un algoritmo de PCT para la decisión de continuar o suspender antibióticos fue asociada con una reducción estadísticamente significativa en la duración de los días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (-2.31 días, IC -3.97 a -0.65días) (en dos estudios). Además se reportó la disminución en los días de estancia hospitalaria (-3.85 días IC 95% -6.78 a -0.92 días) y en la Unidad de Terapia Intensiva de -2.03 días con un IC 95% -4.19 a -0.13 días. No hubo diferencias en mortalidad, recurrencia de infección, ventilación mecánica, y falla orgánica múltiple, en los grupos en los que se realizó la intervención comparados con los que no la recibieron. Esta revisión

concluyó que el uso de algoritmos que incluyan PCT para guiar la suspensión de antibióticos en pacientes adultos, con sospecha de infección o sepsis confirmada, podría ser de utilidad, pero la información aún es limitada. También se revisaron las diferentes pruebas empleadas para la medición de la PCT, y no se encontró diferencia con los diferentes proveedores. Los dos estudios de Hospitales Pediátricos fueron realizados en servicios de Urgencias en pacientes con Infecciones de Vías Respiratorias Bajas (IVRB) y Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) en quienes se utilizó un algoritmo de PCT para la toma de decisiones de iniciar o discontinuar el manejo antimicrobiano, en ambos se observó una disminución de los días de exposición -1.8días y -3.5días. En ambos estudios no se observaron diferencias entre los grupos para recurrencia de síntomas respiratorios y nuevas prescripciones de antimicrobianos.^{29, 30}

Recientemente se publicó un meta-análisis que incluyó 15 ensayos clínicos controlados que evaluaron el empleo de PCT para guiar el uso de antibióticos en pacientes adultos en estado crítico comparado con el uso habitual. Tres estudios emplearon la estrategia para el inicio de antibióticos, nueve para suspenderlos y tres utilizaron ambas estrategias. El resultado primario fué mortalidad a corto plazo con un RR de 0.93 (95% IC 0.85-1.01; p=0.08), sin tener diferencia significativa con alguno de los manejos. Con el empleo de PCT los días de terapia antibiótica fueron de -1.65 días con un IC de -2.41, -0.89 y un valor de p<0.000).³¹

En un artículo de revisión, Rhee³² analiza el uso de procalcitonina para guiar la terapia antibiótica de acuerdo a los resultados de los ensayos clínicos publicados en diversos escenarios, todos realizados en pacientes adultos, con aplicación de algoritmos basados en PCT al inicio de terapia o en la evolución para suspender tratamientos (Ver tabla 3) finalmente se concluyen dos recomendaciones basadas en los ensayos clínicos que se tiene hasta el momento: 1) pacientes adultos con infección respiratoria sospechada o probada empleando valores de corte de 0.25ng/ml para pacientes estables y 0.5ng/ml para pacientes críticamente enfermos; 2) adultos críticamente enfermos con cualquier tipo de infección sospechada, en donde los valores de corte de PCT fueron de 0.5ng/ml o un descenso del 80% con respecto al valor inicial, para suspender antimicrobianos.

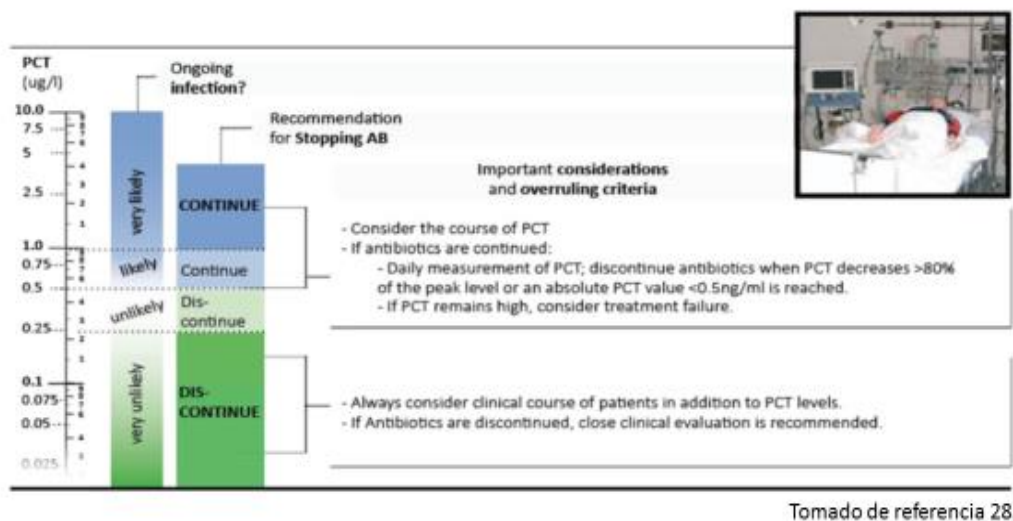
Tabla 3. Ensayos clínicos con empleo de PCT

Estudio ProHOSP³³	Ensayo clínico controlado aleatorizado. Multicéntrico (6 hospitales en Suiza) .	1359 adultos	Pacientes con Infección de vías respiratorias sospechada.	Evaluaron la utilidad de PCT para iniciar o discontinuar el tratamiento antimicrobiano.	Se midió PCT a los 3, 5, 7 días y al alta. Los investigadores recomendaron suspender antibióticos si la PCT disminuyó +80% cuando la basal fue >5-10ng/ml.	El grupo de PCT tuvo una disminución de la duración de antibióticos (5.7 vs 8.7) sin diferencias en efectos adversos.
Estudio PRORATA²⁷	Ensayo clínico Multicéntrico. (Francia)	621 adultos	Pacientes con infección bacteriana sospechada al ingreso o durante su estancia en terapia intensiva	Incluyeron un algoritmo basado en procalcitonin a para decidir cuándo suspender terapia antimicrobiana	A todos los pacientes a los cuales se les inició antibióticos se midieron diariamente los niveles de PCT y los suspendieron con valores de corte menores de 0.5ng/ml, o un descenso mayor o igual al 80% del valor inicial.	El grupo de PCT a los 28 días, tuvo más días libres de antibióticos (14.3 vs 11.6) Y una reducción relativa al uso de antibióticos del 23% (media de 10.3 vs 13.3días)
Pro GUARD³⁴	Ensayo clínico controlado aleatorizado multicéntrico. Unidades de Cuidados Intensivos (Australia)	400 adultos	Pacientes con sospecha de sepsis	Se incluyó un algoritmo de PCT para suspender antibióticos.	Tomaron como valor de corte para suspender antibióticos <0.1ng/ml o un descenso mayor del 90% con respecto al inicial.	No observaron una reducción significativa en el uso de antimicrobianos; grupo de PCT con duración media del tratamiento
SAPS³⁵	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico. (15 hospitales de Países Bajos)	1546 adultos	Pacientes con sospecha de infección admitidos a Unidad de Cuidados Intensivos.	Se tomó PCT para suspender tratamiento antimicrobiano	Se realizaron mediciones diarias de PCT y se decidió suspender antibióticos con valores menores de 0.5ng/ml o un descenso del 90% con respecto al valor inicial.	En el grupo de PCT se disminuyó el consumo de antibióticos de 7.5 vs 9.3 dosis diarias definidas. (p <0.0001); la duración media de tratamiento fue de 5 vs 7 días (p<0.0001). No se observó diferencia significativa para mortalidad, ni días de estancia hospitalaria.

En una revisión narrativa realizada del año 2012 al 2016 se analizaron artículos observacionales y de intervención con el empleo de PCT para diferentes tipos de infecciones, evaluaron su utilidad en el seguimiento del paciente, así como los valores de corte empleados. En infecciones respiratorias se encontró que el valor empleado fue <0.25ng/ml para reducir el inicio de tratamiento antimicrobiano en pacientes con asma, bronquitis, NAC, fibrosis pulmonar e infecciones de vía respiratoria alta; para pacientes con cardiopatías corte de < 0.25ng/ml para

descartar infecciones bacterianas agredadas en enfermos con falla cardiaca aguda y para pacientes con endocarditis <0.5ng/ml; para sepsis abdominal con peritonitis, apendicitis, y pancreatitis se consideraron valores inferiores a 0.5ng/ml; en ITU se tomaron valores de corte de <0.25ng/ml para reducir la exposición a antibióticos sin efectos adversos; para pacientes con artritis reumatoide valores de PCT < 0.5ng/ml fueron de utilidad para descartar infecciones bacterianas³⁶. Lo anterior demuestra que los valores empleados de PCT para descartar infecciones bacterianas y reducir tiempo de exposición de antimicrobianos oscilan entre 0.25ng/ml y 0.5ng/ml, siendo el valor de 0.5ng/ml el que permite descartar adecuadamente la mayoría de las infecciones. En pacientes que se encuentran en estado crítico con sospecha de infección se debe iniciar terapia antimicrobiana y los valores de corte de PCT son de utilidad en días subsiguientes para acortar el curso del tratamiento cuando hay mejoría clínica. (ver figura 1)

Figura 1. Algoritmo de PCT en la Unidad de Cuidados Intensivos.



En el año 2016, se realizó un estudio en 395 pacientes adultos de Arabia Saudita ingresados a la UCI con diagnóstico de sepsis y choque séptico, se buscaron los posibles factores de riesgo para no de-escalación de antimicrobianos. En el análisis de regresión multivariado encontraron que la falla para de-escalar fue asociada significativamente a neoplasias hematológicas con un OR 3.3 (IC 95% 1.4-7.4) p<0.004 , infecciones fúngicas OR 2.7 (IC 95% 1.2-5.8) p =0.011, medición única de procalcitonina al ingreso hospitalario OR 3.3 (IC 95% 1.004-1.016) p =0.002, y aislamiento de microorganismos multidrogosresistentes OR 2.9 (IC 95% 1.4-6) p =0.003. Para el grupo de pacientes en quienes se realizó de-escalación la

mortalidad fue de 14.3% contra 22.7% en el grupo no de-escalado, lo cual es significativamente menor. ³⁷

SEPSIS EN PEDIATRIA.

La presencia de una infección ya sea adquirida en la comunidad o dentro de un hospital, es una importante causa de morbilidad y mortalidad, sobre todo si se requiere ingreso hospitalario, ya que la mortalidad puede incrementarse por día de estancia hospitalaria y si se agregan otros factores como son edad de los pacientes, estado de inmunocompromiso, cirugías, procedimientos invasivos, y necesidad de estancia en UCI esta se eleva aún más. ^{38, 39, 40} Sin embargo el pronóstico depende del manejo de soporte de los diferentes órganos con disfunción y del adecuado manejo antimicrobiano y control del foco infeccioso identificado o sospechado, razón por la cual se recomienda inicio oportuno de terapia antimicrobiana ante la sospecha de infección. ²³ Burn y cols. ³⁸ publicaron en el 2000 una revisión sobre la epidemiología de los síndromes de respuesta inflamatoria sistémica en UCIs y estimaron la incidencia de sepsis severa en Estados Unidos entre 11 y 33 por 1000 ingresos en 8 centros académicos. Otro dato importante es que una cuarta parte de los pacientes que desarrollaron sepsis severa tiene riesgo de fallecer durante su estancia hospitalaria, en el caso de choque séptico la mortalidad se acerca al 50%.
³⁸

Las definiciones de sepsis se han ido modificando a través del tiempo; en la conferencia internacional del 2002²¹ se revisaron estas definiciones y se incluyen especificaciones para la población pediátrica considerando las variaciones fisiológicas que se pueden presentar a diferencia de los adultos.

La más reciente revisión de las definiciones fue en el Tercer Consenso Internacional para las Definiciones de Sepsis y Choque Séptico publicada en el 2016, en este se actualizan las definiciones; sepsis y sepsis severa se deciden dejar como sepsis en general debido a la mortalidad que presentan; para disfunción orgánica múltiple se decide incluir la escala de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score) en la cual se da una puntuación por la presencia de cada una de las disfunciones que puede presentar un paciente y por la intensidad; sin embargo no se encuentra validada en pacientes pediátricos. En esta revisión no se hacen especificaciones para niños.^{41, 42, 43, 44} Por lo que continúan en uso las establecidas en el 2002. (ver anexo 1)

Los antimicrobianos más empleados de manera empírica, son los beta-lactámicos, debido a su espectro antimicrobiano y baja toxicidad que los hace de primera línea para el paciente críticamente enfermo, en especial si se considera participación de bacilos gram negativos.⁴⁰ El porcentaje de pacientes con sepsis que ingresan a UCI

está alrededor de 32% en España, Francia 30.5%, Brasil 27.3% y México 32.8%, lo cual genera elevados costos económicos, uso de recursos y alta morbilidad. ^{45, 46}

Sepsis en la UTIP del Hospital de Pediatría

En la UTIP del Hospital de Pediatría de CMN SXXI se reciben pacientes procedentes del Distrito Federal, del Sur del Valle de México y de los Estados de Morelos, Guerrero, Querétaro y Chiapas. Tiene 18 camas, de las cuales 14 son censables y en promedio los ingresos mensuales son de 44.5 pacientes, según datos obtenidos del archivo clínico durante el año 2016. (Ver tabla 4)

Tabla 4. Ingresos y egresos de UTIP durante el año 2016				
Mes	Ingreso	Egreso	Días paciente de estancia hospitalaria	Promedio de estancia hospitalaria
ENERO	40	38	216	5.68
FEBRERO	55	49	310	5.74
MARZO	40	34	312	7.8
ABRIL	43	40	313	6.96
MAYO	51	50	273	5.15
JUNIO	41	38	293	6.51
JULIO	47	37	347	8.26
AGOSTO	55	46	305	5.98
SEPTIEMBRE	37	33	372	10.63
OCTUBRE	42	41	291	6.47
NOVIEMBRE	39	29	327	9.08
DICIEMBRE	45	35	339	7.7

Fuente: Archivo clínico

Media: 7.16 Desviación Estándar: 2.35

En cuanto a las características de los pacientes sépticos en un estudio realizado en este servicio de enero de 2012 a abril 2014, se registraron 1,198 ingresos de los cuales 664 provenían de urgencias y hospitalización, el resto de los pacientes de cirugías programadas y de otros centros de referencia. Las edades fueron de 1 mes a 16.5 años con una mediana de 2.4 años (lactantes 76%, preescolares 27%, escolares 37% y adolescentes 25%); en cuanto a las comorbilidades las oncológicas fueron en un 20%, las cardiovasculares 18.2%, gastrointestinales 18.2%, neurológicos 15.2%, hematológicos 7.3%, previamente sanos 7.3%; los principales motivos de ingreso que se registraron fueron: neumonía adquirida en la comunidad (NAC) (22.4%). Los porcentajes de complicaciones fueron: oncológicas 19.4%, estado epiléptico 12.7%, estado postparocardiorrespiratorio 7.9%, sepsis abdominal 6.7%, neumonía intrahospitalaria 6.1%. Durante la estancia hospitalaria el foco infeccioso más frecuente fue neumonía nosocomial no asociada a ventilador 20%, seguida de neumonía asociada a ventilador 12.7%, y NAC 12.7%.⁴⁷

En cuanto a la temporalidad de las infecciones nosocomiales más frecuentes se revisó el registro del Servicio de Epidemiología Hospitalaria obteniendo información de los últimos 5 años, sin observar tendencia de las infecciones, ya que la mayoría de la población atendida tiene algún tipo de comorbilidad.

El manejo habitual de los pacientes con sepsis o choque séptico se realiza de acuerdo a la guía de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETC),⁴⁸ En donde se hace mención que en los pacientes con sospecha de infección bacteriana se debe iniciar tratamiento antimicrobiano empírico dentro de la primera hora de atención enfocado al sitio probable de infección; se deberá reevaluar el esquema a las 48 o 72 horas para ajustar el régimen antibiótico, ya sea para continuar, reducir el espectro, o aumentarlo basado en datos clínicos y microbiológicos. Resalta la importancia de identificar la etiología de la sepsis tomando hemocultivos, urocultivos y otros cultivos de acuerdo a la sospecha de su origen. También se debe realizar de manera obligada la toma de 2 hemocultivos periféricos, de diferentes sitios, previo al inicio de la terapia antimicrobiana. En cuanto a los estudios de apoyo para su manejo está la determinación de PCT al ingreso y por lo menos cada 24 horas hasta la resolución del cuadro infeccioso sin especificar las acciones a tomar con los resultados. Otro reactante que se recomienda es la PCR al inicio y diario hasta la remisión del proceso infeccioso. La duración del tratamiento antimicrobiano dependerá del tipo de infección. (Ver anexo 2)

JUSTIFICACION.

Los pacientes que ingresan en Unidades de Cuidados Intensivos presentan datos clínicos inespecíficos e inestabilidad hemodinámica, lo cual dificulta identificar a los que presentan infección bacteriana aguda, razón que motiva el inicio de esquema antimicrobiano empírico de manera temprana, sin embargo en los pacientes que no se identifica la causa de su estado crítico suele ser complicado tomar la decisión de suspender los antibióticos. Una estrategia estudiada en ensayos clínicos y evaluada a través de metaanálisis es el empleo de PCT a las 72 horas del inicio de antibióticos, cuando los datos clínicos no apoyan el diagnóstico de infección.²⁸

La PCT es la estrategia más estudiada, y se ha incorporado a algoritmos para la toma de decisiones de suspender antibióticos a las 72 horas de su inicio, disminuyendo así la exposición a antibióticos con la consiguiente disminución de selección de cepas bacterianas, consumo de antibióticos, y reducción de días de estancia hospitalaria^{24, 26,27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36}.

El uso de antibióticos en población pediátrica se mide con la tasa de uso de antibióticos por 1000 días paciente (DOT/1000 PD). En un estudio previo realizado en nuestro Hospital durante el año 2015¹⁵ la tasa registrada fue de 1682.2 x 1000 días paciente, en comparación con otros estudios (468 días¹⁶, 845 días en pacientes hematológicos¹⁷ y 348.2 días en pacientes neonatales¹², todas reportadas por 1000 días paciente) resulta más elevada, por lo que es de gran importancia realizar acciones que disminuyan la exposición a antibióticos.

Una estrategia para reducir el consumo de antibióticos es el empleo de algoritmos guiados por PCT, con los que se suspende el tratamiento antimicrobiano iniciado por sospecha de infección; esto se ha evaluado aproximadamente desde el año 2004 en pacientes adultos con infecciones respiratorias, atendidos en unidades de urgencias inicialmente, posteriormente se han incluido otros padecimientos y evaluado en unidades de cuidados intensivos, mostrando su utilidad en la reducción de la exposición a antibióticos y sin efectos graves (mortalidad o recurrencia) apoyando su uso como una estrategia en la atención. En niños hay pocos estudios y los que existen son limitados a enfermedades respiratorias de pacientes atendidos en servicios de urgencias, por lo que es importante evaluar si esta estrategia que muestra ser efectiva en adultos, tiene la misma utilidad en pacientes pediátricos pero hospitalizados en UCI con diversas patologías.

Derivado de los meta-análisis se concluye que es una estrategia eficaz y segura, sin incrementar recurrencias o mortalidad por lo que la recomendación es implementar la estrategia y evaluar su impacto.

