



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO  
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

# **UTILIDAD DE PROCALCITONINA EN RESPUESTA TERAPÉUTICA A ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SEPSIS**

## **TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

## **PEDIATRÍA**

PRESENTA:

**JANET AMAIRANI BUENO MONTIEL**

TUTOR PRINCIPAL:

**ZORAYA HERNÁNDEZ VELÓZ**

MÉDICA ADSCRITA A LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL PEDIATRICO  
MOCTEZUMA.

ASESOR METODOLÓGICO:

**DR. LUIS ANTONIO GORORDO DEL SOL**

MÉDICO ADSCRITO INTENSIVISTA UCI UMAE "DR. VICTORIO DE LA FUENTE NARVAEZ"

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, 2020.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO  
CIUDAD INNOVADORA Y DE DERECHOS



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO  
DIRECCION DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN  
PEDIATRIA**

**“UTILIDAD DE PROCALCITONINA EN RESPUESTA TERAPÉUTICA A  
ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SEPSIS”**

**TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA**

**PRESENTADO POR JANET AMAIRANI BUENO MONTIEL**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
PEDIATRIA**

**DIRECTOR DE TESIS  
ZORAYA HERNÁNDEZ VELÓZ**

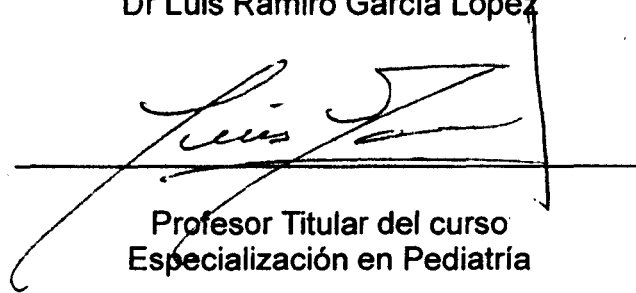
**2020**

**"UTILIDAD DE PROCALCITONINA EN RESPUESTA TERAPÉUTICA A  
ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SEPSIS"**

**Autor Janet Amairani Bueno Montiel**

**Vo. Bo.**

**Dr Luis Ramiro García López**

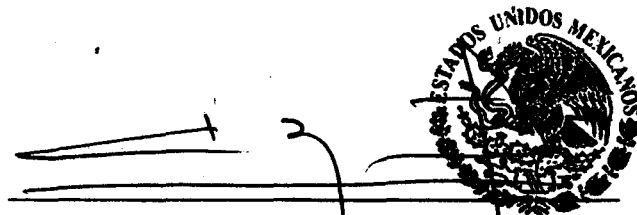


Handwritten signature of Luis Ramiro García López, written in black ink over a horizontal line.

**Profesor Titular del curso  
Especialización en Pediatría**

**Vo. Bo.**

**Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano**



Handwritten signature of Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano, written in black ink over a horizontal line.



**Directora de formación, actualización médica e investigación.  
Secretaría de salud de la Ciudad De México.**

**SECRETARÍA DE SALUD DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO.  
ACTUALIZACIÓN MÉDICA E  
INVESTIGACIÓN**

**UTILIDAD DE PROCALCITONINA EN RESPUESTA TERAPÉUTICA A  
ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SEPSIS"**

**Autor Janet Amairani Bueno Montiel**

**Vo. Bo.**

**Dra. Zoraya Hernández Velóz**

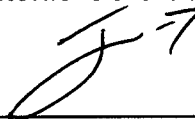


---

**Asesora De Tesis  
Médico adscrita a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del H.P.  
Moctezuma**

**Vo. Bo.**

**Dr. Luis Antonio Gorordo Del Sol**



---

**Asesor Metodológico  
Médico adscrito intensivista UCI UMAE "Dr. Victorio de la Fuente Narvaez"**

## I. RESUMEN

**Objetivo:** Describir asociación entre niveles séricos de procalcitonina y respuesta a esquemas antimicrobianos que establezca cambio en la terapia antimicrobiana sin repercutir en mortalidad en pacientes pediátricos con sepsis

**Material y métodos:** Se realizó un estudio Clínico, descriptivo, longitudinal y retrospectivo. Se analizaron los niveles séricos de procalcitonina de Pacientes de 1 mes a 17 años de edad previamente sanos que ingresaron al Hospital Pediátrico Moctezuma con diagnóstico de Sepsis en los días 0,3,5 y 7, se realizó análisis estadístico al usar correlación de variables, a razón de productos cruzados, para calcular el riesgo de PCT elevada y mortalidad, días de estancia, días UCIP y cambios de esquema y duración de antibioticoterapia.

**Resultados:** Se presenta una muestra de 38 pacientes, causa de sepsis 63% pulmonar, 21% abdominal, 5% de urosepsis, 2.6 % neuroinfección Y 7.8% sin foco identificado Se valoró delta de niveles de procalcitonina al tercer día obteniendo que el 13% incremento a valores superiores de 2 mcg/L, el 34% se mantuvo en niveles elevados, el 10 % presento decremento a niveles negativos, y el 42% se mantuvo en niveles negativos. En el 55% modificaron esquema antimicrobiano, se calculó Odds Ratio para asociar delta de niveles de procalcitonina en 3º día alto/incremento con cambio en esquemas antimicrobianos, con un resultado de 2.4444 con  $P = 0.1837$  no significativo, se realiza como prueba confirmatoria un coeficiente de Phi resultando  $P = 0.17985$  probando que no existe correlación.