Consideramos pertinente realizar el estudio en pacientes pediátricos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos e incluir todos los diagnósticos de infección, para evaluar si es de utilidad dicha estrategia y así poder aplicar las recomendaciones que actualmente se utilizan en adultos y cuyo beneficio podría ser la reducción del uso de antimicrobianos y de las consecuencias que implica su uso.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El empleo prolongado de antibióticos es un problema de Salud Pública a nivel mundial, por las consecuencias que tiene en cuanto a surgimiento de bacterias multidrogorresistentes, costos hospitalarios, estancias prologadas, comorbilidades y mortalidad. El uso de antimicrobianos en nuestro hospital se encuentra por arriba de lo reportado en otros hospitales, por lo que este estudio busca saber si al emplear esta estrategia que ha demostrado beneficio en adultos y en niños con enfermedades respiratorias, puede ser de utilidad para evaluar a los pacientes pediátricos que ingresan a UTIP con diversos tipos de infección y que por el estado de gravedad inicialmente presentan datos clínicos inespecíficos y es necesario iniciar antibióticos de manera empírica, pero que a las 72 horas se podrán reevaluar para suspender su uso en aquellos que cuenten con PCT $<0.5\text{ng/ml}$ y no tengan datos clínicos ni microbiológicos de infección, por lo que nos planteamos lo siguiente:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

En pacientes pediátricos de 1 mes a 17 años de edad que inician antibióticos con fines terapéuticos admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva de la UMAE de Pediatría de CMN SXXI:

¿Cuál será la tasa de días de terapia antibiótica por 1000 días paciente y los días de estancia hospitalaria con el empleo de un algoritmo guiado por PCT para suspender o no antimicrobianos a las 72hrs de su inicio, comparado con el periodo previo a su implementación?

HIPOTESIS.

En pacientes de 1 mes a 17 años de edad que inician antibióticos con fines terapéuticos admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva de la UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI:

Con el empleo de un algoritmo guiado por PCT para suspender o no antimicrobianos a las 72 horas de su inicio, se observará una reducción del 23% ²⁴ en la tasa de días de terapia antibiótica por 1000 días paciente y una reducción de días de estancia hospitalaria en UTIP de -2.0 ²⁸ comparado con el periodo previo a su implementación.

El compromiso establecido se sustenta en estudios disponibles de adultos, ya que no se tienen datos previos en niños admitidos en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos con patologías diversas.

OBJETIVOS

General.

En pacientes de 1 mes a 17 años de edad que inician antibióticos con fines terapéuticos admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva de la UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI:

Medir la tasa de días de terapia antibiótica por 1000 días paciente, y los días de estancia hospitalaria en UTIP durante el periodo de empleo de un algoritmo* guiado por PCT ** para suspender o no antimicrobianos a las 72 horas de su inicio y compararlo con el periodo previo a su implementación.

*Algoritmo basado en datos: clínicos registrados en hoja de enfermería y notas médicas; de imagen reportados en notas médicas y sistema electrónico; y de laboratorio reportados en sistema electrónico y en libretas de cultivos en microbiología

** medidos por medio de un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia “Elecsys BRAHMS PCT”, empleado en un inmunoanalizador cobas e 801

Específicos

Medir la tasa de días de terapia antibiótica por 1000 ingresos durante el periodo de empleo de un algoritmo guiado por PCT* y comparar con el periodo previo a su implementación.

Determinar la mortalidad durante el periodo de empleo de un algoritmo guiado por PCT y compararlo con el periodo previo a su implementación.

*Algoritmo basado en datos: clínicos registrados en hoja de enfermería y notas médicas; de imagen reportados en notas médicas y sistema electrónico; y de laboratorio reportados en sistema electrónico y en libretas de cultivos en microbiología

** medidos por medio de un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia “Elecsys BRAHMS PCT”, empleado en un inmunoanalizador cobas e 801

MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

1. Diseño de estudio: quasi-experimental (estudio de series temporales)

Periodo preintervención: Manejo habitual (6 meses) y Periodo post-intervención incorporación de valor de PCT para guiar el algoritmo habitual de toma de decisiones.

Características del estudio: comparativo longitudinal, prospectivo y prolectivo.

Lugar donde se realizará el estudio: Unidad de Terapia Intensiva de la UMAE de Pediatría de CMN Siglo XXI.

2. Universo de trabajo:

a) Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica de la UMAE de Pediatría de CMN Siglo XXI.

Unidad de estudio: Población de UTIP antes y después de implementar la maniobra

b) Periodo de estudio: Julio 2017 a Junio 2018.

3. Selección de la muestra:

a) Tamaño de muestra.

Al ser un estudio de series temporales y basado en el registro del archivo en cuanto a causas de ingreso se considera que un mes es representativo de la mayoría de las patologías por lo que se tomarán para el estudio 6 meses antes de implementar la maniobra y 6 después de esta.

Durante la primera fase se incluyó 6 observaciones (mensuales) con 262 pacientes en total, por lo que se realizó cálculo del poder estadístico para observar un tamaño del efecto, considerando un alfa de 0.05 un poder del 95% considerando la media de estancia hospitalaria (7.06 días) y la tasa de consumo de antibióticos obtenida en el primer periodo de este estudio (1164.42 por 1000 días paciente), se proyectó una reducción de 2 días²⁸ para estancia hospitalaria y disminución del 23%²⁴ de la tasa de consumo de antibióticos.

Se empleo el programa G*power y se realizó el cálculo que incluyó mayor número de pacientes obtenidos que fue para la tasa de consumo de antimicrobianos con 88 pacientes a incluir en el segundo periodo.

Durante el segundo periodo se registraron 304 pacientes, teniendo un total de 566.

b) Criterios de Selección

-Criterios de Inclusión:

Pacientes con edad de 1 mes a 17 años que ingresaron a la UTIP de julio de 2017 a junio 2018.

4) Descripción de las Variables.

Variable independiente.

Algoritmo guiado por PCT

Definición conceptual:

Conjunto ordenado de operaciones que permite tomar la decisión de continuar o suspender antimicrobianos a las 72hrs de su inicio en pacientes que inicien tratamiento con fines terapéuticos. El algoritmo incorpora el valor de PCT más datos clínicos, de imagen y laboratorio.

Definición operacional.

Todos los pacientes pediátricos que inician antibióticos con fines terapéuticos y que cumplan 72hrs de su inicio, serán evaluados por el médico infectólogo e intensivista tratante para determinar si el paciente presenta datos que orienten a algún proceso infeccioso; la evaluación se hará basada en:

- a) Datos clínicos: los cuales se obtienen mediante la exploración física e interrogatorio realizado por médicos tratantes, así como por el registro de signos vitales anotados en hojas de enfermería. Esta información será recabada por la alumna de maestría de las notas médicas y hojas de enfermería.
- b) Estudios de laboratorio (ver anexo 3): estos son solicitados por los médicos tratantes y registrados por el servicio de laboratorio mediante una plataforma electrónica. En el caso de los cultivos microbiológicos son revisados diariamente por el médico infectólogo y es reportado en la nota médica, la identificación final y perfil de sensibilidad se reportan oficialmente en la plataforma electrónica.

La información será registrada por la alumna de maestría y obtenida de las notas médicas y de la plataforma electrónica.

- c) Estudios de imagen: estos son solicitados por el médico tratante de acuerdo al diagnóstico del paciente, cuyos hallazgos se describen en notas médicas.

La alumna de maestría obtendrá esta información de las notas médicas.

Sí con la evaluación previa no se tienen datos microbiológicos y clínicos de infección bacteriana y el valor de PCT es menor de 0.5ng/ml se suspenderá en esquema antimicrobiano, por el contrario si los valores de PCT son mayores a 0.5ng/ml deberá continuarse ya sea que tenga o no datos microbiológicos y/o clínicos de infección bacteriana.

Procalcitonina: es un estudio solicitado a las 72 horas posteriores al inicio de los antimicrobianos, pedido por el médico tratante de manera rutinaria (de lunes a viernes), y tomada por el servicio de laboratorio y medida por un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia “Elecys BRAHMS PCT”, empleado en un inmunoanalyzer cobas e 801. Los niveles se reportan el mismo día en la plataforma electrónica.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Categoría: 1=Presente, 0= Ausente.

Variables dependientes.

Tasa de días de terapia antibiótica por 1000 ingresos (DOT/1000 ingresos).^{11,}

¹²

Definición conceptual: Es la unidad de medida empleada para el consumo de antimicrobianos.

Definición operacional: El investigador contará en cada uno de los periodos de tiempo todos los días de uso de antibióticos en la UTIP y los dividirá entre el número total de ingresos en cada punto de tiempo, para obtener un valor mensual y un global de cada periodo.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Escala de medición: días por 1000 ingresos.

Tasa de días de terapia antibiótica por 1000 días paciente (DOT/1000 PD) .^{11,}

¹²

Definición conceptual: Es la unidad de medida empleada para el consumo de antimicrobianos.

Definición operacional: El investigador contará en cada uno de los periodos de tiempo todos los días de uso de antibióticos en la UTIP y los dividirá entre el número total de días de estancia en UTIP que aportó cada ingreso en cada punto de tiempo, para obtener un valor mensual y un global de cada periodo.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Escala de medición: días por 1000 días paciente.

Días de estancia hospitalaria.

Definición conceptual: son los días paciente totales que estuvieron hospitalizados en UTIP en cada uno de los periodos de tiempo.

Definición operacional: El investigador registrará los días de estancia hospitalaria en UTIP de cada uno de los pacientes y los sumara en cada uno de los periodos de tiempo evaluados.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

Escala de medición: Días.

Variables descriptoras.

Días de terapia antibiótica (DOT).¹²

Definición conceptual: los días que aporta cada antibiótico administrado y se refiere al número de dosis de cada uno de los antibióticos por el intervalo de dosificación entre 24 horas.

Definición operacional: el investigador realizará el registro de cada uno de los antibióticos administrados así como el número de dosis administradas multiplicado por el intervalo de dosificación dividido en 24 horas. Si un paciente tiene dos antibióticos en un día se contará como dos días de uso de antibiótico.

Ejemplo: (ampicilina cada 8 horas x 6 dosis /24horas = 2) +* amikacina 2 dosis cada 24 horas/24horas=2) = 4 días de uso de antibióticos.

En caso de ajuste renal con intervalos mayores de 24 horas se consideran los días de intervención por ejemplo: amikacina cada 48hrs: una dosis por $48/24= 2$ días.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Escala de medición: Días.

Motivo de indicación de antibiótico.

Definición conceptual: Condición bajo la cual se indica un antibiótico, ya sea para tratar una infección establecida o como profilaxis por evento quirúrgico.

Definición operacional: razón por la cual se indica un antimicrobiano la cual se basará en las notas médicas, ya sea como profilaxis o tratamiento ante la sospecha de infección bacteriana.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Escala de medición: 1. Tratamiento 2. Profilaxis.

Sexo.

Definición conceptual: Condición biológica que define al ser humano en femenino masculino

Definición operacional: Género referido por el familiar del paciente al momento del ingreso y registrado en el expediente.

Tipo de variable: Nominal dicotómica

Escala de medición: 1=femenino, 2= masculino

Edad.

Definición conceptual: Tiempo transcurrido en días desde el nacimiento de una persona a la fecha actual.

Definición operacional: Número de días y meses referidos por el familiar y registrados en el expediente.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Escala de medición: años y meses.

Enfermedad subyacente

Definición conceptual: Condición clínica de larga duración que puede o no progresar, en la cual no se tendrá curación, puede ser adquirida o congénita.

Definición operacional: Condición médica que involucra uno o más sistemas y que requiere atención pediátrica especializada en un centro de atención hospitalaria, el cual estará consignado en el expediente clínico al momento del ingreso.

Tipo de variable: Nominal politómica.

Escala de medición: 1=Cardiovascular, 2= Neoplásica, 3= Neurológica, 4=Gastrointestinal, 5= Defectos congénitos o genéticos, 6= Inmunológica, alteraciones renales o urológicas, metabólicas, hematológicas, respiratorias y postransplantados.

Diagnóstico de infección.

Definición conceptual: es la invasión y multiplicación de microorganismos en un órgano o tejido de un individuo previamente sano.

Definición operacional: se obtendrá del expediente la evaluación realizada por el médico infectólogo e intensivista con la determinación del sitio de infección al ingreso y a las 72horas, para establecer el tipo de infección basado en datos clínicos, de laboratorio e imagen. (Para los criterios específicos de cada infección ver anexo 4)

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Escala de medición:

1. Neumonía asociada a la atención de la Salud.
2. Neumonía adquirida en la comunidad
3. Neumonía en paciente inmunocomprometido

4. ITS relacionada a catéter central.
5. ITS secundaria a daño de la barrera mucosa.
6. Sepsis nosocomial
7. Sepsis abdominal
8. Infección de vías urinarias asociadas a catéter urinario (IVU-CU).
9. Traqueítis sin evidencia de neumonía.
10. Ventriculitis
11. Infección del sitio quirúrgico
12. Profilaxis prolongada
13. Otras: Meningitis aguda, hepatitis fulminante, absceso escrotal, mediastinitis, otitis externa maligna, peritonitis primaria, endocarditis, absceso hepático, empiema subdural, fascitis necrosante, absceso perianal.

Aislamiento microbiológico.

Definición conceptual: Microorganismo identificado en una o más muestras biológicas y que es agente causal de la enfermedad.

Definición operacional: Microorganismo identificado de muestras biológicas normalmente consideradas estériles y que después de un periodo de incubación en medios de cultivo específicos tiene crecimiento e identificación a las 48 a 72hrs.

Tipo de variable: Nominal dicotómica:

Escala de medición: 1= sin identificación microbiológica; 2: Con aislamiento microbiológico.

Antibiótico.

Definición conceptual: Sustancia química capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos, por su acción bacteriostática, o de causarles la muerte, por su acción bactericida, y que es producida por un ser vivo o fabricada por síntesis.

Definición operacional: antibióticos administrados que estén registrados en las indicaciones y que se encuentran dentro del esquema básico del IMSS y que emplean en la UTIP.

Tipo de variable: Nominal politómica.

Escala de medición: 1.Cefalotina; 2.Amikacina; 3.Cefalosporinas (ceftriaxona, ceftazidima, cefotaxima, cefuroxima, cefepime); 4.Piperacilina-tazobactam; 4. Carbapenems (meropenem, imipenem); 6.Vancomicina; 7. Linezolid; 8. Penicilinas (ampicilina, penicilina sódica cristalina, dicloxacilina); 9. Clindamicina; 10. Claritromicina; 11. Tigeciclina; 12. Colistina; 13. Quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino); 14. Metronidazol; 15.Trimetroprim/sulfametoxazol.

Motivo de ingreso a UTIP.

Definición conceptual: Motivo de ingreso a UTIP ya sea por condición médica o quirúrgica.

Definición operacional: Motivo de ingreso registrado por el médico intensivista y que está consignado en la nota inicial del servicio de UTIP.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Escala de medición: 1= Causas médicas; 2= Cuidados postquirúrgicos.

Número de antibióticos empleados por paciente.

Definición conceptual: Antibióticos administrados por paciente independientemente si se administró únicamente una dosis

Definición operacional: se registrará por el investigador el o los antibióticos administrados en cada uno de los pacientes y que se encuentren anotados en la hoja de enfermería, independientemente del número de dosis.

Tipo de variable: Nominal politómica.

Escala de medición: 1= ninguno; 2=uno; 3= dos; 4= tres; 5= cuatro o más.

Tipo de infección.

Definición conceptual: descenlace primario derivado del empleo del algoritmo guiado por PCT durante el segundo periodo de estudio.

Definición operacional: se obtendrá del expediente la evaluación realizada por el médico infectólogo e intensivista a las 72 horas del inicio de antimicrobianos, para establecer el tipo de infección basado en datos clínicos, microbiológicos y valor de PCT.

Evaluando en conjunto los datos anteriores el médico infectólogo e intensivista tratantes del turno matutino tomarán la decisión de suspender o no el tratamiento antimicrobiano a las 72 horas posteriores a su inicio de acuerdo a lo siguiente:

Infección descartada

- Sí los niveles de PCT son $< 0.5\text{ng/ml}$ y no hay datos clínicos ni microbiológicos de infección se suspenderán los antibióticos.

Infección documentada microbiologicamente y/o clínicamente

-Sí los niveles de PCT son $< 0.5\text{ng/ml}$ pero tiene datos clínicos y/o microbiológicos de infección

- Sí los valores de PCT $> 0.5\text{ng/ml}$ con datos clínicos y/o microbiológicos de infección se deberán continuar antibióticos.

Infección probable

- - Sí los valores de PCT $> 0.5\text{ng/ml}$ sin datos clínicos y/o microbiológicos de infección se deberán continuar antibióticos.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Escala de medición: 1= Infección descartada; 2= Infección microbiológicamente y/o clínicamente documentada; 3= Infección probable.

Respuesta clínica

Definición conceptual: respuesta clínica a los 7 días posteriores de suspender el tratamiento antimicrobiano y evaluado como: curación desaparición completa de signos y síntomas relacionados con la infección; defunción muerte de una persona; Reinicio de tratamiento en los pacientes considerados con infección descartada y que requieren reinicio de tratamiento antimicrobiano nuevamente por sospecha de infección.

Definición operacional. La evaluación se realizará por el médico intensivista y médico infectólogo tratantes. Y la información será recolectada por la estudiante de maestría.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Escala de medición: 1= curación, 2= defunción, 3= reinicio de tratamiento.

Defunción

Definición conceptual: Término de la vida

Definición operacional: Dictámen de término de la vida el cual estará aceptado en el expediente clínico por el médico tratante en turno.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: 1=No, 2= SI

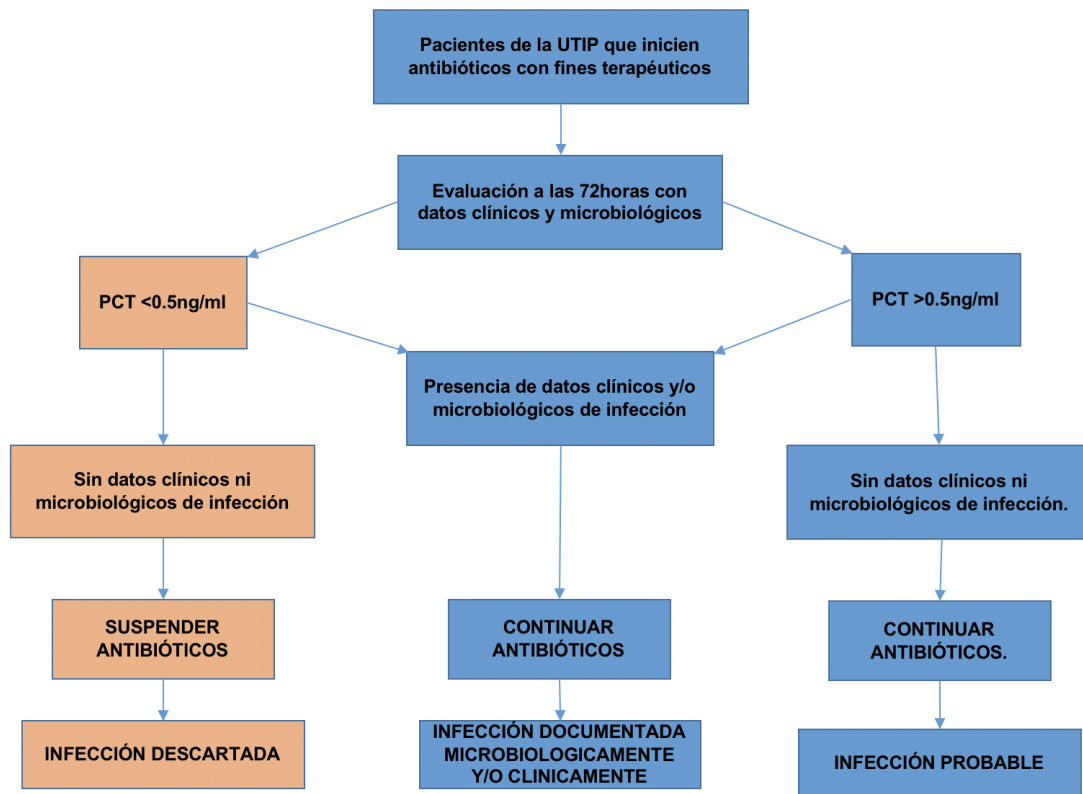
DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio de series temporales con dos periodos de tiempo, se incluyeron pacientes de 1 mes a 17 años que ingresaron en la UTIP del Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI y a los cuales se les administró antibióticos.