## INDICE.

RESUMEN	
INTRODUCCION.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
OBJETIVOS.....	10
HIPOTESIS.....	11
MATERIAL Y METODOS.....	12
RESULTADOS Y ANALISIS.....	17
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES.....	25
BIBLIOGRAFIA.....	26
ANEXOS.....	29

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) no solo se puede determinar por infecciones sino también por causas no infecciosas, como trastornos autoinmunes, pancreatitis, vasculitis, tromboembolismo, quemaduras o procedimientos quirúrgicos.<sup>8</sup> El SIRS en pediatría se define por al menos dos de los siguientes parámetros, uno de los cuales debe ser una temperatura anormal o un recuento de leucocitos: hipertermia o hipotermia ( $> 38.5^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$ ), taquicardia (definida como una frecuencia cardíaca media mayor que dos desviaciones estándar por encima de lo normal para la edad) o bradicardia para niños menores de 1 año (definida como una frecuencia cardíaca media  $<$ percentil 10 para la edad), taquipnea (tasa respiratoria media de más de dos desviaciones estándar por encima de lo normal para la edad), leucocitos conteo elevado o deprimido por edad, o  $> 10\%$  de neutrófilos inmaduros <sup>1,3</sup>.

El diagnóstico de sepsis se realiza en niños con SIRS en presencia de una infección comprobada por un hemocultivo positivo, o una infección probable por una revisión completa ya menudo a posteriori de datos clínicos, de laboratorio y radiológicos. El hemocultivo es actualmente el estándar de referencia para la confirmación del diagnóstico de sepsis. Sin embargo, incluso si representa una herramienta fundamental para el diagnóstico etiológico y para el establecimiento de una terapia dirigida, tiene limitaciones importantes y significativas, como el retraso en la obtención de resultados y un alto porcentaje de falsos negativos. El retraso en el tratamiento con antibióticos de los niños infectados se asocia con un riesgo significativo en términos de mortalidad y morbilidad <sup>2,3</sup>



Los biomarcadores pueden desempeñar un papel importante para proporcionar un diagnóstico oportuno de la sepsis, ayudando al diagnóstico diferencial con SIRS no infecciosos y la toma de decisiones en el manejo inicial.<sup>3</sup> Los biomarcadores son moléculas naturales, genes u otras características mediante las cuales se pueden identificar procesos fisiológicos o patológicos particulares. En el contexto clínico, un biomarcador es útil una vez que puede ayudar a la toma de decisiones. El biomarcador ideal tiene La cinética rápida, la alta sensibilidad y la especificidad, pueden identificarse mediante una tecnología totalmente automatizada, tienen un tiempo de respuesta corto y están disponibles como una prueba de punto de atención con bajos costos de producción. Los biomarcadores clínicos actuales se pueden dividir aproximadamente en 2 tipos: marcadores de diagnóstico y pronóstico. Un biomarcador de diagnóstico puede disminuir el uso indebido de antibióticos y podría usarse para la administración de antibióticos. Los biomarcadores pueden ayudar a estratificar a los pacientes en subgrupos basados en características fisiopatológicas específicas, allanando así el camino a una terapia personalizada con un seguimiento guiado por biomarcadores de la respuesta al tratamiento.<sup>3</sup>

El enfoque para utilizar las pruebas de biomarcadores para seleccionar y evaluar terapias específicas se conoce como terciosis y se considera una herramienta principal en el manejo futuro de muchas enfermedades. A pesar de que se han identificado numerosos biomarcadores para la sepsis, las directrices recientemente actualizadas de la Campaña Sobrevivir a la sepsis

solo ven un papel menor para 1 biomarcador en la práctica clínica; es decir, procalcitonina (PCT).<sup>1,2,3,12</sup>

La PCT es una pro-hormona de 116 aminoácidos, producida fisiológicamente por las células C tiroideas como precursora de la calcitonina<sup>4</sup>, Reduce los niveles séricos de calcio inhibiendo la resorción ósea osteoclástica y aumentando la excreción renal de calcio y fosfato. En respuesta a los niveles elevados de calcio ionizado en suero, la PCT se escinde a la calcitonina, reduciendo los niveles de calcio y fosfato en suero, inhibiendo la acción de la hormona paratiroidea y la vitamina D. También se libera en respuesta a ciertos estímulos infecciosos e inflamatorios.<sup>4,5.</sup>

La PCT está codificada por el gen CALC1, que en condiciones fisiológicas se expresa únicamente por los tejidos neuroendocrinos. En estados no fisiológicos (como la infección bacteriana), CALC1 también se expresa en tejidos no neuroendocrinos, en respuesta a diversos estímulos endógenos y exógenos, como las citoquinas y lipopolisacáridos, que actúan como quimiofactor de atracción sobre los monocitos sanguíneos, lo que conduce a niveles séricos de PCT que son cientos o incluso miles de veces más altos que lo normal.<sup>4,5,6</sup>

Debido al corto tiempo entre el estímulo y la inducción de PCT (detectable después de 4 horas, pico a las 6 horas) y su larga vida media de 25 a 30 horas, es un biomarcador ampliamente investigado en la sepsis.<sup>6,7,10</sup>

La PCT se mide a partir de una muestra de plasma recogida en una botella de litio con heparina. Se puede almacenar hasta 4 horas a temperatura ambiente. El volumen mínimo de sangre requerido es entre 20 y 200 µL. Los niveles de

PCT comienzan a aumentar 2 horas después del inicio de un insulto séptico y alcanzan un máximo de 12 horas. Tiene una vida media de aproximadamente 24 horas y los niveles disminuyen a valores normales entre 48 y 72 horas.<sup>5,6</sup> Hay varios ensayos PCT disponibles comercialmente, todos los cuales utilizan tecnología de inmunoensayo. La sensibilidad funcional, que es la concentración mínima de PCT que puede detectarse de manera confiable, varía enormemente (0.05–0.24ng / mL). El nivel máximo de PCT también varía entre los ensayos (100–5000 ng / mL). Los valores de corte para PCT en la sospecha de sepsis se debaten ampliamente, sin embargo, suelen oscilar entre 0,3 y 1 ng / ml ( $\mu\text{g} / \text{L}$ ).<sup>5</sup>

Varios estudios en niños y recién nacidos después de las 72 h de edad demostraron que los valores de PCT inferiores a 0,5 ng / ml parecen ser normales; los aumentos a 0.5-2 ng / ml parecen estar relacionados con inflamación no infecciosa, infecciones virales o bacterianas focales; los incrementos por encima de un valor de PCT de 2-2.5 ng / ml, parecen estar relacionados con infecciones sistémicas bacterianas o por hongos [14-16].<sup>4,15,16</sup> En otros estudios los niveles de PCT entre 0.1 y 0.5 ng / ml sugieren la presencia de infección bacteriana para la cual se requiere terapia antimicrobiana, pero no se ha alcanzado un consenso sobre el valor de corte correcto para PCT en esta toma de decisiones. Un panel de biomarcadores puede proporcionar firmas de sepsis únicas que son informativas para descarrilamientos y / o pronósticos patofisiológicos específicos, lo cual es muy deseado para el desarrollo de terapias dirigidas.<sup>9, 10, 11</sup>

En un estudio observacional prospectivo realizado en 858 pacientes con sepsis, la incapacidad de disminuir el nivel de PCT en más de 80 por ciento desde la línea de base hasta el día 4 y el día 28 fue un predictor independiente de mortalidad. Aunque el uso de PCT como biomarcador para el diagnóstico de sepsis es limitado porque los niveles de PCT también aumentan en causas no infecciosas, diferencia mejor entre las causas infecciosas y no infecciosas de la enfermedad crítica que la proteína C reactiva (PCR), la proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP) y la interleucina (IL) -6.<sup>10</sup>

Se han desarrollado diferentes algoritmos PCT para ayudar a la toma de decisiones con respecto al inicio y la duración del tratamiento con antibióticos. En pacientes con infecciones respiratorias agudas, el uso de algoritmos PCT reduce el inicio del tratamiento con antibióticos (principalmente en entornos de atención primaria) y la duración del tratamiento con antibióticos (principalmente en departamentos de emergencia y UCI sin afectar la mortalidad.<sup>9,10</sup>

En la sepsis pediátrica, el Modelo de riesgo de biomarcadores de sepsis pediátrica (PERSEVERE) se desarrolló para estimar el riesgo de mortalidad basal en niños con shock séptico, que consiste en proteínas séricas seleccionadas en función de los perfiles de expresión génica.<sup>14,15</sup>

Hasta ahora, la investigación de biomarcadores en la sepsis se ha centrado principalmente en la discriminación entre las causas infecciosas y no infecciosas de la enfermedad crítica y el pronóstico de la sepsis. Los biomarcadores también pueden usarse para estratificar a los pacientes con sepsis de acuerdo con los perfiles bioquímicos y / o inmunológicos, que pueden

proporcionar información sobre los principales mecanismos fisiopatológicos en pacientes individuales y en vías que pueden ser dirigidas.<sup>10,11,15</sup>

En pacientes críticamente enfermos, la terapia con antibióticos es de gran importancia, pero la duración prolongada del tratamiento se asocia con el desarrollo de resistencia antimicrobiana. La procalcitonina es un marcador que se usa para guiar la terapia antibacteriana y reducir su duración, pero los datos sobre la seguridad de esta reducción son escasos. Se evaluó la eficacia y la seguridad del tratamiento con antibióticos guiados con procalcitonina en pacientes en unidades de cuidados intensivos (UCI) en un sistema de atención médica con un uso comparativamente bajo de antibióticos.

Se realizó un ensayo con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con antibióticos guiados por procalcitonina en un gran grupo heterogéneo de pacientes en UCI en un sistema de atención médica con un uso comparativamente bajo de antibióticos. La hipótesis fue que la adición de la guía de procalcitonina al tratamiento estándar podría reducir la duración del tratamiento con antibióticos y, por lo tanto, la cantidad de antibióticos administrados, sin aumentar la mortalidad o infecciones recurrentes.<sup>10</sup>

En el ensayo SAPS observamos una clara reducción de la duración del tratamiento con antibióticos de 7 días en el grupo de tratamiento estándar a 5 días en el grupo guiado por procalcitonina. La interrupción temprana de los antibióticos no se asoció con más prescripciones de antibióticos posteriores o mayores concentraciones de CRP en los pacientes guiados con procalcitonina. Además, esta reducción no fue inferior en términos de mortalidad a los 28 días