En el periodo basal de 6 meses se registró los DOT y los días de estancia hospitalaria en UTIP con el manejo habitual de los antimicrobianos, con la evaluación clínica de cada uno de los médicos tratantes.

En el segundo periodo de 6 meses se midió DOT y los días de estancia hospitalaria en UTIP, y en aquellos pacientes en quienes se inició antibióticos con fines terapéuticos a las 72horas de su inicio se aplicó el algoritmo guiado por PCT (estudio que solicita el médico tratante de manera rutinaria en este tipo de pacientes, y que es tomada y procesada por el servicio de laboratorio del Hospital por medio de la prueba Elecsy BRAHMS PCT) para suspender antimicrobianos en los pacientes con PCT <0.5ng/ml sin datos clínicos y microbiológicos de infección. (figura 2):

Figura 2. Algoritmo de decisión basado en PCT



El tipo de antibiótico o antibióticos administrados así como su duración fué indicado por el médico Infectólogo e Intensivista tratante. El registro diario de la evolución de los pacientes lo hizo el investigador hasta su egreso de la UTIP y se determinó evolución y desenlace. (ver anexo 6).

Los pacientes en los que se inició antibióticos con fines terapéuticos, se clasificaron en las siguientes categorías:

- a) Infección descartada.
- b) Infección confirmada microbiológicamente y/o clínicamente
- c) Infección probable

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis estadístico:⁴⁹ se usó estadística descriptiva para variables cualitativas frecuencias simples y porcentajes. Para las variables cuantitativas medidas de tendencia central y dispersión según su distribución. Se realizó análisis bivariado para la comparación de proporciones con prueba de Chi-cuadrada. Para variables cuantitativas se empleó t Student o U- Mann-Whitney si la distribución es normal o no respectivamente. Posteriormente se empleó el método de regresión segmentada^{50,51} para determinar cambio de nivel y tendencia de ambas series de tiempo. Para el análisis de datos se usó el programa de SPSS, versión 22.

IMPLICACIONES ETICAS

En este estudio se aplicó una estrategia en la atención para mejoras en la salud, y no requiere de toma de muestras adicionales ya que la determinación de PCT se encuentra dentro de las guías nacionales de manejo de estos pacientes, de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la salud en seres humanos, título segundo, capítulo I, artículo 17, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987,⁵² se considera una investigación sin riesgo.

El protocolo fue autorizado por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud con el número de registro R-2017-3603-36 sin solicitud de consentimiento informado.

La prueba de PCT es un estudio que se realiza de manera rutinaria a los pacientes de nuestro hospital con sospecha de infección. La incorporación a algoritmos de decisión se ha efectuado ya en más de 3000 pacientes adultos y 1000 pacientes pediátricos, sin aumentar mortalidad o complicaciones.

La intervención de este estudio se enfoca a suspender el tratamiento de aquellos pacientes en quienes inicialmente se sospechó infección bacteriana y que a las 72 horas se evalúan y no tienen datos clínicos ni microbiológicos de infección y con valor de PCT menor de 0.5ng/ml. Como seguridad y tomando en cuenta la información disponible en la literatura internacional para los pacientes en los cuales no se tengan datos clínicos ni microbiológicos de infección y con valor de PCT mayor de 0.5ng/ml se deberá continuar tratamiento y vigilancia de acuerdo a lo establecido por médicos tratantes.

En cuanto a la seguridad de los pacientes, fueron evaluados y supervisados por los médicos intensivistas e infectólogos, y en caso necesario, e independientemente del valor de la PTC, se podría reiniciar el tratamiento antibiótico en caso de ser necesario, en este estudio solo se reinició en un paciente y no presentó complicaciones. Derivado de estudios previos se han realizado meta-análisis en los cuales no hay diferencia significativa en mortalidad o complicaciones por lo que se ha demostrado ser una intervención sin riesgos, y es una estrategia que se encuentra recomendada a seguir en este tipo de pacientes.

Los posibles beneficios al no requerir antibióticos son ausencia de efectos adversos como reacciones alérgicas derivadas de su uso, diarrea medicamentosa, y menor manipulación de accesos vasculares.

Confidencialidad: los datos obtenidos como nombre y número de seguridad social están guardados de manera confidencial con un código numérico, al igual que todos los datos obtenidos del expediente clínico, los cuales están resguardados por el investigador principal.

Apego a normativas y tratados. El presente proyecto se ajusta a los preceptos enunciados en la declaración de Helsinki y sus revisiones así como a lo estipulado en la Ley General de Salud en cuanto a la investigación médica en sujetos humanos.⁵²

Los resultados que deriven de esta investigación sirven como punto de partida para manejo de pacientes pediátricos en estado crítico con diversas patologías infecciosas y en Hospitales en donde no existe la restricción de antimicrobianos.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio ingresaron a la UTIP 566 pacientes de entre 1 mes y 18 años de edad. En el primero periodo 262 y en el segundo 304; en cuanto a las características basales el sexo femenino fue el predominante con un 54.2% en el primer periodo y 54.3% en el segundo. El grupo etario de mayor frecuencia fueron los lactantes 44.7%(periodo 1) y 39.8%(periodo 2) sin presentar significancia estadística entre los grupos. Más del 50% de los pacientes que ingresaron a la UTIP en ambos periodos de estudio provenían de alguna área de hospitalización 73.7% en el primer periodo y 87.2% en el periodo de implementación del algoritmo con una p de <0.0001. De las enfermedades subyacentes o principales de los pacientes para ambos periodos la más frecuente fueron causas cardiovasculares, las neoplasias (sólidas y hematológicas) seguidas de padecimientos neurológicos. (Ver tabla 5)

Tabla 5. Características basales de la población.

		Periodo sin uso de PCT n=262(%)	Periodo con uso de PCT n=304(%)	Valor de p
Sexo				0.98
	Femenino	142 (54.2)	165(54.3)	
	Masculino	120(45.8)	139(45.7)	
Grupo etario				0.16
	Lactantes	117 (44.7)	121(39.8)	
	Preescolares	54 (20.6)	62(20.4)	
	Escolares	30 (11.5)	55 (18.1)	
	Adolescentes	61 (23.3)	66 (21.7)	
Área de procedencia				<0.0001
	Hospitalización	193 (73.7)	265 (87.2)	
	Admisión continua	69 (26.3)	39 (12.8)	
Lugar de procedencia				0.22
	CDMX	127 (48.5)	132 (43.4)	
	Foráneos	135 (51.5)	172 (56.6)	
Tipo de comorbilidad	Cardiopatías	104 (47.92)	110 (40.29)	0.39
	Neoplasias	63(29.03)	95 (34.79)	0.57
	Neurológicos	22(10.13)	19(6.95)	0.32
	Gastrointestinal	8(3.68)	11(4.02)	0.71
	Defectos congénitos o genéticos	6(2.76)	13(4.76)	0.19

	Inmunológica, alteraciones renales o urológicas, metabólicas, hematológicas, respiratorias, trasplante.	14(6.45)	28(10.25)	0.80
Pacientes con alguna cirugía		192(73.28)	212(96.22)	0.35
	Una	176(91.6)	204(96.22)	
	Dos	13(6.77)	7(3.30)	
	Tres	3(1.5)	1(0.47)	
Motivo de ingreso				0.78
	Causas médicas	85 (32.4)	102 (33.6)	
	Cuidados postquirúrgicos	177 (67.6)	202 (66.4)	

En cuanto al uso de antibióticos en ambas series de tiempo el porcentaje de prescripción de estos fue de 93.9% para la primera serie y 91.4% para la segunda con un valor de p no significativo. De estos pacientes la indicación que predominó fue terapéutica aunque en diferente proporción con un valor significativo ($p < 0.001$). En ambos periodos predomina el empleo de un antibiótico por paciente 48.5% y 54.9% respectivamente. La prescripción de cefalotina fue estadísticamente significativa 58.39 % y 73.86% para uso profiláctico, con un valor de $p < 0.001$. (ver tabla 6)

Tabla 5. Uso de antibióticos				
	Antibiótico	Periodo sin uso de PCT n=262(%)	Periodo con uso de PCT n=304(%)	Valor de p****
Porcentaje de pacientes con prescripción de antibióticos		246(93.9)	278 (91.4)	0.26
Indicación de antibiótico				<0.001
	Terapéutico^	166(67.47)	148(53.23)	
	Profilaxis	80(32.52)	130(46.76)	
Número de antibióticos prescritos				0.069
	Uno	127(48.5)	167(54.9)	
	Dos	54(20.6)	56(18.4)	
	Tres	40(15.3)	25(8.2)	
	Cuatro	25(9.5)	30(9.9)	
Grupo de antibióticos	Cefalotina			0.004
	Uso terapeutico	57(41.60)	46(26.13)	
	Uso profiláctico	80(58.39)	130(73.86)	
	Cefalosporinas*	64(24.9)	36(11.8)	<0.001

Amikacina	64(24.4)	55(18.1)	0.65
Piperacilina tazobactam	53(20.2)	55(18.1)	0.51
Vancomicina	48(18.3)	57(18.8)	0.89
Carbapenems**	42(16)	55(18.1)	0.51
TMP SMZ	12(4.6)	9(3)	0.30
Quinolonas***	13(5.4)	8(2.6)	0.14
Metroidazol	11(4.2)	6(2)	0.12
Penicilinas****	6(2.3)	13(4.3)	0.19
Linezolid	6(2.3)	3(1)	0.21
Clindamicina	4(1.5)	3(1)	0.56
Claritromicina	3(1.1)	5(1.6)	0.61
Tigeciclina	3(1.1)	6(2)	0.47
Colistina	1(0.4)	4(1.3)	0.23

* Ceftriaxona, ceftazidima, cefotaxima, cefuroxima, cefepime
** Meropenem, imipenem
*** Ciprofloxacino, levofloxacino
****Penicilina Sódica Cristalina, Dicloxacina, Ampicilina
*****Se aplicó Chi-cuadrada.
^Se incluyen pacientes en tratamientos con más de 72 horas de su inicio y que se encontraban ingresados al momento del estudio

Durante los dos periodos de estudio se registraron 277 eventos con sospecha de infección que ameritaron tratamiento antimicrobiano; 135 en el primer periodo y 142 en el segundo.

Debido a que en el segundo periodo se utilizó el algoritmo los eventos de infección se clasificaron de la siguiente manera: 120 infecciones documentadas microbiológicamente y/o clínicamente; 9 infecciones descartadas; 5 infecciones probables; y en 8 pacientes no se pudo determinar PCT (5 debido a que la toma correspondía al día sábado o días festivos y en 3 casos los médicos tratantes se negaron a la evaluación).

En cuanto a las descripción de las características generales para tipo de infección, diagnóstico, porcentaje de cultivos positivos y aislamientos microbiológicos el comportamiento fue similar en ambos periodos sin ser estadísticamente significativo $p>0.05$. (Ver tabla 6)

Tabla 6. Eventos con sospecha de infección

		Periodo sin uso de PCT n=135(%)	Periodo con uso de PCT n=142(%)	Valor de p*
Número de eventos con sospecha de infección		135(47.2)	142(42.1)	0.20
Tipo de infección				0.16
	Adquirida en la comunidad	19(14.1)	29(20.4)	
	Nosocomial	116(85.9)	113(79.6)	
Diagnóstico de infección				0.12
Neumonías				
	Asociada a la atención de la salud	39(28.9)	34(23.9)	
	Adquirida en la comunidad	5(3.7)	15(10.6)	
	En paciente inmunocomprometido	7(5.2)	4(2.8)	
ITS				
	Relacionada a cateter central	21(15.6)	27(19)	
	Secundaria a daño de la barrera mucosa	5(3.7)	12(8.5)	
Sepsis				
	Nosocomial	22(16.3)	16(11.3)	
	Abdominal	7(5.2)	6(4.2)	
IVU-CU		2(1.5)	5(3.5)	
Traqueitis sin evidencia de neumonía		5(3.7)	5(3.5)	
Ventriculitis		2(1.5)	4(2.8)	
Infección de sitio quirúrgico		5(3.7)	4(2.8)	
Profilaxis prolongada		5(3.7)	0	
Otras: Meningitis aguda, hepatitis fulminante, absceso escrotal, mediastinitis, otitis externa maligna, peritonitis primaria, endocarditis, absceso hepático, empiema subdural, fascitis necrosante, absceso perianal.		10(7.4)	10(7)	

Cultivos positivos (urocultivos, diversos, hemocultivos y bronquiales)		62(45.9)	71(50.09)	0.49
Aislamientos microbiológicos				0.15
	Gram negativos	51(82.25)	51(71.83)	
	Gram positivos	11(17.74)	20(28.16)	
*Se aplicó Chi-cuadrada PCT procalcitonina; ITS, infección del torrente sanguíneo; IVU-CU, infección de vías urinarias asociada a cateter urinario.				

El uso de antibióticos durante el primer periodo fue de 1164.42 días de terapia antibiótica por 1000 días paciente y en el segundo de 1128.63 con un IC 95% y valor de p 0.27. El uso de antibióticos medido por los DOT por 1000 ingresos durante el primer periodo fue de 6368.47 días de terapia antibiótica por 1000 ingresos durante el periodo basal y disminuyó a 5243.75 días de terapia antibiótica por 1000 ingresos durante la implementación del algoritmo, representando una disminución de 17.66%, con un IC del 95% que va de -57.56 a 2307.00, con un valor de p de 0.06

Para los días de estancia en UTIP el primer periodo presentó una media de 5.26 días y el segundo 4.63 días, siendo una reducción de 0.63 días de estancia en UTIP, con un IC del 95% -0.9-1.5 y un valor de p= 0.07, siendo no significativo. En ambos periodos de tiempo la mortalidad fue de 16.4%. (Ver tabla 7)

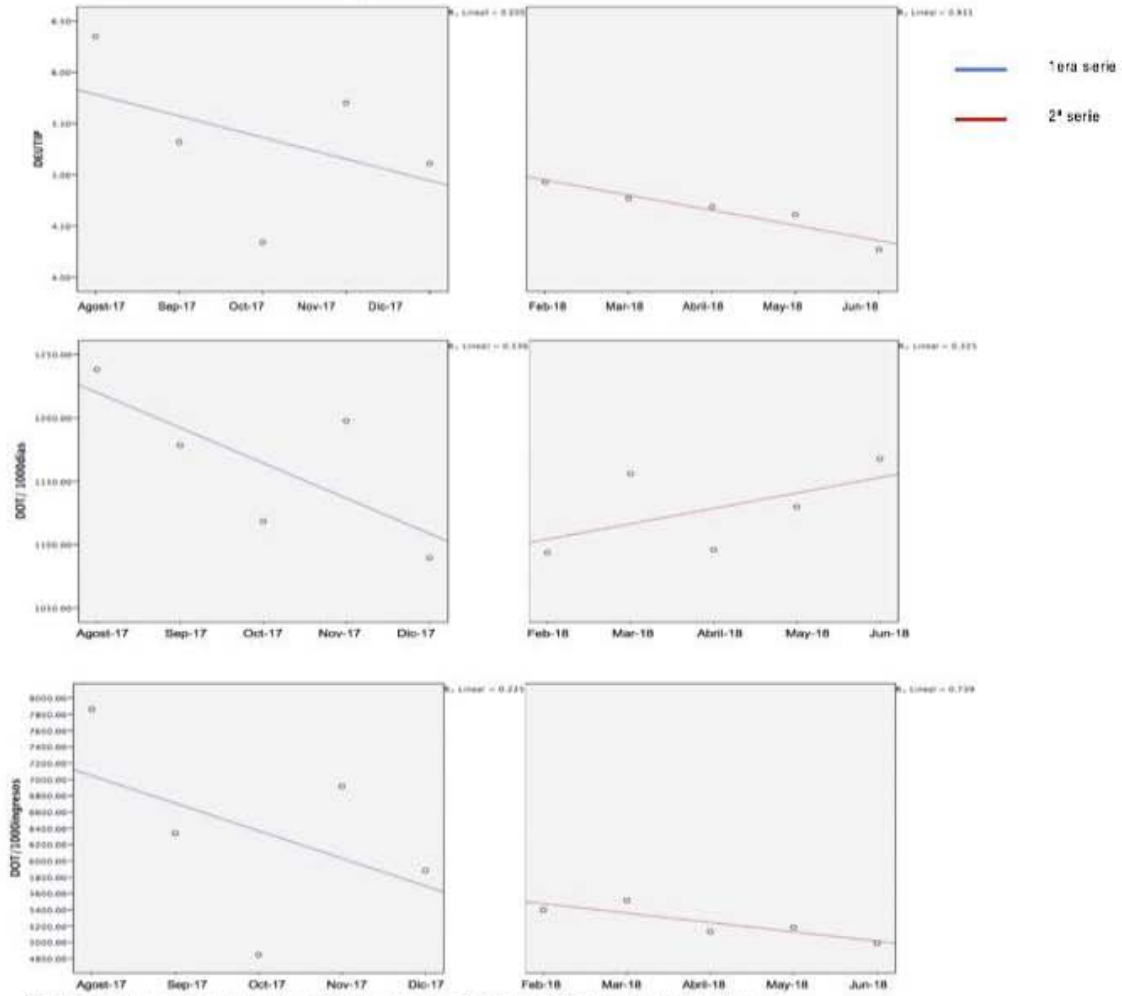
Tabla 7. Consumo de antibióticos

		Periodo sin uso de PCT	Periodo con uso de PCT	Valor de p
DOT* Mediana (DS)		270.52(48.25)	265.47(8.48)	0.82 IC (-54.41 a 64.50)
DOT / 1000 PD* Media (DS)		1164.42(60.09)	1128.63(33.75)	0.27 IC (-35.29 a 106.86)
DOT /1000 ingresos* Media (DS)		6368.47 (1126.88)	5243.75 (210.79)	0.06 IC (-57.56 a 2307.00)
DEUTIP* Media(DS)		5.36(0.74)	4.65 (0.24)	0.07 IC (-0.9 a 1.5)
Mortalidad** Media (DS)		43(16.4)	50(16.4)	0.99
Diagnóstico de defunción				0.10
	Choque séptico	16(37.2)	21(42)	0.70

	Choque cardiogénico	12(27.9)	10(20)	0.42
	Edema cerebral severo	5(11.6)	2(4)	--
	Síndrome de dificultad respiratoria aguda	1(2.3)	5(10)	--
	Muerte encefálica	2(4.7)	2(4)	--
	Paro cardiorrespiratorio	4(9.3)	0	--
	Hemorragia cerebral	0	4(8)	--
	Otras causas: choque hipovolémico, herniación cerebral, tromboembolia pulmonar, trombosis mesentérica.	2(4.7)	4(8)	--
DS desviación estandar ; DOT días de terapia antibiótica; DEUTIP días de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica; ; PD días paciente. * se empleó prueba t de Student ** se utilizó Chi-cuadrada para diferencia de proporciones				

Se compararon los dos periodos de tiempo por medio de regresión segmentada sin embargo no se observó cambio de nivel y de tendencia. (ver Figura 4)

Figura 4. Series de tiempo interrumpidas del uso de antibióticos durante el estudio.



DEUTUP: días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, DOT: días de terapia antibiótica.