e incluso estuvo acompañada por una mortalidad más baja en el grupo guiado por procalcitonina (19,6%) que en el grupo de atención estándar (25,0%).<sup>6</sup> Además, la reducción en la duración del tratamiento con antibióticos lograda con la guía de procalcitonina constituye una disminución relevante en el volumen de antibióticos recetados en UCI de 9.3 dosis diarias definidas en el grupo de atención estándar a 7.5 dosis diarias definidas en el Grupo guiado por procalcitonina. Esta disminución se correspondió con una reducción relativa en el consumo de antibióticos del 19%. La estrecha similitud de las dos curvas CRP también sugiere que la interrupción anterior en el grupo guiado por procalcitonina no dio lugar a una tasa más alta de reinfección. La reducción total en los costos de los antibióticos usando la guía de pro calcitonina fue de un promedio de € 34 por paciente. En dicho estudio, se tomó una media de siete mediciones de procalcitonina por paciente. Por lo tanto, la reducción en los costos de los antibióticos solo superará los costos de las mediciones adicionales de procalcitonina si las pruebas de procalcitonina cuestan menos de aproximadamente 4 € por medición. En otros entornos, este valor puede diferir, pero el monitoreo de la procalcitonina podría ofrecer muchos más beneficios importantes que solo la reducción de los costos de los antibióticos. La reducción en la mortalidad a los 28 días y la mortalidad a 1 año asociada con la estrategia de la procalcitonina fue inesperada ya que este estudio apuntaba a la no inferioridad. Si los médicos sospechan que un paciente tiene una infección bacteriana, comenzarán (de forma preventiva) antibióticos. Si la concentración de procalcitonina es alta, como espera, entonces estos médicos están

tranquilos sobre su diagnóstico inicial. Sin embargo, si las concentraciones de procalcitonina son bajas, la infección bacteriana grave es improbable y se cuestiona el diagnóstico inicial, los médicos deben reconsiderar su diagnóstico en una etapa anterior, por lo tanto, el conocimiento de las concentraciones de procalcitonina podría conducir a diagnósticos y tratamientos más tempranos y adecuados, reduciendo la mortalidad. Además, los antibióticos que son innecesarios pueden provocar efectos adversos sin beneficios (por ejemplo, resistencia a los antibióticos, selección de patógenos resistentes como clostridium y reacciones a los medicamentos). Estos efectos adversos del tratamiento con antibióticos se han observado previamente. Un hallazgo inesperado fue la reducción de la mortalidad en el grupo guiado por procalcitonina. Postulamos que la reducción de la mortalidad en el grupo guiado por procalcitonina fue el resultado de un enfoque anterior en un diagnóstico alternativo si las concentraciones de procalcitonina eran bajas. Alternativamente, la procalcitonina persistentemente alta puede sugerir la necesidad de revisar críticamente el tratamiento antimicrobiano.<sup>6</sup>

La guía de procalcitonina estimula la reducción de la duración del tratamiento y las dosis diarias definidas en pacientes críticos con una presunta infección bacteriana. Esta reducción se asoció con una disminución significativa en la mortalidad. Las concentraciones de procalcitonina podrían ayudar a los médicos a decidir si la presunta infección es realmente bacteriana, lo que lleva a un diagnóstico y tratamiento más adecuados, las piedras angulares de la administración de antibióticos.<sup>6,10,11.</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En el hospital pediátrico Moctezuma se han identificado del 1 enero del 2018 al 30 de abril del 2019 en la Unidad de cuidados intensivos pediátricos pacientes con diagnóstico de sepsis, utilizando para el mismo la definición acorde a la campaña Surviving Sepsis, con uso de biomarcadores centrado principalmente en diagnóstico oportuno y para discriminación entre las causas infecciosas y no infecciosas de la enfermedad crítica, siendo poco explorado su papel para toma de decisiones en el manejo de seguimiento, por lo que surge la siguiente pregunta:

¿Se puede valorar la respuesta al tratamiento antibiótico identificando puntos de corte en los niveles séricos de procalcitonina que establezcan cambios en la terapia antimicrobiana sin repercutir en mortalidad?

La procalcitonina permite Identificar Infecciones bacterianas para administración de tratamientos iniciales adecuados como medida de reducción de consumo de antibióticos y mortalidad.



## **OBJETIVOS**

### **General**

Describir la asociación entre niveles séricos de procalcitonina y respuesta a esquemas antimicrobianos en pacientes pediátricos con sepsis

### **Específicos**

Describir asociación entre niveles séricos de procalcitonina y manejo con antibióticos.

Describir asociación entre niveles séricos de procalcitonina y días de estancia hospitalaria.

Describir asociación entre niveles séricos de procalcitonina y días de estancia en unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Describir asociación entre niveles séricos de procalcitonina y mortalidad.

Describir asociación entre niveles séricos de procalcitonina y días de Ventilación mecánica.

## **HIPOTESIS.**

El delta de los niveles séricos de procalcitonina se pueden asociar con la respuesta a tratamientos antimicrobianos en pacientes pediátricos con sepsis.

Valores séricos superiores a 2 mcg/ml de procalcitonina se asocian con incremento de mortalidad en pacientes pediátricos con sepsis.

Valores séricos superiores a 2 mcg/ml de procalcitonina se asocian con incremento de días de estancia en unidad de cuidados intensivos en pacientes pediátricos con sepsis.

Valores séricos superiores a 2 mcg/ml de procalcitonina se asocian con incremento de días de ventilación mecánica en pacientes pediátricos con sepsis

## **MATERIAL Y METODOS**

### **TIPO DE ESTUDIO**

Estudio Clínico, descriptivo, longitudinal y retrospectivo.

**POBLACION DE ESTUDIO:** Se analizará los niveles séricos de procalcitonina de Pacientes ambos sexos de 1 mes a 17 años de edad, que ingresan al Hospital Pediátrico Moctezuma con diagnóstico de Sepsis desde su ingreso (0) y los días 3, 5 y 7.