DISCUSIÓN

En este estudio utilizamos los valores de PCT como apoyo para reevaluar a los pacientes que iniciaron antibióticos con fines terapéuticos, tomando como punto de corte 0.5ng/ml aunado a datos clínicos y microbiológicos, para decidir suspender antibióticos a las 72 horas de su inicio en los pacientes que no reunieron datos clínicos ni microbiológicos para algún tipo de infección. Derivado de las observaciones sobre el uso de antibióticos, las áreas críticas son las de mayor consumo, y para comparar las tasas de consumo entre los diversos hospitales se recomienda hacerlo en estas áreas localizadas para facilitar la comparación e identificar si el consumo se encuentra por arriba de la media, motivo por el cual se decidió realizar la investigación en la UTIP.

Recientemente se publicó un estudio realizado en la UTIP del Children´s Hospital of Philadelphia en donde se empleó PCT y PCR para suspender antibióticos en los niños sin evidencia de infección bacteriana a las 48 horas de su inicio,⁵³ a diferencia de su población nosotros tuvimos un ligero predominio del sexo femenino 54.2% en el primer periodo y 54.3 % para el segundo periodo, comparado con un 47.5 y 41.1 % descrito en su estudio; el grupo etario predominante fueron los preescolares y en nuestro estudio los lactantes; en cuanto a enfermedades subyacentes encontramos en mayor proporción cardiopatías, padecimientos neoplásicos y neurológicos, comparados con los resultados de Downes y cols., en donde las enfermedades subyacentes más frecuentes fueron neuromusculares, seguidas de gastrointestinales y cardiovasculares en tercer lugar.

Al ser un estudio de series de tiempo observamos que las características sociodemográficas de ambas series de tiempo tienen un comportamiento similar, aunque para el área de procedencia se obtuvo significancia estadística ($p < 0.0001$). En ambos periodos de estudio la mayor proporción de pacientes que ingresaron de la UTIP provenían de las diversas áreas de hospitalización, lo cual se explica por el tipo de pacientes que se atienden ya que al ser un hospital de tercer nivel y centro de referencia, la mayoría de ellos presenta alguna enfermedad subyacente, sin embargo, aunque se observa significancia estadística no consideramos que traduce alguna relevancia clínica para el estudio.

En nuestro caso la prescripción de antibióticos en el segundo periodo fue de 91.4%, comparado con lo encontrado en otros hospitales como el Instituto Nacional de Pediatría 97%¹⁸ o incluso lo reportado en el año 2015 en nuestro Hospital de 96.35%¹⁵ es ligeramente inferior la prescripción de antibióticos, lo cual está dentro de lo esperado ya que son centros de referencia y atención de pacientes complejos, reflejando que en la gran mayoría de los pacientes que ingresan a UTIP requieren algún antimicrobiano.

Se ha registrado que entre el 33 y 78% de los pacientes hospitalizados reciben más de un antimicrobiano ², datos que corresponden con lo encontrado en este estudio ya que en el primer periodo el porcentaje de pacientes que recibió 2 o más antibióticos fue de 45.41% y 36.51% en el segundo periodo. En un estudio observacional que incluyó 130 hospitales de pacientes adultos en Estados Unidos, se encontró que de un 44.4% a 73.6% de los pacientes ingresados en diversas áreas de hospitalización recibe al menos una dosis de antimicrobiano durante su estancia. ⁵⁴

Para el análisis de grupos de antibióticos decidimos separar la cefalotina, ya que es el esquema indicado para profilaxis en cirugía, por lo que el consumo de este antibiótico es mayor, lo mismo sucede con el uso de amikacina debido a que la combinación de cefalotina y amikacina es el esquema empírico de primera línea en infecciones nosocomiales, dicho esquema está basado en estudios previos de la epidemiología local de nuestros aislamientos microbiológicos. Para el análisis de cefalosporinas de tercera y 4ª generación, en la primera serie el número de prescripciones por paciente fue mayor (24.9%) que para el periodo de implementación de la estrategia (11.8%), lo observado es que en la primera serie se emplearon como “profilaxis” prolongada en pacientes operados de cirugía abdominal como trasplante renal o hepático y funduplicatura, situación que no se presentó en el segundo periodo. Para el resto de los antibióticos no se observó alguna diferencia estadísticamente significativa.

En el número de eventos con sospecha de infección, tipo de infección y diagnóstico no se observaron diferencias significativas. En cuanto al porcentaje de cultivos positivos se incluyó a todos los aislamientos que correspondían con el diagnóstico de la infección, no se incluyeron contaminantes ni colonizaciones, comparado a lo reportado en la literatura es similar, ya que aproximadamente la mitad de los pacientes hospitalizados por sepsis severa tienen cultivos negativos, en ocasiones por evaluación inicial incompleta o por inicio de antibióticos antes de la toma de cultivos, hecho que dificulta la evaluación posterior del paciente tanto para suspender como para des-escalar tratamiento. ^{55, 56}

El consumo de antibióticos en la primera serie fue de 1164.42 DOT/1000 días paciente, comparado con los datos referidos en el 2015, ¹³ se observa una reducción del 30.7% esto posiblemente se deba a la capacitación constante de estrategias con las que ya se contaba y que en los últimos años se han reforzado continuamente en el personal del Hospital; en el segundo periodo ya con la implementación del algoritmo se tiene un consumo de 1128.63 DOT/1000 PD que en comparación con lo reportado en otros estudios pediátricos ^{12,16,17} está elevada, sin embargo la manera de realizar la medición es variable y en ocasiones no ajustada a 1000 días paciente, Mac Dougall y cols. ⁵⁶ analizaron el consumo de antibióticos en 160

hospitales de población adulta, un criterio de inclusión fue que los días de terapia antibiótica fueran ajustados a 1000 días paciente, medición que requiere tener como denominador los días de estancia de los pacientes en un lugar y periodo dado; ellos encontraron una tasa entre 454 y 1153 DOT/ 1000 PD. Estudios en niños han reportado tasas de 460 DOT/1000 PD ¹⁶, sin embargo estos datos incluyen a todos los pacientes hospitalizados sin considerar exclusivamente áreas de UTIP, por lo que no es comparable con nuestros resultados.

Con respecto al empleo de PCT como apoyo para iniciar, continuar o detener el uso de antimicrobianos la mayoría se ha realizado en población adulta en donde se observa reducción de la tasa de consumo de antibióticos; ^{27, 28, 31, 32} algunos estudios han sido en población pediátrica valorada en el servicio de urgencias y con enfermedades respiratorias ^{29, 30} sin embargo en estos pacientes también se determinó panel respiratorio viral, lo cual descarta etiología bacteriana y apoya la suspensión del antibiótico y en donde la reducción del consumo de antibióticos podría ser secundaria a esta maniobra y no en sí por la estrategia del uso de PCT.

Una acción constante durante el seguimiento del estudio fue la capacitación constante del personal tratante sobre el algoritmo y se recordó la reevaluación a las 72 horas de su inicio para la toma de decisiones correspondiente de acuerdo al algoritmo, sin embargo no tuvimos reducción significativa en los DOT/1000 PD, estos resultados son similar a lo reportado recientemente en un estudio realizado en niños.⁵² En nuestro caso observamos que la mayoría de nuestros pacientes que iniciaron antibióticos presentaron un diagnóstico clínico y/o microbiológico de infección bacteriana (84.5%), teniendo en un muy reducido porcentaje la probabilidad de suspenderlo 11.97% (17 casos), por lo que no fue estadísticamente significativo con un valor de p de 0.27 y un IC 95% (-35.29 a 106.86). Otra medición recomendada actualmente ¹⁴ como complemento a los DOTs/1000 PD es ajustar el consumo de antibióticos por 1000 ingresos ya que no depende directamente de los días de estancia ya que si en algún punto del tiempo están disminuidos, el consumo de antibióticos podría sobreestimarse sin embargo tampoco observamos diferencia significativa aunque pudiera ser que se requiera un mayor número de mediciones para observar un efecto significativo, ya que la reducción fue del 17.6% con un IC 95% de -57.56 a 2307 y un valor de p de 0.06. Para los días de estancia en UTIP se obtuvo una reducción de 0.7 días únicamente, la media fue de 5.36 y 4.65 días para el primer y segundo periodo.

En cuanto a la mortalidad no se encontró diferencia significativa entre los grupos similar a lo reportado en todos los estudios incluso en los meta-análisis que han empleado como estrategia el uso de PCT para reducir los antibióticos ^{27, 28, 31}.

Para el análisis de regresión segmentada visualmente no hay cambio de nivel ni de tendencia entre uno y otro periodo, sin embargo lo que si puede verse es que

pareciera que la implementación de la estrategia pudo haber unificado los criterios de evaluación de los pacientes a las 72 horas de su inicio ya que la variabilidad de los datos esta reducida en el segundo periodo para los días de estancia en UTIP y DOT/1000 ingresos.

Las ventajas que encontramos en este estudio es que nos permitió evaluar en un periodo corto el impacto de una estrategia que al parecer ha mostrado beneficio significativo en otras poblaciones y padecimientos; otro aspecto importante es que la unidad de análisis es poblacional por lo que no se requiere ajuste de características individuales de cada uno de los pacientes; y finalmente no hay sesgos de selección de pacientes, ya que los periodos de estudio se encuentran definidos y la población a ingresar no depende del investigador.

Una posible limitación del estudio son el número de mediciones, que aunque los periodos de tiempo estudiados en diferentes publicaciones son variables, desde 4 meses hasta años, algunos artículos de revisión sobre análisis de series de tiempo interrumpidas, recomiendan como mínimo 8 mediciones antes y 8 después, sin embargo esto es controversial e impide tener resultados en corto tiempo sobre evaluaciones de políticas o programas en una población dada, situación que nosotros tuvimos, por lo que elegimos 6 meses antes y 6 después, posiblemente para los días de estancia en UTIP como para los DOT/1000 ingresos un número mayor de mediciones podría aportar resultados significativos; otra limitación es que la determinación de PCT unicamente se tuvo disponible en días hábiles, por lo que en algunos pacientes no se pudo medir y clasificar el evento de sospecha de infección; y por último no contamos con estudios en busca de etiologías virales, pruebas que se han incluido en algunas publicaciones que también emplean algoritmos basados en PCT para suspender antibióticos.

CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes que ingresan a la UTIP están expuestos al uso de antibióticos, y en los pacientes que se inician antibióticos como tratamiento en su mayoría tienen un proceso infeccioso bacteriano identificado, ya sea clínica o microbiológicamente, por lo que en este estudio al implementar el algoritmo guiado por PCT en nuestros pacientes no observamos diferencias entre los dos periodos de tiempo, por lo que podemos decir que el uso de biomarcadores solo complementa la evaluación clínica y microbiológica.

Aunque los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas con la implementación del algoritmo, es importante determinar el uso de antibióticos en todos los centros hospitalarios, para realizar comparaciones entre estos o incluso comparar diferentes áreas dentro de un mismo hospital con la finalidad de identificar lugares específicos de uso de antibióticos elevado, esto es de gran relevancia ya que permite elaborar estrategias encaminadas a mejorar el uso racional de antibióticos. Tales estrategias podrían permitir que la duración de tratamiento, los días de estancia hospitalaria, el número de pacientes que emplean antibióticos, o el empleo de combinaciones o grupos de estos se vea modificado, uniformando criterios de evaluación en los médicos tratantes.

RECURSOS FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

Grupo de trabajo:

Dra. María Guadalupe Labra Zamora, Médico especialista en Infectología Pediátrica. Alumna de maestría en Ciencias Médicas. Investigadora principal del proyecto, encargada de la elaboración del proyecto, y seguimiento diario de los pacientes.

Dra. María Guadalupe Miranda Novales,
Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, DF. Coordinadora del proyecto de Investigación.

Colaboradores: Dr. José Guillermo Vázquez Rosales, Jefe de Servicio de Infectología; Dr. Daniel Octavio Pacheco Rosas, Médico Infectólogo encargado de la visita Hospitalaria en la UTIP; Dra. Maribel Ibarra Sarlat, Jefa del Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica; Mariana Sámano Aviña, Médico Infectólogo encargada de la visita Hospitalaria de la UTIP; Dra. Rocío Cruz Floriano, Médico Intensivista adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Fueron los médicos que decidieron el inicio de esquemas antimicrobianos en la UTIP y reevaluaron a los pacientes a las 72 horas junto con los valores de PCT para decidir si se suspendía o no el antibiótico.

Los médicos residentes de UTIP y de Infectología que se encuentren asignados a los pacientes de la UTIP.

Financiamiento: La prueba de PCT se realiza de manera rutinaria en el Hospital de Pediatría.

Recursos materiales:

Material de papelería, equipo de cómputo, software para el análisis de los resultados los proporcionó el Investigador principal.

Test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de la PCT en suero y plasma humanos. Equipo inmunoanalizador **cobas e 801**. Son el reactivo y equipo disponibles en el Hospital de Pediatría donde se realiza de manera rutinaria la prueba.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

	Septiembre- Noviembre 2016	Diciembre 2016	Marzo- mayo 2017	Mayo- Junio 2017	Julio- Diciembre 2017	Enero- Junio 2018.	Julio 2018	Agosto 2018	Septiembre 2018	Octubre 2018	Noviembre 2018	Diciembre 2018
Elaboración del protocolo	Xxx											
Presentación del proyecto.		Xxx										
Mejoras al proyecto de investigación.			Xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx				
Evaluación por el comité de ética de la UMAE				xxx								
Recolección de datos 1er período					xxx							
Recolección de datos 2o periodo						xxx						
Elaboración de la base de datos					xxx	xxx	xxx	xxx				
Análisis de datos.						xxx		xxx	xxx	xxx		
Conclusión del trabajo de investigación.										xxx	xxx	
Reporte final y publicación											xxx	xxx

BIBLIOGRAFIA

1. WHO. The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. Geneva (Switzerland): WHO; 2012.
2. Levy ER, Swami S, Dubois SG, Wendt R, Banerjee R. Rates and appropriateness of antimicrobial prescribing at an academic children's hospital, 2007–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:346–53.
3. Nash DR, Harman J, Wald ER, Kelleher KJ. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:1114–9.
4. Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT, Shah SS. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics* 2011; 128:1053–61.
5. Maragakis LL, Perencevich EN, Cosgrove SE. Clinical and economic burden of antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:751–63.
6. Dellit TH, Owens RC, McGowan Jr JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007;44:159–77.
7. American Academy of Pediatrics. Antimicrobial Stewardship: Appropriate and Judicious Use of Antimicrobial Agents. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012: 802-806.
8. Smith MJ, Gerber JS, Hersh AL. Inpatient Antimicrobial Stewardship in Pediatrics: A Systematic Review *JPIDJ* 2015:1–9.
9. Principi N, Esposito S. Antimicrobial stewardship in pediatrics. *BMC Infectious Diseases* 2016; 16:424.
10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo, 2012.
11. Ibrahim OM, Polk RE. Antimicrobial use metrics and benchmarking to improve stewardship outcomes: methodology, opportunities, and challenges. *Infect Dis Clin North Am* 2014; 28: 195–214.
12. Cantey JB, wazniak P, Pruszynski JE, Sánchez P. Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study. *Lancet Infect Dis* 2016; 1-7.

13. Centers for Disease Control and Prevention. Antimicrobial use and resistance(AUR) module. Available at: <http://www.cdc.gov/nhsn//pscManual/pscAURcurrent.pdf>. Accessed November 11, 2018
14. Ibrahim OM. Development and comparison of risk-adjusted models to benchmark antibiotic use in the University HealthSystem Consortium hospitals. 2012. Available at: https://library.vcu.edu//handle/10156/4010/_Omar_PHD.pdf. Accessed November 11, 2013.
15. Velázquez CA, Miranda N. Uso de antibióticos en un Hospital Pediátrico de alta especialidad. Tesis para obtener el diploma de especialista en Pediatría. Ciudad de México. Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. Universidad Nacional Autónoma de México 2015. <http://132.248.9.195/ptd2015/agosto/097565284/Index.html> (Fecha de acceso 20 de Septiembre de 2016).
16. Gerber JS, Newland JG, Coffin SE, Hall M, Thurm C, Prasad PA, Feudtner Ch, Zaoutis TE y cols. Variability in Antibiotic Use at Children's Hospitals Throughout the United States. *Pediatrics*. 2010; 126(6): 1067–73.
17. Fisher BT, Gerber JS, Leckerman KH, Seif AE, Huang YV, Harris T, Torp K, y cols. Variation in hospital antibiotic prescribing practices for children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54(8): 1633–39.
18. Ventura G, Zárate CP. Prevalencia de uso de antimicrobianos en pacientes neonatales y pediátricos en el Instituto Nacional de Pediatría. Tesis para obtener el título de sub-especialista en medicina del enfermo pediátrico en estado crítico. México, Distrito Federal, Instituto Nacional de Pediatría, Universidad Nacional Autónoma de México 2013. <http://132.248.9.195/ptd2013/noviembre/0705017/Index.html> (Fecha de acceso 31 de Octubre de 2016)
19. Dandona P, Nix D, Wilson M; ALjada A, Love J, Assicot M, Rohuon C. Procalcitonin Increase after Endotoxin Injection in Normal Subjects. *JCE & M*. 1994; 79(5): 1605-08.
20. Clayton J. Procalcitonin (Serum, Plasma). London: The Association for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine; 2013. URL: www.acb.org.uk/Nat%20Lab%20Med%20Hbk/Procalcitonin.pdf (accessed 13 May 2014).
21. http://www.cobas.com/content/dam/cobas_com/pdf/product/Elecsys%20BRAHMS%20PCT/Elecsys%20BRAHMS%20PCT.pdf. (Fecha de acceso 10 de enero de 2017)
22. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy M, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45(3):1-67.

23. Levy MM, Fink M, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ ATLS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250–6.
24. Downes KJ, Weiss SL, Gerber JS, Klieger SB, Fitzgerald JC, Balamuth F, Kubis SE, Tolomeo P. A Pragmatic Biomarker-Driven Algorithm to Guide Antibiotic Use in the Pediatric Intensive Care Unit: The Optimizing Antibiotic Strategies in Sepsis (OASIS) Study. *JPIDS* 2016. 1–8.
25. Verboon MM, Thijsen MS, Hemels M, Menses M, Van Loon A, Krediet T, Andre F y cols. Inflammatory Mediators for the Diagnosis and Treatment of Sepsis in Early Infancy. 2006; 59(3): 457-61.
26. Hohn A, Heising B, Schütte J, Schroeder O, Schröder S. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in critically ill patients. *Langenbecks Arch Surg* 2017; 402:1–13.
27. Bouadma L, Luyt CHE, Tubach F, Cracco CH, Alvarez A, Schwebel C, Schortgen F et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 463-74.
28. Westwood ME, Ramaekers BLT, Whiting P, Tomini F, Joore MA, Armstrong N, et al. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2015;19(96).
29. Esposito S, Tagliabue C, Picciolli I, Semino M, Sabatini C, Consolo S, Bosis S, et al. Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia. *Respiratory Medicine* 2011; 105: 1939-45.
30. Baer G, Baumann Ph, Buettcher M, Heininger U, Berthet G, Schäfer J, Bucher HC, et al. Procalcitonin Guidance to Reduce Antibiotic Treatment of Lower Respiratory Tract Infection in Children and Adolescents (ProPAED): A Randomized Controlled Trial. *PLOS ONE* 2013; 8: 1-10.
31. Lam SW, Bauer SR, Fowler R, Duggal A. Systematic Review and Meta-Analysis of Procalcitonin-Guidance Versus Usual Care for Antimicrobial Management in Critically Ill Patients: Focus on Subgroups Based on Antibiotic Initiation, Cessation, or Mixed Strategies. *Crit Care Med*. 2018; 46(5):684-690.
32. Rhee C. Using procalcitonin to Guide Antibiotic Therapy. *Open Forum Infect Dis*. 2016; 1-10.