**LUGAR DE ESTUDIO:** Se realizó en el Hospital Pediátrico Moctezuma, de la Secretaria de Salud en Ciudad de México, con Domicilio Calle Oriente 158 No.189, Venustiano Carranza Moctezuma 2a Sección, Moctezuma 2da Sección, Ciudad de México

**PERIODO DE ESTUDIO:** lapso comprendido entre 01.01.2018 y 30.04.2020

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de 30 días a 16 años 11 meses de edad, previamente sanos y sin antecedentes de infección previa al menos 15 días antes de la toma de muestra.
- Pacientes sin datos de criterios de exclusión.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con antecedentes de inmunocompromiso
- Pacientes con eventos infecciosos 15 días previos a ingreso
- Pacientes que hayan recibido tratamiento antimicrobiano 15 días previos a ingreso
- Pacientes con patología tiroidea
- Pacientes con patología intestinal crónica.

### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Pacientes que desarrollaron algún criterio de exclusión durante el experimento
- Pacientes con Expedientes incompletos, que no cuenten con medición de niveles séricos de procalcitonina en el día de ingreso, 3, 5 y 7.

## DESCRIPCION DEL ESTUDIO POR ETAPAS

Se realizó una revisión exhaustiva del sustento bibliográfico, se seleccionó la que se consideró adecuada para el estudio a realizar, se estructuró protocolo de investigación y cronograma de actividades.

Se captaron pacientes pediátricos de ingreso a la sala de Unidad de Cuidados intensivos pediátricos con sospecha diagnóstica de Sepsis, obteniendo datos en hoja de recolección de datos en donde basados en los signos clínicos según la campaña Surviving Sepsis para diagnóstico de Sepsis y la valoración de estudios complementarios, se tomó muestra sérica de procalcitonina procesada mediante Thermo Scientific en un tiempo de 30 minutos con valores de corte  $<0.5$  mcg/L,  $>0.5$  mcg/L,  $> 2.0$  mcg/L y  $>10.0$  mcg/L, dando seguimiento a los pacientes durante su estancia hospitalaria, reportando las variables expuestas en la tabla #1. Se obtuvieron un total de 65 pacientes, de los cuales se descartaron 27 por no cumplir con los criterios de inclusión.

El procesamiento de la información se realizó a través de métodos computarizados con el programa estadístico SPSS y hoja de calculo Excel, la presentación de los resultados se realizó en tablas y gráficos las cuales presentan la información a través de frecuencias, medias y porcentajes.

Procesamiento de datos y aspectos estadísticos, se realizó análisis estadístico al usar correlación de variables, a razón de productos cruzados (odds ratio), para calcular el riesgo de PCT elevada y mortalidad, días de estancia, días en UCIP y cambios de esquema y duración de antibioticoterapia.

TABLA 1. VARIABLES.

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN	FUENTE	ANÁLISIS/ CONTROL
Edad	De contexto	Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento hasta la fecha del estudio	Cuantitativa continua	Meses y Años cumplidos	1 mes a 10 años 11 meses	Media mediana
Genero	De contexto	Fenotipo de diferencia al sujeto de estudio en 2 categorías y corresponde con su genotipo XX y XY	Cualitativa nominal	Femenino Masculino		Porcentaje, taza y razón.
Procalcitonina día 0, 3,5 y 7.	Independiente	Cuantificación sérica en mcg/L	Cuantitativa continua	Mcg/L	<0.5 - >10	Media mediana y
Días de estancia intrahospitalaria	Independiente	Número de días en cama.	Numérica discreta	días		Media mediana y
Días de estancia en UCIP	Independiente	Número de días en cama.	Numérica discreta	días		Media mediana y
Días antibiótica	Independiente	Numero de días de tratamiento antibiótico necesarios para remitir clínica y estudios complementarios.	Numérica discreta	días		Media mediana y
Manejo antibiótico	Dependiente	Pacientes que requirieron de cambio antibiótico	Cualitativa nominal	Si no		porcentaje

Ventilación mecánica	Independiente	Número de pacientes que requirieron uso de ventilador mecánico	Cualitativa nominal	Si no		porcentaje
Apoyo aminérgico	Independiente	Número de pacientes que requirieron apoyo aminérgico	Cualitativa nominal	Si no		porcentaje
Mortalidad	Dependiente	Paciente finado durante el tiempo de estudio independientemente de causa de mortalidad, con criterios de inclusión.	Cuantitativa nominal	Si no		porcentaje

## RESULTADOS Y ANALISIS

Se presenta una muestra de 38 pacientes, 19 de sexo masculino, 50%, y 19 de Sexo femenino, 50% (Grafica 1), en la causa primaria de sepsis fue en 63% pulmonar, 21% abdominal, 5% de uro sepsis, 2.6 % neuroinfección Y 7.8% sin foco identificado (Gráfica 2). Acorde a la literatura se considera como punto de corte asociado a infecciones bacteriana niveles séricos de procalcitonina superiores a 2 mcg / L.

Se obtuvieron un total de 17 pacientes (44%) con niveles de procalcitonina superiores al valor de corte y 21 pacientes (56%) con niveles de procalcitonina por debajo de 2 mcg/L, punto considerado poco sugerente para infecciones bacterianas.

Se valoró el delta de los niveles de procalcitonina al tercer día obteniendo que el 13% incremento a valores superiores de 2 mcg/L, el 34% se mantuvo en niveles elevados, el 10 % de los pacientes presento decremento a niveles negativos de procalcitonina con descenso de al menos 20% su valor inicial, y el 42% se mantuvo en niveles negativos.

En el 55% del total de los pacientes fue modificado el esquema antimicrobiano, por lo cual se realizó una tabla de contingencia de 2 x 2 para calcular la razón de la probabilidad de que los niveles séricos de procalcitonina entre el día 0 y el día 3 que se mantuvieron altos o sufrieron un aumento significativo del 20% de su valor predijeran un cambio en esquemas antimicrobianos, de igual forma que los niveles séricos de procalcitonina que se



mantuvieron debajo del punto de corte o que descendieron a 20% de su valor predijera el mantenimiento de un esquema antimicrobiano, con un resultado de Odds Ratio de 2.4444, IC 95% de 0.6545 a 9.1301 con  $P = 0.1837$  no significativo, lo que traduce que a pesar que existe una tendencia a que el incremento o mantenimiento elevado de los niveles de procalcitonina se asocie a cambio de manejo antimicrobiano no es significativo, se realiza como prueba confirmatoria un coeficiente de Phi para correlación dicotómica resultando  $P = 0.17985$  probando que no existe correlación entre el delta de los niveles séricos de procalcitonina y el cambio de esquema antimicrobiano.

Para poder valorar la utilidad de los niveles de procalcitonina sérica en el monitoreo del manejo antimicrobiano se analizaron los deltas cada 72 horas, encontrando el delta de procalcitonina al quinto día con los siguientes resultados: 41% se mantuvo en niveles elevados, 3 % de los pacientes presentó decremento a niveles negativos de procalcitonina con descenso de al menos 20% con respecto a su valor previo, 34% se mantuvo en niveles negativos, 22% de los pacientes no cuentan con controles séricos. Al séptimo día se obtienen los siguientes resultados al valorar el delta de niveles de procalcitonina: se reportó un descenso por debajo del punto de corte en el 26% de los pacientes, 18% se mantuvo en niveles elevados, 3 % de los pacientes presento incremento a niveles positivos de procalcitonina con aumento de al menos 20% con respecto a su valor previo, 20 % se mantuvo en niveles negativos, 33 % de los pacientes no cuentan con controles séricos. Al noveno día el delta de niveles de procalcitonina reportó un negativización en 10% de los pacientes,

30% se mantuvo en niveles negativos y 13% se mantuvo con niveles altos. En el 47% de los pacientes no se registraron niveles.

El 16% de los pacientes con valores de procalcitonina por debajo del punto de corte al momento de su ingreso incrementaron por arriba de 2 mcg/L. El 77% de los pacientes que en el transcurso del estudio presentó valores de procalcitonina superiores a 2 mcg/L evolucionaron con descenso a valores por debajo del corte en los primeros 7 días de esquema antimicrobiano.

En los pacientes con valores iniciales de procalcitonina elevados (>2.0 mcg/L) se calculó un promedio de 19 días de tratamiento antimicrobiano, mientras que en pacientes con valores por debajo del punto de corte se calculó un promedio de 11 días.

Se obtienen los siguientes desenlaces secundarios respecto a mortalidad, días de estancia en unidad de cuidados intensivos y días con ventilación mecánica.

La procalcitonina con un punto de corte previamente referido en 2 mcg/L obtiene un Odds Ratio de 0.2605 protector, es decir, niveles séricos altos de procalcitonina no apoyan incremento en la mortalidad con IC 95% de 0.0278 a 2.4782, resultando  $P=0.2426$  no significativa.

Se calcula el Odds Ratio para valorar si los niveles séricos elevados de procalcitonina incrementan los días de estancia en unidad de cuidados intensivos, para lo cual se realiza prueba de Kolmogorov-Smirnov para valorar las 2 distribuciones de probabilidad entre sí, con resultado no significativo, reportándose  $P=0.09974$  traduciendo distribución de datos normal, se obtiene T de Student para muestras independientes a 2 colas con significancia de 0.05

con resultado  $T=2.20878$  con  $P=0.01682$  con una diferencia significativa de días de estancia en unidad de cuidados intensivos pediátricos en pacientes con valores séricos mayor al punto de corte con un promedio de 10 días en contraste con 4.4 días en pacientes con valores séricos de procalcitonina menor a 2 mcg/ml, por lo tanto, tenemos que niveles séricos de procalcitonina superiores a 2 mcg/ml predice el doble de días de estancia en unidad de cuidados intensivos con un Odds Ratio de 5.2813, con IC 95% de 1.2697 a 21.9663, obteniendo  $P= 0.0221$ .

En pacientes con sepsis en manejo con ventilación mecánica se asoció una media de 4 días.

Se realiza prueba de kolmogorov - Smirnov para valorar las 2 distribuciones de probabilidad entre sí de días de ventilación mecánica y niveles séricos superiores al punto de corte de procalcitonina resultado significativo reportándose  $P=0.00136$  en donde la distribución no es normal, por lo cual se utiliza Kruskal-Wallis para comparar los 2 grupos y determinar qué la diferencia sea estadísticamente significativa, obteniendo  $H=49129$ ,  $P=0.02666$  significativa, traduciendo que los pacientes con niveles séricos de procalcitonina superiores a 2mcg/ml se encuentran con ventilación mecánica en promedio 6 días, en comparación con el grupo de pacientes con niveles séricos de procalcitonina con niveles inferiores a 2 mcg/ml con promedio de 1.4 días de ventilación mecánica, con un riesgo calculado OR 4.20 con IC 0.8845 a 19.9442 obteniendo  $P= 0.0710$  no significativo.