33. Briel M, Schuetz P, Mueller B, et al. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2000–7;
34. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:1102–10
35. De Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:819–27.
36. Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz Ph. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Medicine* 2017; 15(15); 1-11.
37. Nawal S, Lama A, Mini J, Alya E, Hassan H, Khalid M. Determinants of Deescalation Failure in Critically Ill Patients with Sepsis: A Prospective Cohort Study. *Critical Care Research and Practice*. 2016. Pag 1-7.
38. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med*. 2000; 26(1):S64-S74.
39. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, y cols. EPIC II Group of Investigators: International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009; 302:2323-29.
40. Gonçalves JP, Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of b-lactams. *Critical Care*.2011;15:1-17.
41. Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ: Definitions for sepsis and organ failure. *Crit Care Med* 1992; 20:724–726.
42. Goldstein B, Giroir B, Randolph A and the Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.
43. Carcillo JA, Fields AI, Task Force Committee Members: Clinical practice variables for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30:1365–1378
44. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis -3). *JAMA* 2016; 315 (8): 801-810.
45. Florian BM, SAchin Y, Derek CA. Epidemiology of severe sepsis. *Vlrulence*. 2014; 5(1): 4-11.

46. Ponce de León R, Molinar RF, Domínguez CH, Rangel F, Vázquez R. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: a multicenter study. *Crit Care Med*. 2000; 28:1316-21.
47. Baca LN, López CS, Villasis MA. Utilidad del índice de choque para predecir mortalidad en pacientes pediátricos con sepsis grave o choque séptico. Tesis para obtener el diploma de especialidad den Pediatría. Ciudad de México. Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. Universidad Nacional Autónoma de México 2015. <http://132.248.9.195/ptd2015/marzo/511218967/Index.html> (fecha de acceso 20 febrero 2017).
48. Diagnóstico y tratamiento de Sepsis y Choque séptico en pacientes 1 mes a 18 años de edad. México: Secretaria de Salud, 2008.
49. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 7th ed. Boston, MA: Brooks/Cole; 2011.
50. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Degnan Ross. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2002; 27:299–309 .
51. Penfold R, Zhang F. Use of Interrupted Time Series Analysis in Evaluating Health Care Quality Improvements *ACADEMIC PEDIATRICS* 2013;13:S38–S44.
52. Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Diario oficial de la Federación, México 3 de febrero de 1983. Tomado de:<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>
53. Downes KJ, Fitzgerald JC, Schriver E, Boge CL, Russo ME, Weiss S, Balamuth F y cols. Implementation of a Pragmatic Biomarker-Driven Algorithm to Guide Antibiotic Use in the Pediatric Intensive Care Unit: the Optimizing Antibiotic Strategies in Sepsis (OASIS) II Study. *JPIDS* 2018; XX(XX):1-8.
54. Morales RB, Guillén JA, Zabaleta WJ, Borges FK. De-escalation, adequacy of antibiotic therapy and culture positivity in septic patients: an observational study. *Rev Bras Ter Intensiva* 2016; 28:315–22.
55. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, et al. Culture-negative severe sepsis: nation wide trends and outcomes. *Chest* 2016; 150:1251–9.
56. MacDougall C, Polk RE. Variability in rates of use of antibacterials among 130 US hospitals and risk-adjustment models for interhospital comparison. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Mar; 29(3):203–11. [PubMed: 18257689]

Anexo 1. Definiciones de Sepsis en Pediatría.

Para SRIS Bone y cols.⁴¹ incluyen en la definición la presencia de anomalías en la temperatura y cuenta leucocitaria de los cuales al menos uno debe estar presente, más alteraciones de frecuencia cardíaca o frecuencia respiratoria. (Ver tabla 8)

Tabla 8. Signos vitales y variables de laboratorio específicas de cada edad

Grupo de edad	Frecuencia cardíaca (latidos /minuto)		Frecuencia respiratoria * (respiraciones /minuto).	Cuenta de leucocitos (eucocitos x10 ³ /mm ³)	Presión sanguínea sistólica ** (mm Hg)
	Taquicardia*	Bradicardia**			
0 días a 1 semana	>180	<100	>50	>34	<65
1 semana a 1 mes	>180	<100	>40	>19.5 o <5	<75
1 mes a 1 año	>180	<90	>34	>17.5 o <5	<100
2 años a 5 años	>140	NA	>22	>15.5 o <6	<94
6 años a 12 años	>130	NA	>18	>13.5 o <4.5	<105
13 años a <18 años	>110	NA	>14	>11 >4.5	<117

*percentil 95
** percentil 5

Tomado de referencia 41

Sepsis se define como la presencia de SRIS asociados a una infección sospechada o probada; ejemplos de datos clínicos son petequias, purpura, en presencia de inestabilidad hemodinámica; fiebre, tos, e hipoxemia en el contexto de leucocitosis e infiltrados pulmonares; distensión abdominal con fiebre y leucocitosis asociadas con perforación intestinal.^{22, 41}

Sepsis severa es la presencia de sepsis más uno de los siguientes: disfunción cardiovascular, síndrome de distress respiratorio, o dos o más disfunciones orgánicas (respiratoria, renal, neurológica, hematológica, o hepática). La definición de disfunción orgánica también fue modificada para pacientes pediátricos.⁴² (Ver tabla 9)

Tabla 4. Definiciones de SRIS, infección, sepsis, sepsis severa y choque séptico.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)	<p>La presencia de dos de cuatro de los siguientes criterios, de los cuales alguno de ellos debe ser temperatura anormal o cuenta leucocitaria alterada.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura >38.5 °C o menor de 36° C • Taquicardia, definida como una frecuencia cardiaca promedio arriba de dos desviaciones estándar de lo normal para la edad, en ausencia de estímulos externos, medicamentos o estímulo doloroso, o bien una elevación persistente no explicada durante 30 min a 4 h, o en niños menores de un año bradicardia que se define como una frecuencia cardiaca promedio menor de la percentil 10 para su edad, en ausencia de estímulo vagal externo, medicamentos betabloqueadores o enfermedad cardiaca congénita, u otra causa que explique la misma por un periodo mayor de 30 min. • Frecuencia respiratoria por arriba de 2 desviaciones estándar de la normal para su edad o necesidad de ventilación mecánica no relacionada con una enfermedad neuromuscular o derivada de requerir anestesia general. • Cuenta de leucocitos elevada o disminuida para la edad (no inducida por quimioterapia) o la presencia de 10% o más de formas inmaduras de neutrófilos (bandas).
Infección	<p>Infección sospechada o probada (por cultivo positivo, tinción, prueba de reacción en cadena de la polimerasa) causada por cualquier patógeno o un síndrome clínico asociado con una alta probabilidad de infección . Evidencia de infección incluye hallazgos positivos en el examen clínico, de imagen o pruebas de laboratorio (por ejemplo: presencia de leucocitos en líquidos estériles, vísceras perforadas, radiografía de tórax consistente con neumonía, rash purpúrico o petequial , o purpura fulminans).</p>
Sepsis.	<p>SRIS en presencia de o como resultado de infección probada o sospechada.</p>
Sepsis severa.	<p>Sepsis más uno de los siguientes: disfunción orgánica cardiovascular o síndrome de distrés respiratorio agudo o dos o más disfunciones orgánicas (neurológica, metabólica, hematológica, etc.)</p>
Choque séptico.	<p>Sepsis grave más disfunción cardiovascular que NO responde a la adecuada administración de líquidos.</p>

Tomado de referencia 39.

En la definición de choque séptico para pacientes adultos se incluye como criterio la presencia de hipotensión, dato que en pacientes pediátricos puede conservarse

a pesar de presentar estado de choque, por lo que en pediatría se define como la presencia de taquicardia (la cual puede estar ausente en pacientes con hipotermia) con signos de hipoperfusión, incluyendo pulsos periféricos disminuidos comparados con los centrales, alteraciones del estado de alerta, llenado capilar retardado >2segundos, piel reticulada o marmórea, extremidades frías y disminución del gasto urinario. Hipotensión no es necesaria para la definición, pero si está presente es un dato confirmatorio de choque. Como la mayoría de los criterios de choque están incluidos en la definición de disfunción cardiovascular, se acordó definir choque séptico como sepsis en presencia de disfunción cardiovascular. ⁴³ (ver tabla 10)

Tabla 10 . Criterios de disfunción orgánica múltiple

Disfunción cardiovascular	A pesar de la administración de líquidos isotónicos IV en bolo a dosis de más de 40 ml/Kg en 1 h
	• Disminución de la presión arterial (hipotensión) menos del percentil 5 para la edad o una presión sistólica menos de dos desviaciones estándar de lo normal para la edad
	ó
	• Necesidad de medicamentos vasoactivos para mantener la presión arterial en rangos normales (dopamina >5µg/Kg/min o dobutamina, epinefrina, o norepinefrina a cualquier dosis)
	ó
	• Dos de los siguientes
	Acidosis metabólica no explicada: déficit de base mayor a 5mEq/L
	Incremento en lactato arterial dos veces por arriba del límite normal
	Oliguria: gasto urinario menor a 0.5 mL/kg/h
	Llenado capilar prolongado mayor a 5 seg
Diferencia temperatura central y periférica mayor de 3 C	
Respiratoria	PaO ₂ /FiO ₂ menor de 300 en ausencia de cardiopatía cianógena o enfermedad pulmonar preexistente
	ó
	•PaCO ₂ > 65 torr o 20 mmHg sobre el valor basal
	ó
	•Requerimiento de más de 50% de FiO ₂ para mantener una saturación mayor o igual a 92%
	ó
•Necesidad de ventilación mecánica no electiva invasiva o no invasiva	
Neurológica	• Puntuación en la escala de Glasgow menor o igual a 11
	ó
	• Un cambio agudo en el estado mental, con disminución de tres puntos del valor previo.

Hematológica	<ul style="list-style-type: none"> • Cuenta de plaquetas < 80,000/mm³ , o una disminución del 50% del valor más alto de plaquetas registrado hasta tres días previos (para pacientes hemato-oncológicos)
	ó
	<ul style="list-style-type: none"> • International Normalized Ratio (INR) mayor a 2
Renal	<ul style="list-style-type: none"> • Creatinina sérica dos veces por arriba del valor normal para la edad o un incremento al doble del valor basal.
Hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Bilirrubina total > 4 mg/dL (no aplica en recién nacidos)
	ó
	<ul style="list-style-type: none"> • Aspartato aminotransferasa (ALT) dos veces por arriba del límite normal para la edad.
Tomado de referencia 42	

Anexo 2. Manejo de pacientes con sepsis en la Unidad de Terapia Intensiva de la UMAE de Pediatría de CMN SXXI.

Paciente con sospecha de infección:

Inicio de antimicrobianos empíricos de acuerdo a sitio probable de infección.

1. **Evaluación clínica** obtenida por el interrogatorio y la exploración física.
2. **Laboratorio:**

Biometría Hemática, cuenta de plaquetas, tiempos de coagulación, electrolitos séricos, pruebas de función renal, pruebas de función hepática, gasometría. El número y frecuencia de estos exámenes lo establece la gravedad del paciente, desde cada 8 hasta cada 24h.

Reactantes de fase aguda: proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, PCT, las cuales se tomaran al inicio de esquema antimicrobiano con seguimiento diario hasta su mejoría (en este apartado no se establece las acciones a realizar con resultados de PCT)

Cultivos: Se deberán tomar dos hemocultivos en sitios diferentes antes del inicio de antimicrobianos. De acuerdo al sitio sospecha de infección se podrán tomar cultivos de: orina, líquido cefalorraquídeo, secreción bronquial, lavado bronquial, punción aspiración, líquido peritoneal, líquido pleural, etc.

3. **Imagenología.**

Rayos X: radiografía de tórax, abdomen, senos paranasales.

Imagenología: gamagrama renal en sospecha de pielonefritis, gamagrama óseo en sospecha de artritis séptica y/o osteomielitis. Tomografía computada de cráneo, tórax, abdomen, de acuerdo al sitio afectado.

Evaluación a las 72 horas del tratamiento antimicrobiano. Se deberán tomar en cuenta los datos clínicos, de laboratorio e imagen para decidir suspender o continuar tratamiento. Son de gran importancia los cultivos ya que si existe aislamiento microbiológico se podrá dar terapia dirigida, escalando, de-escalando o continuando esquema inicial. De acuerdo al sitio de infección localizado se establecerá el tiempo de tratamiento.

Tratamiento.

Esquema terapéutico.

- a) Criterios de prescripción: todo paciente con diagnóstico de sepsis debe recibir tratamiento antimicrobiano empírico de acuerdo a la edad y foco infeccioso presente, se modificará de acuerdo a la respuesta y microorganismo identificado.
- b) Tiempo de prescripción: de acuerdo al microorganismo identificado y sitio probable de infección y puede ser desde 7 días hasta 14 o 21 días.
- f) El manejo hemodinámico se realizará de acuerdo a la guía de la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

Anexo 3. Inserto para la determinación de PCT por el test **Elecsys BRAHMS PCT** para ser utilizado en el inmunoanallizador **cobas e 801**.

Principio del test

Técnica sándwich con una duración total de 18 minutos.

- 1^a incubación: El antígeno de 30 μ L de muestra, un anticuerpo biotinilado monoclonal anti-PCT y un anticuerpo monoclonal anti-PCT marcado con quelato de rutenio) reaccionan para formar un complejo sándwich.
- 2.^a incubación: después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- la mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster incluida en el código de barras del reactivo.

a) Complejo tris (2,2' -bipiridina) rutenio (II) (Ru(bpy))

Reactivos - Soluciones de trabajo

El pack de reactivos (M, R1, R2) está etiquetado como PCT.

M Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente), 1 frasco, 6.5 mL:

Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL; conservante.

R1 Anticuerpo anti-PCT~biotina (tapa gris), 1 frasco, 9 mL: Anticuerpo monoclonal biotinilado anti-PCT (ratón) 2.0 μ g/mL; tampón fosfato 95 mmol/L, pH 7.5; conservante.

R2 Anticuerpo anti-PCT~Ru(bpy) (tapa negra), 1 frasco, 9 mL: Anticuerpo monoclonal anti-PCT (ratón) marcado con quelato de rutenio 5.6 μ g/mL; tampón fosfato 95 mmol/L, pH 7.5; conservante.

PCT Cal1 Calibrador 1 para PCT (tapa blanca), 1 frasco (liofilizado) para 4 mL: PCT (recombinada) aproximadamente 0.10 ng/mL en una matriz de suero humano; conservante.

PCT Cal2 Calibrador 2 para PCT (tapa negra), 1 frasco (liofilizado) para 4 mL: PCT (recombinada) aproximadamente 54 ng/mL en una matriz de suero humano; conservante.

PC PCT1 PreciControl PCT 1 (tapa beige), 2 frascos (liofilizado) para 4 mL c/u: PCT (recombinada) aproximadamente 0.50 ng/mL en una matriz de suero humano; conservante.

PC PCT2 PreciControl PCT 2 (tapa marrón), 2 frascos (liofilizado) para 4 mL c/u: PCT (recombinada) aproximadamente 10 ng/mL en una matriz de suero humano; conservante.

Calibradores: Los valores exactos específicos del lote del calibrador están incluidos en los códigos de barras del reactivo específico del test.

Controles: Los valores diana e intervalos exactos y específicos del lote están codificados en los códigos de barras y se ponen a disposición impresos en la ficha de código de barras adjunta o electrónicamente.

Preparación de los reactivos

Los reactivos contenidos en el estuche (M, R1 y R2) están listos para el uso y se suministran en los frascos propios del sistema.

Calibradores y controles

Para la reconstitución, disolver cuidadosamente el contenido de un frasco añadiendo exactamente 4 mL de agua destilada o desionizada y dejar reposar 15 minutos en frasco cerrado. Mezclar con cuidado, evitando la formación de espuma. Transferir inmediatamente los calibradores/controles reconstituidos a los frascos suministrados vacíos, etiquetados y de cierre hermético.

Si no se requiere el volumen total para la calibración o el control de calidad en el analizador, transferir inmediatamente las alícuotas de los calibradores y controles reconstituidos a frascos vacíos etiquetados y de cierre hermético (CalSet Vials/ControlSet Vials). Adherirles las etiquetas suministradas. Guardar las alícuotas que se necesiten más tarde a -20°C .

Emplear una alícuota para **un solo** procedimiento de calibración o de control.

Nota: No mezcle el contenido de frascos de lotes diferentes. Combine únicamente frascos de control de un mismo lote.

La información necesaria para el correcto funcionamiento se introduce en el analizador a través de los códigos de barras de los reactivos.

Advertencia: las etiquetas de los frascos y las etiquetas adicionales (si están disponibles) contienen 2 códigos de barras diferentes. El código de barras impreso entre las marcas amarillas está destinado exclusivamente al sistema **cobas** 8000. Si utiliza el sistema **cobas** 8000, gire la tapa del frasco 180° hacia la posición correcta en la que el código de barras puede ser leído por el sistema. Colocar el frasco en el instrumento de la manera habitual.

Conservación y estabilidad

Conservar a $2-8^{\circ}\text{C}$.

No congelar.

Conservar el estuche de reactivos Elecsys **en posición vertical** para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad del pack de reactivos sin abrir, a $2-8^{\circ}\text{C}$ hasta la fecha de caducidad indicada una vez abierto, a $2-8^{\circ}\text{C}$ 12 semanas en los analizadores 4 semanas.

Estabilidad de los calibradores y controles calibradores/controles liofilizados hasta la fecha de caducidad indicada calibradores/controles reconstituidos en los analizadores 2 horas (utilizar una única vez) calibradores/controles reconstituidos a -20°C 3 meses (congelar sólo una vez)

Conservar los calibradores y controles **en posición vertical** a fin de evitar que la solución se pegue a la tapa hermética.

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado en suficiente número y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado.

Suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación. Plasma tratado con heparina de litio, EDTA di y tripotásico.

Criterio: Pendiente de 0.9-1.1 + intersección dentro de $< \pm 2$ veces la sensibilidad analítica (LID) + coeficiente de correlación > 0.95 .

Estabilidad: 24 horas a $2-8^{\circ}\text{C}$, 3 meses a -20°C . Congelar sólo una vez. Tras extraer la sangre, determine las muestras dentro del plazo de 24 horas o congélelas a -20°C .

En muestras congeladas, la recuperación puede disminuir en hasta un 8 %.
Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 ° C para la medición de muestras, calibradores y controles.

Para evitar posibles efectos de evaporación, determinar las muestras, los calibradores y los controles que se sitúan en los analizadores dentro de un lapso de 2 horas.

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso. Los parámetros de test se introducen a través de los códigos de barras impresos en el reactivo. Pero si, excepcionalmente, el analizador no pudiera leer el código de barras, el código numérico de 15 cifras deberá introducirse manualmente.

Antes del uso, atemperar los reactivos refrigerados a aproximadamente 20 ° C y colocarlos en el rotor de reactivos (20 ° C) del analizador. Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar los frascos.

Colocar los calibradores reconstituidos en frascos compatibles con el sistema y provistos de etiquetas con código de barras en la zona de las muestras.

Todos los datos necesarios para calibrar el test se introducen automáticamente en el analizador.

Tras realizar la calibración, deseche los calibradores. Analice los controles PC PCT1 y PC PCT2. La información contenida en la etiqueta de código de barras del frasco de suero de control se introduce automáticamente. Tras realizar el procedimiento de control, deseche los controles.

Calibración

Trazabilidad: El presente método ha sido estandarizado frente a la prueba BRAHMS PCT LIA.

Cada juego de reactivos de Elecsys BRAHMS PCT contiene un código de barras que incluye toda la información específica para la calibración de cada lote de reactivos. La curva máster preestablecida es adaptada al analizador con los dispositivos PCT Cal1 y PCT Cal2.

Secuencia de calibración en todos los sistemas: Determine siempre el calibrador PCT Cal2 antes del calibrador PCT Cal1.

Intervalo de calibraciones: Efectuar una calibración por lote con reactivos frescos (registrados como máximo 24 horas antes en el analizador). Se recomienda repetir la calibración:

- después de 8 semanas si se trata del mismo lote de reactivos
- después de 7 días (al emplear el mismo estuche de reactivos en el analizador) en caso necesario: por ejemplo, si el control de calidad se encuentra fuera del intervalo definido

Control de calidad

Para el control de calidad, emplear PC PCT 1 y PC PCT 2. Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados. Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada estuche de reactivos y después de cada calibración. Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido. Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Nota: Si se emplean reactivos de dos estuches de diferentes lotes en un mismo ciclo de análisis, determine los controles con ambos lotes de reactivos. Utilice únicamente los valores de control obtenidos con los lotes correspondientes.

Cálculo

El analizador calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra en ng/mL.

Anexo 4. Criterios para el diagnóstico de las Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS).

Fuente: “Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria, RHOVE”.

Definiciones de Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS):

Infecciones del tracto respiratorio inferior

1. Bronquitis, traqueobronquitis, traqueítis sin evidencia de neumonía

Presencia de alguno de los siguientes criterios:

Criterio 1:

Pacientes con por lo menos uno de los siguientes:

- A) Cultivo positivo de expectoración
- B) Aspirado traqueal o prueba de laboratorio positiva en secreciones respiratorias; sin datos de neumonía por imagen

Y presencia de dos o más de los siguientes signos o síntomas:

- a) Fiebre
- b) Tos
- c) Ronquidos respiratorios
- d) Incremento en la producción de esputo
- e) Sibilancias sin otra causa aparente

Criterio 2:

En pacientes menores de un año al menos uno de los siguientes:

- A) Cultivo positivo de material obtenido por aspiración traqueal o broncoscopia.
- B) Prueba de laboratorio positiva de secreciones respiratorias.

Y por lo menos dos de los siguientes signos o síntomas:

- a) Fiebre
- b) Tos
- c) Incremento o aparición de producción de esputo
- d) Sibilancias
- e) Ronquidos respiratorios
- f) Dificultad respiratoria
- g) Apnea
- h) Bradicardia
- i) Técnicas de biología molecular o incremento de títulos de anticuerpos pareados más de cuatro veces para patógeno respiratorios; sin datos de neumonía por imagen.

Neumonía

2. Neumonía definida clínicamente

Aquella que se presenta después de 48 horas del ingreso hospitalario cuando el microorganismo no se encontraba en periodo de incubación.

Clasificación:

Temprana: Ocurre dentro de los primeros 4 días del ingreso al hospital.

Tardía: Ocurre a partir del quinto día.

Se debe cumplir con los siguientes tres criterios:

Criterios Radiológicos. Una o más radiografías con al menos dos de los siguientes hallazgos:

- a) Infiltrado nuevo o progresivo y persistente
- b) Consolidación
- c) Cavitación
- d) Pneumatoceles en pacientes menores de 1 año

Criterios clínicos. Signos/síntomas/laboratorio Uno o más de los siguientes:

- A) Fiebre
- B) Leucopenia (<4,000 leucocitos/ml) o leucocitosis (>12,000 leucocitos /ml)
- C) En adultos mayores, alteración del estado de alerta sin otra causa aparente

Y por lo menos dos de los siguientes:

- a) Expectoración de reciente inicio o cambio en características del esputo, incremento de secreciones respiratorias o de necesidad de aspiración
- b) Inicio o empeoramiento de tos, disnea y taquipnea
- c) Estertores
- d) Consolidación
- e) Alteración o empeoramiento de intercambio de gases (ej. Desaturación de oxígeno $PaO_2/FiO_2 \leq 240$)

Criterios alternativos para pacientes menores de 1 año

Disminución de intercambio gaseoso, incremento de requerimiento de oxígeno o parámetros del ventilador.

Y por lo menos tres de los siguientes signos, síntomas o datos de laboratorio:

- a) Distermia
- b) Leucopenia (<4,000 leucocitos/ml) o leucocitosis (>15,000 leucocitos/ml) o >10% bandas
- c) Expectoración o cambio en el patrón de secreciones o incremento en necesidad de aspiración
- d) Apnea, taquipnea, aleteo nasal, tiros costales
- e) Sibilancias
- f) Rudeza respiratoria o estertores
- g) Tos
- h) Bradicardia (<100 latidos/min) o taquicardia (170 latidos/min)

Criterios alternativos para pacientes mayores de un año y menores de 12 años

Por lo menos tres de los siguientes signos, síntomas o datos de laboratorio:

- a) Fiebre, distermia o hipotermia sin otra causa reconocida
- b) Leucopenia (<4,000 leucocitos/ml) o leucocitosis (>15,000 leucocitos/ml)
- c) Expectoración purulenta o cambio en características de expectoración, incremento de requerimientos de succión
- d) Tos, disnea, apnea o taquipnea
- e) Estertores

- f) Empeoramiento de intercambio gaseoso (requerimiento incrementado de oxígeno o parámetro de ventilador)

3. Neumonía con aislamiento microbiológico

Es la neumonía en la que se identifica el microorganismo causal. Se debe cumplir con los siguientes tres criterios:

Criterios Radiológicos. Una o más radiografías con al menos dos de los siguientes hallazgos:

- A) Infiltrado nuevo o progresivo y persistente
- B) Consolidación
- C) Cavitación
- D) Pneumatoceles en pacientes menores de 1 año
- E) Criterios clínicos. Signos/síntomas/laboratorio Uno o más de los siguientes:
- F) Fiebre
- G) Leucopenia (<4,000 leucocitos/ml) o leucocitosis (>12,000 leucocitos /ml)
- H) En adultos mayores, alteración del estado de alerta sin otra causa aparente

Y por lo menos dos de los siguientes:

- a) Expectoración de reciente inicio o cambio en características del esputo, incremento de secreciones respiratorias o de necesidad de aspiración
- b) Inicio o empeoramiento de tos, disnea y taquipnea
- c) Estertores
- d) Consolidación
- e) Alteración o empeoramiento de intercambio de gases (ej. Desaturación de oxígeno $PaO_2/FiO_2 \leq 240$)

Laboratorio. Al menos uno de los siguientes:

- A) Hemocultivo positivo no relacionado con otra causa de infección.
- B) Cultivo positivo de líquido pleural.

C) Presencia de microorganismo respiratorio en una muestra adecuada de esputo (<10 células epiteliales).

D) Cultivo cuantitativo positivo de muestras del tracto respiratorio inferior mínima-mente contaminadas (lavado bronquioalveolar (LBA), cepillado protegido) con los siguientes cortes: cultivo de biopsia con $\geq 10^4$ UFC/gramo de tejido, LBA obtenido o no con broncoscopio con $\geq 10^4$ UFC/ml, cepillado protegido $\geq 10^3$ UFC/ml, o cultivo positivo cuantitativo de parénquima pulmonar.

E) Más de 5% de las células observadas en LBA contienen bacterias intracelulares en examen microscópico directo (Gram).

F) Examen histopatológico con por lo menos una de las siguientes evidencias de neumonía:

-Formación de abscesos, focos de consolidación con acumulación de poli-morfonucleares en bronquiolos y alveolos.

-Evidencia de invasión por hifas o pseudohifas de hongos, tinciones positivas para microorganismos.

G) O presencia de por lo menos uno de los siguientes:

-Cultivo positivo para virus o Chlamydia de secreciones respiratorias

-Detección de antígenos virales o anticuerpos en secreciones respiratoria (por técnicas de biología molecular)

-Incremento en sueros pareados de cuatro veces el título de anticuerpos (Influenza, Chlamydia)

- PCR positivo para Chlamydia o Mycoplasma

- Detección de antígenos de Legionella pneumophila en orina

- Elevación de cuatro veces los títulos de anticuerpos para L. pneumophila o títulos > 1:128 del suero pareado

En paciente inmunosuprimido:

• Hemocultivo y cultivo de expectoración positivos con el mismo tipo de Candida spp.

• Evidencia de Pneumocystis jirovecii mediante microscopia en biopsia o lavado bronquioalveolar

4. Neumonía asociada a procedimiento

Se presenta en pacientes en quienes se ha realizado un procedimiento de broncoscopia o intubación endotraqueal en las últimas 48 horas antes del inicio de los síntomas.

Se debe cumplir con los siguientes tres criterios:

Criterios Radiológicos. Una o más radiografías con al menos dos de los siguientes hallazgos:

A) Infiltrado nuevo o progresivo y persistente

B) Consolidación

C) Cavitación

D) Pneumatoceles en niños <1 año

Criterios clínicos. Signos/Síntomas/Laboratorio Uno o más de los siguientes:

A) Fiebre

B) Leucopenia (<4,000 leucocitos/ml) o leucocitosis (>12,000 leucocitos /ml)

C) En adultos mayores, alteración del estado de alerta sin otra causa aparente

Y por lo menos dos de los siguientes:

- a) Expectoración de reciente inicio o cambio en características del esputo, incremento de secreciones respiratorias o de necesidad de aspiración
- b) Inicio o empeoramiento de tos, disnea y taquipnea
- c) Estertores
- d) Consolidación

e) Alteración o empeoramiento de intercambio de gases (ej. Desaturación de oxígeno $PaO_2/FiO_2 \leq 240$)

5. Neumonía asociada a ventilador

Se presenta en pacientes con asistencia mecánica a la ventilación o su antecedente en por lo menos 48 hrs.

Se debe cumplir con los siguientes tres criterios:

Criterios Radiológicos. Una o más radiografías con al menos dos de los siguientes hallazgos:

- A) Infiltrado nuevo o progresivo y persistente
- B) Consolidación
- C) Cavitación
- D) Pneumatoceles en pacientes menores de 1 año

Criterios clínicos. Signos/Síntomas/Laboratorio Uno o más de los siguientes:

- A) Fiebre
- B) Distermia o hipotermia
- C) Leucopenia ($<4,000$ leucocitos/ml) o leucocitosis ($>12,000$ leucocitos /ml)
- D) Inicio de un nuevo antibiótico y su continuación por 4 días o más.
- E) En adultos mayores, alteración del estado de alerta sin otra causa aparente
- F) Incremento de FiO_2 de $>20\%$ sostenido por > 2 días
- G) Incremento de PEEP > 3 cmH₂O del basal sostenido > 2 días

Y por lo menos dos de los siguientes:

- a) Expectoración de reciente inicio o cambio en características del esputo, incremento de secreciones respiratorias o de necesidad de aspiración
- b) Inicio o empeoramiento de tos, disnea y taquipnea
- c) Estertores
- d) Consolidación
- e) Alteración o empeoramiento de intercambio de gases (ej. Desaturación de oxígeno $PaO_2/FiO_2 \leq 240$)

Cultivo específico

Por lo menos uno de los siguientes:

- A) Secreciones respiratorias purulentas (definidas como > 25 neutrófilos y <10 células epiteliales)
- B) Cultivo positivo de secreción bronquial (excluye flora normal/oral, Candida o levaduras no especificadas, estafilococos coagulasa negativos, enterococos)
- C) Secreciones respiratorias purulentas con cultivo endotraqueal positivo (>105 UFC/ml), lavado bronqueoalveolar (> 104 UFC/ml) Cultivo de biopsia (>104 UFC), Cultivo de cepillado protegido (>103 UFC)

D) Cultivo de líquido pleural positivo obtenido por toracocentesis o histopatología de biopsia pulmonar positiva o pruebas positivas para virus o microorganismos atípicos

6. Empiema secundario a procedimientos

Se presenta después de un procedimiento invasivo en espacio pleural, hasta 30 días posteriores a la realización del mismo.

Se debe cumplir con dos de los siguientes criterios:

- a) Fiebre, distermia o hipotermia
- b) Datos clínicos de derrame pleural
- c) Radiografía con derrame pleural

Y exudado pleural con uno de los siguientes criterios:

- A) Material pleural purulento
- B) Cultivo positivo de líquido pleural

Infección del Torrente Sanguíneo (ITS)

7. ITS confirmada por laboratorio

Reportar ITS confirmada por laboratorio ante la presencia de alguno de los siguientes criterios:

Criterio 1:

Paciente con uno o más hemocultivos que han permitido el aislamiento de un microorganismo patógeno que no se encuentra relacionado a otro sitio de infección.

Y con dos o más de los siguientes signos, síntomas y/o datos de laboratorio:

- d) Fiebre, distermia o hipotermia
- e) Calosfríos
- f) Hipotensión
- g) Taquicardia
- h) Taquipnea (>20 respiraciones por minuto)
- i) PCO₂ <32 mmHg
- j) Leucocitosis (>12.000 leucocitos/ml)
- k) Leucopenia (<4.000 leucocitos/ml)
- l) Recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica (bandas) >10%

Criterio 1 en pacientes menores de 1 año

Paciente con uno o más hemocultivos que han permitido el aislamiento de un microorganismo patógeno que no se encuentra relacionado a otro sitio de infección.

Y con dos o más de los siguientes signos, síntomas y/o datos de laboratorio:

- a) Fiebre, distermia o hipotermia
- b) Apnea
- c) Bradicardia
- d) Pilo erección
- e) Cambios de coloración en la piel,
- f) Leucopenia
- g) Leucocitosis
- h) Trombocitopenia
- i) Bandemia (de acuerdo con la edad)

Criterio 2:

Paciente con un hemocultivo positivo para Gram negativos, Staphylococcus aureus u hongos.

Datos de laboratorio:

- a) Fiebre, distermia o hipotermia
- b) Calosfríos
- c) Hipotensión
- d) Taquicardia
- e) Taquipnea (>20 respiraciones por minuto)
- f) PCO₂ <32 mmHg
- g) Leucocitosis (>12.000 leucocitos/ml)
- h) Leucopenia (<4.000 leucocitos/ml)
- i) Recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica (bandas) >10%

Criterio 2 en pacientes menores de 1 año

Paciente con un hemocultivo positivo para Gram negativos, Staphylococcus aureus u hongos.

Y con dos o más de los siguientes signos, síntomas y/o datos de laboratorio:

- a) Fiebre, distermia o hipotermia
- b) Apnea
- c) Bradicardia
- d) Pilo erección
- e) Cambios de coloración en la piel
- f) Leucopenia
- g) Leucocitosis
- h) Trombocitopenia
- i) Bandemia (de acuerdo con la edad)

Criterio 3:

Paciente con dos o más hemocultivos tomados de diferentes sitios de punción el mismo día o días consecutivos (no más de 24 horas entre ellos), con el mismo microorganismo comensal (ej. difteroides [Corynebacterium spp. no C. diphtheriae], Bacillus spp. [no B. anthracis], Propionibacterium spp., Estafilococo coagulasa negativo [incluye S. epidermidis], Estreptococo del grupo viridans, Aerococcus spp., y Micrococcus spp.).

Y con dos o más de los siguientes signos, síntomas y/o datos de laboratorio:

- a) Fiebre, distermia o hipotermia
- b) Calosfríos
- c) Hipotensión
- d) Taquicardia
- e) Taquipnea (>20 respiraciones por minuto)
- f) PCO₂ <32 mmHg
- g) Leucocitosis (>12.000 leucocitos/ml)
- h) Leucopenia (<4.000 leucocitos/ml)
- i) Recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica (bandas) >10%

Criterio 3 En pacientes menores de 1 año

Paciente con dos o más hemocultivos tomados de diferentes sitios de punción el mismo día o días consecutivos (no más de 24 horas entre ellos), con el mismo microorganismo comensal (ej. difteroides [*Corynebacterium* spp. no *C. diphtheriae*], *Bacillus* spp. [no *B. anthracis*], *Propionibacterium* spp., *Estafilococo* coagulasa negativo [incluye *S. epidermidis*], *Estreptococo* del grupo viridans, *Aerococcus* spp., y *Micrococcus* spp.). Y con dos o más de los siguientes signos, síntomas y/o datos de laboratorio:

- a) Fiebre, distermia o hipotermia
- b) Apnea
- c) Bradicardia
- d) Pilo erección
- e) Cambios de coloración en la piel,
- f) Leucopenia
- g) Leucocitosis
- h) Trombocitopenia
- i) Bandemia (de acuerdo con la edad)

8. ITS relacionada a catéter central

Reportar ITS relacionada a catéter cuando un paciente tiene antecedente de instalación de catéter central dentro de las 48 horas previas al inicio de los síntomas. Más la presencia de alguno de los siguientes criterios:

Criterio 1:

Hemocultivos cualitativos obtenidos a través del catéter y de punción periférica (incubados con sistema automatizado), un tiempo de positividad de más de dos horas (primero el central seguido del hemocultivo periférico) o de 103 UFC en hemocultivos cuantitativos (del catéter contra periférico).

Y con dos o más de los siguientes signos, síntomas y/o datos de laboratorio:

- a) Fiebre, distermia o hipotermia
- b) Calosfríos
- c) Hipotensión
- d) Taquicardia
- e) Taquipnea (>20 respiraciones por minuto)
- f) PCO₂ <32 mmHg
- g) Leucocitosis (>12.000 leucocitos/ml)
- h) Leucopenia (<4.000 leucocitos/ml)
- i) Recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica (bandas) >10%

Criterio 2:

Paciente con uno o más hemocultivos que han permitido el aislamiento de un microorganismo patógeno que no se encuentra relacionado a otro sitio infección.

Así como: El mismo microorganismo aislado en el cultivo de la punta del catéter (Técnica de Maki) con 15 UFC en caso de cultivos semicuantitativos o 102 UFC para cultivos cuantitativos

Y con dos o más de los siguientes signos, síntomas y/o datos de laboratorio:

- a) Fiebre, distermia o hipotermia
- b) Calosfríos
- c) Hipotensión

- d) Taquicardia
- e) Taquipnea (>20 respiraciones por minuto)
- f) PCO2 <32 mmHg
- g) Leucocitosis (>12.000 leucocitos/ml)
- h) Leucopenia (<4.000 leucocitos/ml)
- i) Recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica (bandas) >10%

Criterio 3:

Paciente con un hemocultivo positivo para Gram negativos, Staphylococcus aureus u hongos.

Así como: El mismo microorganismo aislado en el cultivo de la punta del catéter (Técnica de Maki) con 15 UFC en caso de cultivos semicuantitativos o 102 UFC para cultivos cuantitativos.

Y con dos o más de los siguientes signos, síntomas y/o datos de laboratorio:

- a) Fiebre, distermia o hipotermia
- b) Calosfríos
- c) Hipotensión
- d) Taquicardia
- e) Taquipnea (>20 respiraciones por minuto)
- f) PCO2 <32 mmHg
- g) Leucocitosis (>12.000 leucocitos/ml)
- h) Leucopenia (<4.000 leucocitos/ml)
- i) Recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica (bandas) >10%

Criterio 4:

Paciente con dos o más hemocultivos tomados de diferentes sitios de punción el mismo día o días consecutivos (no más de 24 horas entre ellos), con el mismo microorganismo comensal (ej. difteroides [Corynebacterium spp. no C. diphtheriae], Bacillus spp. [no B. anthracis], Propionibacterium spp., Estafilococo coagulasa negativo [incluye S. epidermidis], Estreptococo del grupo viridans, Aerococcus spp., y Micrococcus spp.).