## DISCUSIÓN

El diagnóstico de sepsis se realiza en niños con SIRS en presencia de una infección comprobada por un hemocultivo positivo, o una infección probable por una revisión completa, y a menudo, a posteriori de datos clínicos, de laboratorio y radiológicos. El hemocultivo es actualmente el estándar de referencia para la confirmación del diagnóstico de sepsis. Sin embargo, tiene limitaciones importantes y significativas, como el retraso en la obtención de resultados y un alto porcentaje de falsos negativos. El retraso en el tratamiento con antibióticos de los niños infectados se asocia con un riesgo significativo en términos de mortalidad y morbilidad.

En la campaña “Sobreviviendo a la sepsis” solo se ve un papel menor para 1 biomarcador en la práctica clínica: procalcitonina (PCT) Debido al corto tiempo entre el estímulo y la inducción de PCT (detectable después de 4 horas, pico a las 6 horas) y su larga vida media de 25 a 30 horas.

Se han publicado Varios estudios demostraron que los valores de PCT inferiores a 0,5 ng/ ml parecen ser normales; los aumentos a 0.5-2 ng/ ml parecen estar relacionados con inflamación no infecciosa, infecciones virales o bacterianas focales; los incrementos por encima de un valor de PCT de 2-2.5 ng/ ml, parecen estar relacionados con infecciones sistémicas bacterianas o por hongos [14-16]. En nuestro estudio se toma como punto de corte de procalcitonina serica de 2 mcg/ml.

En su estudio, Van Engelen et al establecen que los biomarcadores pueden ayudar a una terapia personalizada con un seguimiento guiado por biomarcadores de la respuesta al tratamiento, en el estudio realizado en el Hospital Pediátrico Moctezuma se detecta que 16% de los pacientes con valores de procalcitonina por debajo del punto corte al momento de su ingreso incrementaron a  $> 2$  mcg/L en el tiempo en que se realizó el estudio.

Se obtuvieron un total de 17 pacientes (44%) con delta de niveles de procalcitonina superiores al valor de corte en las primeras 72 horas realizándose cambio en el manejo antimicrobiano en 70%, finalmente se obtiene que 77% del total de pacientes con resultados de procalcitonina superior al punto de corte presenta un decremento hasta la negativización en los primeros 7 días de manejo antimicrobiano .

Se espera que con el incremento o mantenimiento elevado de los niveles séricos de procalcitonina se asocie a cambio de manejo antimicrobiano, sin embargo, se realizan pruebas estadísticas resultando no significativo, se utiliza como prueba confirmatoria un coeficiente de Phi para correlación dicotómica probando que no existe correlación entre el delta de los niveles séricos de procalcitonina y el cambio de esquema antimicrobiano.

En cuanto a su utilidad clínica, se observa que en 77 % de los pacientes con valores elevados de procalcitonina se asocia a respuesta a tratamiento antimicrobiano hasta presentar negativización mientras que el resto de pacientes con valores elevados se asocian a larga estancia de unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica y escalamiento en esquemas

antimicrobianos. En pacientes con procalcitonina negativa el 60% continua sin modificación con adecuada evolución.

En un estudio observacional prospectivo realizado por Downes, en 858 pacientes con sepsis, la incapacidad de disminuir el nivel de PCT en más de 80% desde la línea de base hasta el día 4 y el día 28 fue un predictor independiente de mortalidad. Se han desarrollado diferentes algoritmos PCT para ayudar a la toma de decisiones con respecto al inicio y la duración del tratamiento con antibióticos.<sup>9,10</sup> En nuestro estudio con niveles de procalcitonina superiores a 2 mcg/ml obtiene un Odds Ratio de 0.2605 protector, es decir, niveles séricos elevados de procalcitonina no es indicativo de incremento de mortalidad.

Chu et al realizaron un ensayo con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con antibióticos guiados por procalcitonina en un gran grupo heterogéneo de pacientes en UCI en un sistema de atención médica con un uso comparativamente bajo de antibióticos, la hipótesis fue que la adición de la guía de procalcitonina al tratamiento estándar podría reducir la duración del tratamiento con antibióticos y, por lo tanto, la cantidad de antibióticos administrados, sin aumentar la mortalidad o infecciones recurrentes<sup>10</sup>, sin embargo en nuestro estudio se encontró que el delta de los niveles séricos de procalcitonina con valores elevados se relaciona, en su mayoría, con cambios o escalamiento en la terapia antimicrobiana, reduciendo días de terapia con el mismo y decremento en la estancia de unidad de cuidados intensivos; sin embargo, valores no sugerentes de proceso bacteriano sistémico o decremento

de los valores del mismo no se relaciona con cambios en la terapia del mismo, observándose en algunos casos escalamiento, por lo que se considera que se utilizaron criterios clínicos o microbiológicos en la toma de decisiones para una terapia dirigida y duración de la misma.

No se han encontrado estudios significativos que comparen niveles sugerentes de infección bacteriana con mantenimiento de los mismos o incremento de al menos 20% de su valor asociado a un incremento en los días con ventilación mecánica y, por ende, de estancia en cuidados intensivos pediátricos.

## CONCLUSIONES

No se encuentra correlación por coeficiente de Phi entre el delta de niveles séricos de procalcitonina y la decisión de continuar con manejo antimicrobiano empírico y cambiar o escalar el mismo, lo que puede sugerir que los médicos a cargo del paciente utilizan otros métodos para evaluar la necesidad de ajuste antimicrobiano o que se desconoce el valor clínico de la procalcitonina.