Así como el mismo microorganismo aislado en el cultivo de la punta del catéter (Técnica de Maki) con 15 UFC en caso de cultivos semicuantitativos o 102 UFC para cultivos cuantitativos.

Y con dos o más de los siguientes signos, síntomas y/o datos de laboratorio:

- a) Fiebre, distermia o hipotermia
- b) Calosfríos
- c) Hipotensión
- d) Taquicardia
- e) Taquipnea (>20 respiraciones por minuto)
- f) PCO2 <32 mmHg
- g) Leucocitosis (>12.000 leucocitos/ml)
- h) Leucopenia (<4.000 leucocitos/ml)
- i) Recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica (bandas) >10%

9. ITS secundaria a procedimiento

Reportar como ITS secundaria a procedimiento las candidemias y las bacteriemias secundarias a procedimientos invasivos en sitios no estériles, sin evidencia de infección

primaria, (ej. Colectomías, cistoscopias, colangiografías, entre otros), que se presentan dentro de las primeras 72 horas del procedimiento.

En caso de contar con la identificación del microorganismo del sitio primario, debe ser el mismo que el encontrado en sangre.

10. ITS relacionada a contaminación de soluciones, infusiones o medicamentos intravenosos

Pacientes con bacteriemia o fungemia sin otra fuente probable de infección, con el mismo microorganismo aislado de la solución endovenosa administrada.

Y con dos o más de los siguientes signos, síntomas y/o datos de laboratorio:

- a) Fiebre, distermia o hipotermia
- b) Calosfríos
- c) Hipotensión
- d) Taquicardia
- e) Taquipnea (>20 respiraciones por minuto)
- f) PCO₂ <32 mmHg
- g) Leucocitosis (>12.000 leucocitos/ml)
- h) Leucopenia (<4.000 leucocitos/ml)
- i) Recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica (bandas) >10%

En pacientes menores de 1 año los signos, síntomas y/o datos de laboratorio a considerar son:

- a) Fiebre, distermia o hipotermia
- b) Apnea
- c) Bradicardia
- d) Pilo erección
- e) Cambios de coloración en la piel,
- f) Leucopenia
- g) Leucocitosis
- h) Trombocitopenia
- i) Bandemia (de acuerdo con la edad)

11. Bacteriemia NO demostrada

Reportar como Bacteriemia no demostrada a los pacientes con los criterios clínicos y de laboratorio de infección del torrente sanguíneo, en quienes no se aísla el microorganismo, y presentan respuesta positiva al tratamiento antimicrobiano.

12. ITS secundaria a daño de la barrera mucosa

El paciente debe pertenecer a cualquiera de los siguientes grupos:

1. Pacientes en el primer año de trasplante de médula ósea con una de las siguientes condiciones:

- A) Enfermedad injerto contra huésped gastrointestinal Grado III o IV.
- B) Diarrea grave (>1 litro/24 horas, > 5 evacuaciones en 24 horas o que requiere plan C de hidratación. En menores de 1 año >20ml/kg de evacuaciones en 24 horas) en los 7 días previos a la toma del hemocultivo.

2. Pacientes con neutropenia (<500 leucocitos/ml) en los 3 días previos al hemocultivo, o 3 días después del mismo

Y con datos clínicos y de laboratorio de infección de torrente sanguíneo.

Además de tener uno o más hemocultivos positivos para uno de los siguientes microorganismos: Bacteroides spp., Candida spp., Clostridium spp., Enterococcus spp., Fusobacterium spp., Peptostreptococcus spp., Prevotella spp., Veillonella spp., Enterobacteriaceae, o estreptococo del grupo viridans.

Comentarios:

En todos los casos de ITS, notificar al sistema el resultado del hemocultivo periférico, siempre y cuando cumpla con alguno de los criterios establecidos previamente.

Infecciones del Sistema Cardiovascular

13. Infecciones del sitio de inserción del catéter, túnel o puerto subcutáneo

El paciente debe tener un cultivo positivo del sitio de inserción, trayecto o puerto del catéter y/o aislamiento de microorganismos en la tinción de Gram del sitio de entrada del catéter o del material purulento.

Y dos o más de los siguientes signos y síntomas:

- a) Calor
- b) edema
- c) rubor
- d) Dolor
- e) Drenaje purulento del sitio de entrada del catéter o del túnel subcutáneo

No relacionados con la administración de fármacos con potencial reconocido para ocasionar flebitis química

Comentarios:

Si se documenta bacteriemia, además de los datos locales de infección, deberá considerarse que se trata de dos episodios de infección asociada al cuidado de la salud y reportarlo de esta forma.

14. Flebitis

Pacientes con antecedente de una vena con catéter periférico o el haber sido invadida en las 72 horas previas, acompañados de cualquiera de los siguientes signos, síntomas o datos de laboratorio:

- A) Dolor
- B) Calor
- C) Eritema
- D) Salida de material purulento
- E) Pus.
- F) Persistencia de síntomas, más de 48 horas o más después de retirar el acceso vascular
- G) Cultivo positivo

15. Mediastinitis

Paciente con antecedente de procedimiento invasivo previo en los últimos 90 días. Más la presencia de alguno de los siguientes criterios:

Criterio 1:

Cultivo de tejido o líquido de mediastino obtenido mediante un procedimiento invasivo (punción, cirugía).

Y por lo menos uno de los siguientes signos, síntomas y/o datos radiológicos y de laboratorio:

- A) Fiebre
- B) Dolor torácico

- C) Inestabilidad esternal
- D) Descarga purulenta de área mediastinal
- E) Hemocultivo positivo o cultivo positivo de la descarga del área mediastinal
- F) Ensanchamiento mediastino en prueba de imagen

En pacientes menores de 1 año los signos y síntomas a considerar son:

- A) Fiebre, distermia o hipotermia
- B) Apnea
- C) Bradicardia
- D) Inestabilidad mediastinal

Criterio 2:

Evidencia de mediastinitis observada por el cirujano durante el procedimiento invasivo o examen histopatológico.

Y por lo menos uno de los siguientes signos, síntomas y/o datos radiológicos y de laboratorio

- A) Fiebre
- B) Dolor torácico
- C) Inestabilidad esternal
- D) Descarga purulenta de área mediastinal
- E) Hemocultivo positivo o cultivo positivo de la descarga del área mediastinal
- F) Ensanchamiento mediastino en prueba de imagen

En pacientes menores de 1 año los signos y síntomas a considerar son:

- A) Fiebre, distermia o hipotermia
- B) Apnea
- C) Bradicardia
- D) Inestabilidad mediastinal

16. Endocarditis

El paciente debe de pertenecer a cualquiera de los siguientes grupos:

- A) Antecedente de ITS asociada a la atención de la salud
- B) Fiebre prolongada y sin justificación evidente.

C) Antecedente de procedimientos invasivos hasta 90 días o caso de colocación de prótesis o dispositivos intravasculares hasta 1 año.

Más la presencia de alguno de los siguientes criterios:

Criterio 1:

Dos o más hemocultivos positivos.

Y con dos o más de los siguientes datos clínicos:

- a) Fiebre
- b) Soplo de reciente presentación
- c) Fenómenos embólicos
- d) Fenómenos inmunológicos
- e) Falla cardíaca congestiva
- f) Alteraciones de conducción cardíaca

En pacientes menores de 1 año los signos y síntomas a considerar son:

- a) Fiebre, distermia o hipotermia
- b) Apnea
- c) Bradicardia
- d) Soplo nuevo o cambios en las características de un soplo ya existente
- e) Fenómenos embólicos
- f) Fenómenos inmunológicos
- g) Falla cardíaca congestiva
- h) Alteraciones de conducción cardíaca

En caso de que los hemocultivos sean negativos:

- A) Microorganismos en la tinción de Gram en la válvula o cambios histopatológicos compatibles.
- B) Vegetación valvular vista en procedimiento o autopsia.
- C) Pruebas de laboratorio positivas en sangre u orina (ejemplo Antígeno H. influenzae, S. pneumoniae, N. meningitidis, Streptococcus) de agentes que no se encontraban al momento de la hospitalización.
- D) Evidencia de vegetación en ecocardiograma.

Criterio 2:

Cultivo positivo de válvula o vegetación.

Y con dos o más de los siguientes datos clínicos:

- a) Fiebre
- b) Soplo de reciente presentación
- c) Fenómenos embólicos
- d) Fenómenos inmunológicos
- e) Falla cardíaca congestiva
- f) Alteraciones de conducción cardíaca

En pacientes menores de 1 año los signos y síntomas a considerar son:

- a) Fiebre, distermia o hipotermia
- b) Apnea
- c) Bradicardia
- d) Soplo nuevo o cambios en las características de un soplo ya existente
- e) Fenómenos embólicos
- f) Fenómenos inmunológicos

- g) Falla cardíaca congestiva
- h) Alteraciones de conducción cardíaca

Infección del sitio quirúrgico

17. Infección del sitio quirúrgico incisional superficial

Debe cumplir los siguientes criterios:

Ocurre en el sitio de la incisión, dentro de los 30 días posteriores a la cirugía e involucra piel y tejido celular subcutáneo

Y con Uno o más de los siguientes:

- A) Dolor

- B) Induración local
- C) Incremento de temperatura local
- D) Drenaje purulento
- E) Deliberadamente abierta por el cirujano
- F) Herida que el cirujano juzga clínicamente infectada
- G) Herida en que se administran antibióticos
- H) Cultivo positivo de la secreción o de material obtenido por punción

18. Infección del sitio quirúrgico incisional profunda

Debe cumplir los siguientes criterios:

Ocurre en el sitio de la incisión, en los primeros 30 a 90 días después de la cirugía, dependiendo del procedimiento quirúrgico o dentro del primer año si se colocó implante y abarca la fascia y el músculo

Y con uno o más de los siguientes:

- A) Secreción purulenta del drenaje colocado por debajo de la aponeurosis
- B) Deliberadamente abierta por el cirujano
- C) Fiebre
- D) Dolor local
- E) Absceso o cualquier evidencia de infección
- F) Diagnóstico de infección por el cirujano
- G) Administración de antibióticos

19. Infección del sitio quirúrgico de órganos y espacios

Toda infección de órganos y espacios deberá ser codificada según el órgano o cavidad afectada. Para la localización de la infección se asignan sitios específicos (ejemplo: hígado, páncreas, espacio subfrénico, etc.)

Debe cumplir los siguientes criterios:

Ocurre en los primeros 30 a 90 días dependiendo del procedimiento o dentro del primer año si se colocó implante. Involucra cualquier región (a excepción de la incisión) que se haya manipulado durante el procedimiento quirúrgico.

Y con uno o más de los siguientes criterios:

- A) Secreción purulenta del drenaje colocado en el órgano o espacio
- B) Presencia de absceso o cualquier evidencia de infección observada durante los procedimientos diagnósticos o quirúrgicos
- C) Diagnóstico de infección por el médico tratante
- D) Administración de antibióticos por más de 72 horas
- E) Cultivo positivo de la secreción o del tejido involucrado obtenido de manera aséptica (biopsia, punción)

Tipos de heridas quirúrgicas

Para facilitar las comparaciones y ajustar las tasas de Infección de sitio quirúrgico conviene categorizar todas las cirugías teniendo en cuenta el tipo de herida.

Esta se clasifica dependiendo el grado de contaminación en el momento de la operación en: limpia, limpia con implante, limpia-contaminada, contaminada y sucia o infectada.

Limpia

- A) Cirugía electiva con cierre primario y sin drenaje abierto
- B) Traumática no penetrante y no infectada
- C) Sin "ruptura" de la técnica aséptica

D) No se invade el tracto respiratorio, digestivo o genitourinario

Limpia con implante

A) Cuando reúne las características anteriores y se coloca un implante.

Limpia-contaminada

A) La cirugía se efectúa en el tracto respiratorio, digestivo o genitourinario bajo condiciones controladas y sin una contaminación inusual (ejemplo Apendicetomía no perforada, cirugía del tracto genitourinario con urocultivo negativo, cirugía de la vía biliar con bilis estéril, colocación de drenajes).

Contaminada

A) Herida abierta o traumática

B) Salida de contenido gastrointestinal

C) Ruptura de la técnica aséptica sólo en las cirugías contaminadas

D) Cuando entran al tracto urinario o biliar y cuando la orina o la bilis están infectados

Sucia o infectada

A) Herida traumática con tejido desvitalizado, cuerpos extraños, contaminación fecal, con inicio de tratamiento tardío o de un origen sucio

B) Perforación de víscera hueca

C) Inflamación e infección aguda (con pus) detectadas durante la intervención

20. Infección de Vías Urinarias Asociada a Catéter Urinario IVU-CU

Reportar IVU asociada a catéter urinario cuando un paciente tiene antecedente de instalación de catéter urinario o instrumentación de la vía urinaria dentro de las 48 horas previas al inicio de los síntomas.

Presencia de alguno de los siguientes criterios:

Criterio 1:

Paciente con sonda vesical en el momento del inicio de los signos y síntomas o que tuvo una sonda vesical la cual fue retirada dentro de las 48 horas antes del inicio de los signos y síntomas.

Y con al menos uno de los siguientes signos y síntomas sin otra causa reconocida:

A) Fiebre o distermia

B) Dolor supra-púbico

C) Dolor costo-vertebral

D) Urgencia urinaria

E) Polaquiuria

F) Disuria

G) Tenesmo vesical

Además de:

Urocultivo con $\geq 10^5$ UFC/ml con no más de dos especies de microorganismos.

Criterio 2:

Paciente con sonda vesical en el momento del inicio de los signos y síntomas o que tuvo una sonda vesical la cual fue retirada dentro de las 48 horas antes del inicio de los signos y síntomas.

Y con al menos uno de los siguientes signos y síntomas sin otra causa reconocida:

A) Fiebre o distermia,

B) Dolor supra-púbico,

C) Dolor costo-vertebral

- D) Urgencia urinaria
- E) Polaquiuria
- F) Disuria
- G) Tenesmo vesical

Y con al menos uno de los siguientes hallazgos:

- A) Tira reactiva positiva para estearasa leucocitaria o nitritos
- B) Piuria (>10 leucocitos/ ml o >5 leucocitos / campo)

.Criterio 3:

Paciente menor de 1 año con sonda vesical en el momento del inicio de los signos y síntomas o que tuvo una sonda vesical la cual fue retirada dentro de las 48 horas antes del inicio de los signos y síntomas.

Y con al menos uno de los siguientes signos y síntomas sin otra causa reconocida:

- A) Fiebre, distermia o hipotermia
- B) Apnea
- C) Bradicardia
- D) Disuria
- E) Letargia
- F) Vómito

Además de Urocultivo con $\geq 10^5$ UFC/ml con no más de dos especies de microorganismos

Criterio 4:

Paciente menor de 1 año con sonda vesical en el momento del inicio de los signos y síntomas o que tuvo una sonda vesical la cual fue retirada dentro de las 48 horas antes del inicio de los signos y síntomas.

Y con al menos uno de los siguientes signos y síntomas sin otra causa reconocida:

- A) Fiebre, distermia o hipotermia
- B) Apnea
- C) Bradicardia
- D) Disuria
- E) Letargia
- F) Vómito

Y con al menos uno de los siguientes hallazgos:

- A) Tira reactiva positiva para estearasa leucocitaria o nitritos
- B) Piuria (>10 leucocitos/ ml o >5 leucocitos / campo)

Además de Urocultivo positivo $\geq 10^3$ y $< 10^5$ UFC/ml con no más de dos especies de microorganismos.

Criterio 5:

Paciente con sonda vesical en el momento del inicio de los signos y síntomas o que tuvo una sonda vesical la cual fue retirada dentro de las 48 horas antes del inicio de los signos y síntomas, con sospecha de infección por *Candida* spp.

Y con al menos uno de los siguientes signos y síntomas sin otra causa reconocida:

- A) Fiebre o distermia,
- B) Dolor supra-púbico
- C) Dolor costo-vertebral
- D) Urgencia urinaria

- E) Polaquiuria
- F) Disuria
- G) Tenesmo vesical

Además de Dos muestras consecutivas con: Adultos >50,000 UFC/ml y Niños >10,000 UFC/ml.

Infecciones del Sistema Nervioso

21. Infección Intracraneal

Absceso cerebral, Infección subdural e Infección epidural. Reportar como Infección intracraneal a los pacientes que presenten alguno de los siguientes criterios:

Criterio 1:

Microorganismo aislado de tejido cerebral o duramadre. Y por lo menos dos de los siguientes signos o síntomas:

- a) Cefalea
- b) Mareo
- c) Fiebre
- d) Signos neurológicos localizados
- e) Cambio en estado de alerta o confusión

En pacientes menores de 1 año los signos y síntomas a considerar son:

- a) Fiebre, distermia o hipotermia
- b) Apnea
- c) Bradicardia
- d) Crisis convulsivas
- e) Signos neurológicos localizados
- f) Cambio en nivel de alerta
- g) Rechazo a la vía oral

Criterio 2:

Paciente con absceso o evidencia de infección intracraneal visto durante un procedimiento invasivo o examen histopatológico.

Y por lo menos dos de los siguientes signos o síntomas:

- a) Cefalea
- b) Mareo
- c) Fiebre
- d) Signos neurológicos localizados
- e) Cambio en estado de alerta o confusión

En pacientes menores de 1 año los signos y síntomas a considerar son:

- a) Fiebre, Distermia o hipotermia
- b) Apnea
- c) Bradicardia
- d) Crisis convulsivas
- e) Signos neurológicos localizados
- f) Cambio en nivel de alerta
- g) Rechazo a la vía oral

Y por lo menos uno de los siguientes criterios:

- A) Organismos observados en examen microscópico o cultivo de tejido cerebral o absceso obtenido por aspiración con aguja o biopsia durante un procedimiento invasivo.
- B) Pruebas de laboratorio positivas en sangre u orina.
- C) Imagen compatible con datos de infección en tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética (RM).

22. Meningitis o ventriculitis

Pacientes en quienes se realizó procedimiento invasivo en sistema nervioso central (SNC) en los 90 días previos, o hasta 1 año si se colocó prótesis. Más la presencia de alguno de los siguientes criterios:

Criterio 1:

Microorganismo patógeno cultivado de líquido cefalorraquídeo (LCR) Y por lo menos uno de los siguientes signos o síntomas:

- A) Fiebre
- B) Rigidez de nuca
- C) Signos meníngeos
- D) Convulsiones
- E) Irritabilidad

En pacientes menores de 1 año los signos y síntomas a considerar son:

- A) Fiebre, distermia o hipotermia
- B) Apnea
- C) Bradicardia
- D) Rigidez nuca
- E) Signos meníngeos
- F) Convulsiones
- G) Irritabilidad
- H) Fontanela anterior abombada
- I) Rechazo a la vía oral

Criterio 2:

Alguno de los siguientes:

- A) Incremento de leucocitos, proteínas elevadas y disminución de glucosa en LCR
- B) Organismos observados en tinción de Gram del LCR
- C) Hemocultivo positivo
- D) Prueba de laboratorio (antígenos bacterianos) positiva en LCR, sangre u orina

Y por lo menos uno de los siguientes signos o síntomas:

- A) Fiebre
- B) Rigidez de nuca
- C) Signos meníngeos
- D) Convulsiones
- E) Irritabilidad

En pacientes menores de 1 año los signos y síntomas a considerar son:

- A) Fiebre, distermia o hipotermia
- B) Apnea
- C) Bradicardia

- D) Rigidez nuca
- E) Signos meníngeos
- F) Convulsiones
- G) Irritabilidad
- H) Fontanela anterior abombada
- I) Rechazo a la vía oral

Infecciones del Ojo

23. Conjuntivitis

Pacientes a quienes se realizó un procedimiento oftalmológico en los 30 días previos, o en recién nacidos después de 48 horas de hospitalización.