Los niveles séricos superiores de 2 mcg/ml de procalcitonina se asociaron a incremento en días de estancia en unidad de cuidados intensivos pediátricos de manera significativa.

Los niveles séricos superiores de 2 mcg/ml de procalcitonina se asociaron a incremento en días de ventilación mecánica en pacientes pediátricos con sepsis de manera significativa.

Los niveles séricos superiores de 2 mcg/ml de procalcitonina o con incremento de 20% de su valor no se asociaron a incremento en la mortalidad de pediátricos con sepsis de manera significativa.

Por lo tanto, se sugieren las siguientes intervenciones:

Desarrollar un estudio para evaluar cuáles son las herramientas que el clínico utiliza para ajuste y duración de esquema antimicrobiano.

Se requiere del uso de procalcitonina cuantitativa para apoyar las decisiones clínicas de forma óptima.



## BIBLIOGRAFIA

1. Schlapbach, L MD, Defining Pediatric Sepsis. JAMA Pediatrics Published online February 19, 2018.
2. Napolitano, L.M Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes. SURGICAL INFECTIONS Volume 19, Number 2, 2018 a Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/sur.2017.278
3. Van Engelen, T. MDa. Joost Wiersinga, W. MDa,b. Scicluna, B. PhDa,c, Van der Poll, T. MDa,b.  
Biomarkers in Sepsis. Crit Care Clin 34 (2018) 139–152.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.010>
4. Pontrelli, G. De Crescenzo, F. Buzzetti, R. Jenkner, A. Balduzzi, S. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. BMC Infectious Diseases (2017) 17:302. DOI 10.1186/s12879-017-2396-7
5. Robinson P, De SK. How to use... Procalcitonin. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2018; 0:1–6. doi:10.1136/archdischild-2017-313699
6. De Jong, E. A van Oers. J. Beishuizen, A. Vos, P. Vermeijden, W. Haas, L.E. Loef, B.  
Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: randomised, controlled, open-label tria. LancetInfectDis2016; 16: 819–27  
February 29, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00053-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00053-0)

7. Rowland, T. Hilliard, H. Barlow, G. Procalcitonin: Potential Role in Diagnosis and Management of Sepsis. *Advances in Clinical Chemistry*, Volume 68 # 2015 Elsevier Inc. ISSN 0065-2423. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.acc.2014.11.005>
8. Davis, A. MD, MPH, FAAP, FCCM1; Carcillo, J.A. MD2; Aneja, R. MD2, Deymann, A. MD3. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Critical care medicine Journal*. June 2017. Volume 45. Number 6. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002425
9. chu, D. Mehta, A. Waalkey, A. Practice Patterns and Outcomes Associated With Procalcitonin Use in Critically Ill Patients With Sepsis. Procalcitonin in Septic ICU Patients. *Clinical Infectious Diseases®* 2017;64(11):1509–15 (1 June). DOI: 10.1093/cid/cix179u
10. Downes, K. Weiss, S. Gerber, J. A Pragmatic Biomarker-Driven Algorithm to Guide Antibiotic Use in the Pediatric Intensive Care Unit: The Optimizing Antibiotic Strategies in Sepsis (OASIS) Study. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* pp. 1–8, 2016. DOI:10.1093/jpids/piw023
11. Nellis, M MD, MS; Pon, S. MD. Giambrone, A. PhD; Coleman, N. MD, EdM. Reiss, J. MD; Mauer, E. MS. Greenwald, B. MD. The Diagnostic Accuracy of Serum Procalcitonin for Bacteremia in Critically Ill Children. *Infectious Diseases in Clinical Practice* . Volume 24, Number 6, November 2016
12. Salas, A. Gil, J.C. Pinto, I. Quintilla, JM, Sánchez J. Documento de consenso SECIP-SEUP sobre manejo de sepsis grave y Shock séptico en pediatría.

13. Kofoed, K. Andersen, O. Kronborg, -g. Tvede, M. Petersen, J. Eugen-Olsen, J. Larsen, K., Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Critical Care* 2007, 11:R38 (doi:10.1186/cc5723)
14. Sims, CR. Nguyen, TC, Mayeux, PR. Could Biomarkera Direct Therapy for yhe septic Patient?. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016 May; 357 (2): 228-39. DOI: 10.1124/jpet.115.230797. Epub 2016 Feb 8.
15. Wu, Q. Nie, J. Wu, f, Zou X, Chen F. Prognostic Value of High-Sensitivity A-Reactive Protein, Procalcirtonin and Pancreatic Stone protein in pediatric sepsis. *Med Sci Monit.* 2017 Mar 30; 23:1533-1539. PMID: 28358790.
- 16.England, J. Del Vecchio, M. Aronoff, SC. Use of serum procalcitonin in evaluation of febrile infants: a meta-analysis of 2317 patients. *J Emerg Med.* 2014.07.034. Epub 2014 Oct 1.

## ANEXOS

Gráfica 1: Distribución de género en la población general

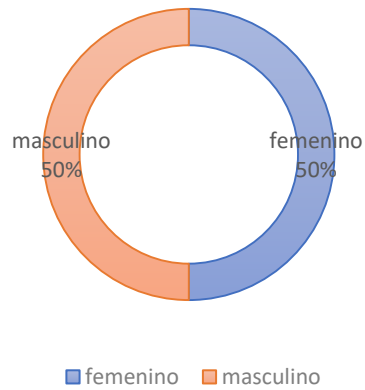


Gráfico 2: Etiología de sepsis