Y por lo menos uno de los siguientes signos, síntomas o datos de laboratorio:

- A) Patógenos cultivados de exudado purulento obtenido de conjuntiva o tejidos continuos como párpado, glándulas lagrimales o de meibomio
- B) Dolor

C) Eritema de la conjuntiva o periorbitaria

Acompañado de por lo menos uno de los siguientes:

- A) Leucocitos o microorganismos en la tinción de Gram del exudado.
- B) Exudado purulento.
- C) Cultivo positivo en exudado o muestra de conjuntiva.

Infecciones de la piel y tejidos blandos

24. Infección en piel y tejidos blandos

Pacientes con dos o más de los siguientes signos o síntomas:

- a) Inflamación
- b) Rubor
- c) Calor
- d) Drenaje purulento
- e) Pústulas
- f) Vesículas o forúnculos
- g) Dolor espontáneo o a la palpación

Y de manera opcional el microorganismo aislado por cultivo de aspirado o drenaje de la lesión.

25. Fasciitis necrosante, gangrena infecciosa, celulitis, miositis y linfadenitis

Pacientes con tres o más de los siguientes signos o síntomas:

- a) Dolor localizado espontáneo o a la palpación
- b) Inflamación
- c) Calor
- d) Rubor, palidez o zonas violáceas
- e) Crepitación
- f) Necrosis de tejidos
- g) Trayectos linfangíticos
- h) Organismo aislado del sitio afectado
- i) Drenaje purulento
- j) Absceso o evidencia de infección durante la cirugía o por examen histopatológico

26. Infección en piel y tejidos blandos en pacientes con quemaduras

Paciente con cambio en la apariencia de las quemaduras o en su evolución, separación rápida de escaras o modificación de su apariencia, edema en márgenes de heridas.

Y presencia de dos o más de los siguientes signos o síntomas:

- a) Fiebre, distermia o hipotermia
- b) Hipotensión
- c) Oliguria
- d) Alteración del estado de alerta
- e) Descompensación metabólica

Acompañado de examen histopatológico que demuestra invasión en la biopsia por organismos en el tejido viable adyacente, o con Hemocultivos positivos en ausencia de otro sitio identificable de infección.

27. Infecciones de la bursa o articulares

Paciente con signos o síntomas de inflamación articular sin otra causa de infección, en los primeros 30 días después de un procedimiento invasivo.

Con al menos uno de los siguientes:

- A) Tinción de Gram o cultivo positivo de líquido articular o biopsia sinovial
- B) Evidencia de infección de articulación o bursa detectado durante procedimiento invasivo o examen histopatológico

Más uno de los siguientes:

- A) Hemocultivo positivo
- B) Elevación de la proteína C reactiva y/o VSG
- C) Imagen compatible con infección articular

28. Infección periprotésica (posartroplastia de cadera o rodilla)

Paciente con colocación de prótesis articular en el año previo

Uno o más de los siguientes criterios:

- A) Dos o más cultivos positivos (tejido o líquido sinovial) con el mismo microorganismo
- B) Fístula que se comunique con la articulación

Y tres de los siguientes criterios menores:

- a) Proteína C reactiva sérica elevada (>100 mg/L) y/o Velocidad de Sedimentación
- b) Globular (VSG > 30 mm/hr)
- c) Leucocitos en líquido sinovial (>10,000 cel/μl) o prueba de estearasa leucocitaria positiva en tira reactiva
- d) Porcentaje de polimorfonucleares elevados en líquido sinovial (PMN% >90%)
- e) Análisis histológico compatible (>5 PMN por campo de alto poder)
- f) Un solo cultivo periprotésico positivo

Con la presencia de uno o más de los siguientes signos o síntomas:

- A) Fiebre
- B) Dolor local agudo o crónico persistente
- C) Datos locales de inflamación
- D) Cicatrización tórpida en la herida
- E) Antecedente de infección superficial o profunda del sitio quirúrgico

O uso de antimicrobianos por 48 hrs o más posterior a la colocación de la prótesis.

Infecciones del aparato gastrointestinal

29. Gastroenteritis

Por lo menos uno de los siguientes criterios:

A) Paciente con diarrea aguda (evacuaciones líquidas por más de 12 horas) después de las 24 hrs posteriores a su ingreso con o sin vómito o fiebre, no atribuibles a causa no infecciosa.

B) Paciente con diarrea aguda y antecedente de haber recibido antimicrobianos.

En ausencia de diarrea con dos o más de los siguientes signos o síntomas:

a) Náusea

b) Vómito

c) Dolor abdominal

d) Fiebre

Además de uno de los siguientes:

A) Enteropatógeno aislado en sangre o heces (cultivo, prueba de antígenos o anti- cuerpos o técnicas de biología molecular)

B) Detección de *C. difficile* por medio de biología molecular o toxinas.

Para hacer diagnóstico de Colitis Necrosante en pacientes menores de 1 año se debe cumplir los siguientes dos criterios:

Por lo menos uno de los siguientes datos clínicos:

A) Vómito

B) Aspirado biliar

C) Distensión abdominal

D) Sangre oculta o visible en heces

Y por lo menos uno de los siguientes hallazgos de imagen:

A) Neumatosis intestinal

B) Gas hepatobiliar

C) Neumoperitoneo

30. Peritonitis asociada a la instalación de catéter de diálisis peritoneal

Se presenta en pacientes con antecedente de instalación de catéter de diálisis peritoneal hasta 30 días previos al inicio de los síntomas. Con dos o más criterios diagnósticos:

a) Dolor abdominal

b) Cuenta de leucocitos en líquido peritoneal $>100/\text{mm}^3$ (después de que permanece el líquido en la cavidad por al menos 2 horas)

c) Tinción de Gram positiva en líquido peritoneal

d) Material purulento en cavidad peritoneal

e) Cultivo positivo de líquido peritoneal

f) Infección del sitio de salida o del trayecto del catéter de diálisis peritoneal

g) Evidencia de infección, inflamación y material purulento en el sitio de inserción de catéter y/o cultivo positivo de secreción purulenta con técnica adecuada*

31. Peritonitis asociada a diálisis

Se presenta en pacientes con antecedente de diálisis peritoneal. Con dos o más criterios diagnósticos:

- a) Dolor abdominal
- b) Cuenta de leucocitos en líquido peritoneal $>100/\text{mm}^3$ (después de que permanece el líquido en la cavidad por al menos 2 horas)
- c) Tinción de Gram positiva en líquido peritoneal
- d) Pus en cavidad peritoneal
- e) Cultivo positivo de líquido peritoneal
- f) Evidencia de infección, inflamación y material purulento en sitio de inserción de catéter para diálisis peritoneal continua ambulatoria

33. Rinofaringitis y faringoamigdalitis (CIE-10: J00 y J06.8)

El paciente presenta dos o más de los siguientes signos o síntomas sin otra causa reconocida:

- a) Fiebre $>38^\circ$
- b) Eritema o inflamación faríngea
- c) Dolor de garganta
- d) Tos o disfonía
- e) Exudado purulento en faringe

Y por lo menos uno de los siguientes:

- A) Microorganismo cultivado del sitio específico.
- B) Prueba de antígeno positiva en sangre o en secreciones respiratorias.
- C) Diagnóstico título de anticuerpos única (IgM) o aumento 4 posiciones en sueros pareados (IgG) para el patógeno.
- D) Diagnóstico médico de una rinofaringitis y faringoamigdalitis.

En pacientes menores de 1 año, al menos dos o más de los siguientes signos o síntomas sin otra causa reconocida:

- a) Fiebre o hipotermia
- b) Apnea
- c) Bradicardia
- d) Secreción nasal
- e) Exudado purulento en la faringe
- f) Además de por lo menos uno de los siguientes
- g) Microorganismo cultivado del sitio específico
- h) Prueba de antígeno positiva en sangre o en secreciones respiratorias
- i) Diagnóstico título de anticuerpos única (IgM) o aumento 4 posiciones en sueros pareados (IgG) para el patógeno
- j) Diagnóstico médico de una infección respiratoria superior

34. Otitis media aguda (CIE-10: H65.0, H65.1, H66.0)

El paciente presenta al menos dos de los siguientes signos o síntomas sin otra causa reconocida:

- a) Fiebre $>38^\circ$
- b) Otagia
- c) Disminución de la movilidad de la membrana timpánica
- d) Líquido detrás del tímpano

e) Otorrea secundaria a perforación timpánica

Y de manera opcional:

A) Cultivo positivo por punción de la membrana timpánica o en procedimiento quirúrgico.

35. Sinusitis aguda. (CIE-10: J01)

El paciente presenta por lo menos uno de los siguientes signos o síntomas sin otra causa reconocida:

a) Fiebre >38°

b) Dolor local o cefalea

c) Rinorrea anterior o posterior de más de 7 días

d) Obstrucción nasal

e) Punción de senos paranasales con obtención de material purulento

f) Salida de material purulento a través de meatos evidenciado por nasofibroscopia

g) Microorganismo cultivado del material purulento obtenido de los senos paranasales

Y por lo menos uno de los siguientes:

A) Transiluminación positiva

B) Evidencia radiológica de infección.

36. Enfermedades exantemáticas

Se considera a aquellos pacientes que tengan el antecedente de contacto hospitalario o establecimiento de salud, tomando en cuenta los periodos de incubación de cada una de las enfermedades.

Incluyen:

- Sarampión

- Rubéola

- Varicela

- Erisipela

- Escarlatina

- Enfermedades exantemáticas (staphylococcemia, eritema infeccioso, exantema súbito, mononucleosis infecciosa, síndrome de choque tóxico, dengue, síndrome pie-mano-boca, síndrome de piel escaldada, enfermedad de Lyme)

37. Tuberculosis

Se considerará IAAS, aquellos casos en que exista el antecedente de exposición documentada en la unidad de atención médica.

38. Infecciones relacionadas a procedimientos endoscópicos

Se considerará IAAS aquella que se presenta dentro de las 72 horas posteriores al procedimiento (enteroscopia, broncoscopia, cistoscopia, colonoscopia) y que no estaba presente antes del mismo.

39. Infecciones relacionadas a procedimientos odontológicos

Se considerará IAAS, aquella que se presenta dentro de las 72 horas posteriores al procedimiento y que no estaba presente antes del mismo.

Anexo 5. Hoja de recolección de datos.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS:

Título del protocolo: "Uso de procalcitonina como marcador de infección para reducir el uso de antibióticos en pacientes admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica"

NOMBRE: _____
EDAD: ____ AÑOS ____ MESES
Peso: _____ Talla: _____
Unidad tratante: _____

NSS: _____
GÉNERO: MASCULINO: ____ FEMENINO ____
Lugar de procedencia: _____

FECHA DE INGRESO HOSPITALARIO: _____
DIAGNÓSTICO DE INGRESO HOSPITALARIO: _____
FECHA DE INGRESO A UTIP: _____
DIAGNÓSTICO DE INGRESO A UTIP: _____
FECHA DE EGRESO DE UTIP: _____
DIAGNÓSTICO DE EGRESO UTIP: _____

MOTIVO DE INGRESO: MÉDICO _____ QUIRÚRGICO _____

ANTIBIOTICOS mg/kg/día Intervalo.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
TEMPERATURA																															
FC																															
FR																															
LEUCOCITOS																															
PCT (ng/ml)																															
PCR mg/L																															
Cultivo positivo																															
Cirugías																															

PADECIMIENTO DE BASE:

1= Ninguna; 2= Neurológico o neuromuscular (Malformaciones cerebrales y de la médula espinal, retraso mental, enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso central, epilepsia); 3= Cardiovascular (Cardiopatías congénitas); 4= Respiratorias (malformaciones broncopulmonares, fibrosis quística); 5= Renal o urológica (anomalías congénitas, enfermedades neurogénicas); 6=Gastrointestinal (anomalías congénitas, enfermedad hepática y cirrosis, enfermedad inflamatoria intestinal); 7= Hematológica o inmunológica (Anemias hereditarias, aplásicas, Inmunodeficiencia primaria, poliarteritis nodosa); 8= Metabólica (alteraciones endócrinas); 9= Defectos congénitos o genéticos; 10= Neoplasias (hematológica, tumor sólido); 11= Trasplante (de órgano sólido o de células progenitoras hematopoyéticas).

FECHA DE CIRUGÍA: _____ PROCEDIMIENTO REALIZADO _____
 TIEMPO DE CIRUGÍA: _____
 FECHA DE CIRUGÍA: _____ PROCEDIMIENTO REALIZADO _____
 TIEMPO DE CIRUGÍA: _____

INFECCION 1.

TIPO DE INFECCIÓN	1	2	3	4	5
Infección intrahospitalaria: SI / NO.					
FECHA DE DETECCIÓN:					
CRITERIOS CLÍNICOS					
CRITERIOS RADIOLÓGICOS					
CRITERIOS MICROBIOLÓGICOS					
FECHA DE RESOLUCIÓN					

Anexo 6. Manual de procedimientos.

Se realizará un estudio de series temporales con dos periodos de tiempo de 6 meses cada uno, se realizará en el servicio de UTIP del Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI, en pacientes de 1 mes a 17 años de edad.

Primer periodo.

1. El investigador principal registrará el ingreso de todos los pacientes a la UTIP y se hará cotejo con la libreta de registro de ingresos y egresos de enfermería.
 - Se recabarán la información en la hoja de recolección de datos (Anexo 3) la información se obtendrá de:
 - a) Notas médicas
 - b) Hojas de enfermería.
 - c) Plataforma electrónica para corroborar resultados de PCT y PCR, así como de leucocitos y neutrófilos, e interpretación de estudios de imagen.

El registró lo hará el investigador principal.

2. En los pacientes que se inicien antibióticos con fines terapéuticos se dará seguimiento y registro diario de acuerdo a los datos de la hoja de recolección. Datos de respuesta inflamatoria sistémica (frecuencia cardiaca, respiratoria, temperatura máxima o mínima, y cifras de leucocitos) también valores de procalcitonina y proteína C reactiva. Todos estos datos serán tomados de las primeras 24 horas y en la reevaluación del esquema antimicrobiano a las 72horas.
 - Las muestras sanguíneas son solicitadas por el servicio de UTIP y tomadas de rutina por el laboratorio clínico entre 8 y 9am de lunes a viernes las cuales se tomarán en tubo rojo. Se mantendrán a temperatura ambiente y entre 10 y 11am se centrifugarán a 1500 rpm (revoluciones por minuto) por 10 minutos, para obtener 200 microlitros de plasma y por medio de la prueba Elecsy BRAHMS se determinarán los niveles de PCT. Los resultados se tienen de manera formal por medio de la plataforma electrónica después de las 13horas.

 - Para determinar aislamiento microbiológico, se revisarán los cultivos en laboratorio de bacteriología desde las 24 horas posterior a el envío de cultivos correspondientes (hemocultivos, urocultivos, lavado bronquial, secreción traqueal, líquido peritoneal, líquido

cefalorraquídeo etc.) y hasta las 96 horas. En caso de observar algún crecimiento microbiológico en las cajas de cultivo el tiempo promedio para tener identificación y perfil de sensibilidad es de 72 horas.

- Con estos resultados todos los pacientes son reevaluados en las siguientes 72 horas para ajustar esquema antimicrobiano. Esta información también se registrará por el investigador principal.

- Se determinará el tipo de infección de acuerdo a las notas de servicio de infectología y de terapia intensiva.

- Se dará seguimiento de los pacientes hasta el egreso de UTIP y en caso de ser necesario se continuará seguimiento en hospitalización para documentar desenlace.

- Cada vez que el paciente requiera inicio de antibióticos con fines terapéuticos se realizará los pasos anteriores.

- Al final de este periodo el tutor e investigador principal harán un análisis de los datos para precisar información de segundo periodo, como es la estancia hospitalaria y tasa de consumo de antimicrobianos.

Segundo periodo.

- El investigador principal registrará el ingreso de todos los pacientes a la UTIP y se hará cotejo con la libreta de registro de ingresos y egresos.

- Se registrarán de todos los pacientes el diagnóstico de ingreso, días de estancia hospitalaria y consumo de antibióticos, realizando paloteo de número de dosis administradas por día.

- En los pacientes que se inicien antibióticos con fines terapéuticos se dará seguimiento y registro diario de acuerdo a los datos de la hoja de recolección. Datos de respuesta inflamatoria sistémica (frecuencia cardíaca, respiratoria, temperatura máxima o mínima, y cifras de leucocitos) también valores de procalcitonina y proteína C reactiva.

Todos estos datos serán tomados de las primeras 24 horas y en la reevaluación del esquema antimicrobiano a las 72 horas.

Los estudios son solicitados por el médico tratante de UTIP y solicitados en sistema el día previo ya sea en turno matutino, vespertino o nocturno. El investigador principal se asegurará por el sistema electrónico que se haya realizado la toma de muestra en el día correspondiente.

- Las muestras sanguíneas se tomarán por el servicio de laboratorio entre 8 y 9am de lunes a viernes las cuales se tendrán en tubo rojo. Se mantendrán a temperatura ambiente y entre 10 y 11am se centrifugarán a 1500 rpm (revoluciones por minuto) por 10 minutos, para obtener 200 microlitros de plasma y por medio de la prueba Elecsy BRAHMS se determinarán los niveles de PCT. Los resultados se tienen de manera formal por medio de la plataforma electrónica después de las 13 horas.

- Para determinar aislamiento microbiológico, el médico tratante de infectología revisará como de manera habitual, los cultivos en laboratorio de bacteriología desde las 24 horas posterior a el envío de cultivos correspondientes (hemocultivos, urocultivos, lavado bronquial, secreción traqueal, líquido peritoneal, líquido cefalorraquídeo etc.) y hasta las 96 horas. En caso de observar algún crecimiento microbiológico en las cajas de cultivo el tiempo promedio para tener identificación y perfil de sensibilidad es de 72 horas.

- Con estos resultados a todos los pacientes en quienes se inició tratamiento antimicrobiano con fines terapéuticos se reevaluará por el médico infectólogo e intensivista tratante para decidir si se suspende tratamiento antimicrobiano en ausencia de infección bacteriana (ver algoritmo de decisión basado en PCT).

- Se determinará el tipo de infección de acuerdo a las notas de servicio de infectología y de terapia intensiva.

- Se dará seguimiento de los pacientes hasta el egreso de UTIP y en caso de ser necesario se continuará seguimiento en hospitalización para documentar desenlace.

- Cada vez que el paciente requiera inicio de antibióticos con fines terapéuticos se realizará los pasos anteriores.

- Al final de este periodo el tutor e investigador principal harán un análisis de los datos para precisar información de segundo periodo, como es la estancia hospitalaria y tasa de consumo de antimicrobianos.

De los dos periodos de tiempo se obtendrá información de edad, genero, padecimiento de base, motivo de ingreso, motivo de indicación de antibiótico, antibiótico y número de antibióticos empleados, tipo de infección, días paciente (la cual se determinará sumando los días de hospitalización de cada paciente durante el periodo de estudio), días de uso de antibióticos (DOT), tasa de consumo de antibióticos.

El uso de antibióticos se determinará considerando el número de dosis, intervalo dividido entre 24 horas, ejemplo cefalotina 4 dosis (intervalo cada 6horas), $4 \times 6 / 24 = 1$ día de uso antibiótico. En caso de ajuste por disfunción renal así como intervalos de dosificación mayor a 24 horas se consideraron los días de intervención ejemplo, amikacina cada 48horas, dos dosis se considerarán 4 días.

Resultados primarios: el uso de antibióticos expresado como la tasa de consumo de antibióticos de los dos periodos de estudio y los días de estancia hospitalaria.