



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR SILVESTRE FRENK FREUD"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

PROTEÍNA C REACTIVA Y PROCALCITONINA COMO PREDICTORES DE
MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUMONÍA
HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA



PRESENTA:

DRA. WILMA LILIANA FLORES NOLASCO

UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA
DR. "SILVESTRE FRENK FREUD"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SXI
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN EN SALUD

ASESORA DE TESIS:

DRA. MARÍA GUADALUPE LABRA ZAMORA

N° DE REGISTRO: R: 2019-3603-069



Dra. Amanda I. Olivares Sosa

DR de Educación e Investigación en Salud

UMAE Hospital de Pediatría CMNSXXI

1 Mat. 11304138

CIUDAD DE MÉXICO 2020



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.

REGISTRO DE APROBACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3603.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 042
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 032 2017121

FECHA Jueves, 19 de septiembre de 2019

M.E. María Guadalupe Labra Zamora

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PROTEINA C REACTIVA Y PROCALCITONINA COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUMONIA HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2019-3603-068

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENCIÓN


Dr. HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

Inspektor

IMSS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÈDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÌA "DR SILVESTRE FRENK FREUD"
CENTRO MÈDICO NACIONAL SIGLO XXI
AUTORIZACIÒN

COMITÈ LOCAL DE INVESTIGACIÒN EN SALUD

2019-3603-069

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en

PEDIATRÌA MÈDICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÒN DE TESIS DEL ALUMNO

Wilma Liliانا Flores Nolasco

**PROTEÌNA C REACTIVA Y PROCALCITONINA COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN
PACIENTES PEDIÀTRICOS CON NEUMONÌA HOSPITALIZADOS EN EL ÀREA DE TERAPIA
INTENSIVA PEDIÀTRICA**

PRESIDENTE

DR: LEONCIO PEREGRINO BEJARANO

VOCAL

DR: DANIEL PACHECO ROSAS

SECRETARIO

DRA: ABIGAIL HERNÀNDEZ CABEZZA

ASESORA DE TESIS

DRA: MARÌA GUADALUPE LABRA ZAMORA

ADSCRITA SERVICIO DE INFECTOLOGÌA

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Nombre. Dra. Wilma Liliana Flores Nolasco

Área de adscripción: residente de Pediatría del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, Ciudad de México

Domicilio: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc de la Ciudad de México

Teléfono: 56 276900 ext.22462

Matricula: 97370236

Correo: drafloresliliana@gmail.com

INVESTIGADORA ASOCIADA ADSCRITO AL IMSS

Nombre. Dra. María Guadalupe Labra Zamora

Área de adscripción: infectologa Pediatra del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, Ciudad de México

Domicilio: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc de la Ciudad de México.

Teléfono: 56 276900 ext. 22462

Matricula: 98374960

Correo:dra_labra@hotmail.com

AGRADECIMIENTOS

A DIOS: Por permitirme llegar hasta este momento, darme las fuerzas para seguir adelante y nunca dejarme caminar sola.

A MI ASESORA DE TESIS: Gracias Dra. Lupita por el compromiso y paciencia que me tuvo y la dedicación para que este trabajo pudiera concretarse.

A MI MADRE: Por siempre estar a mi lado en la distancia, por tus sabios consejos y alentarme a no darme por vencida en los momentos más difíciles y siempre creer en mí, por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad. Mis logros te los debo a ti querida madre.

A MI HERMANA: Por ser mi mejor amiga y a pesar de ser más pequeña me has dado grandes enseñanzas.

A MIS ABUELITOS: Por tenerme siempre presente en sus oraciones, por su gran cariño y amor que me han demostrado y depositar su confianza en mí.

A MIS PACIENTES: Mis grandes guerreros por permitirme aprender de ustedes y demostrarme que siempre vale la pena luchar.

AL IMSS: Por haberme acogido durante estos años, y ser mi segunda casa.

ABREVIATURAS

NN: NEUMONIA NOSOCOMIAL

NAV: NEUMONIA ASOCIADA A VENTILACION

CDC: CENTRO DE CONTROL DE ENFERMEDADES

IAAS: INFECCION ASOCIADA A LA ATENCION DE LA SALUD

UCI: UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

UCIN: UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES

DDS: DESCONTAMINACION DIGESTIVA SELECTIVA

DOS: DESCONTAMINACION OROFARINGEA SELECTIVA

PEEP: PRESION POSITIVA AL FINAL DE LA ESPIRACION

SAMS: S. AUREUS SENSIBLE A METILCILINA

SAMR: S. AUREUS RESISTENTE A METILCILINA

BALF: FLUIDO DE LAVADO BRONCOALVEOLAR

PCT: PROCALCITONINA

PCT: PROTEINA C REACTIVA

UFC: UNIDADES FORMADORES DE COLONIAS

EPOC: ENFERMEDAD OBSTRUCTIVA CRONICA

SDRA: SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA

ATS: SOCIEDAD TORACICA AMERICANA

IDSA: SOCIEDAD DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DE AMERICA

AUC: AREA BAJO LA CURVA

RESUMEN

PROTEÍNA C REACTIVA Y PROCALCITONINA COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUMONÍA HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA

MARCO TEÓRICO: La neumonía asociada a ventilador es una complicación pulmonar que se desarrolla después de 48 a 72 horas de la intubación endotraqueal en pacientes sometidos a ventilación mecánica, es una de las principales causas de infecciones asociadas a los cuidados de la salud. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades infecciosas reportan una tasa de neumonía asociada a ventilador de 2,9 por 1000 días de uso de ventilador, mientras que en pacientes pediátricos la incidencia va de un 2 al 17% en las unidades de cuidados intensivos. Una vez establecido el diagnóstico de neumonía asociada a ventilador la mortalidad esperada es de un 30 a 70%, por lo que se han evaluado marcadores que ayuden a predecir el pronóstico y respuesta al tratamiento. La proteína C reactiva y procalcitonina se han estudiado en población adulta encontrando que niveles elevados al día 1, 3 y 7 son predictores de desenlaces desfavorables en comparación con los pacientes que presentan niveles inferiores.

OBJETIVOS: Comparar las concentraciones de proteína C reactiva y procalcitonina séricas al día 0 y 3 del diagnóstico de neumonía asociada a ventilador en los pacientes que fallecen con respecto a los que sobreviven. Determinar la prevalencia de muerte, y el mejor valor pronóstico para proteína C reactiva y procalcitonina.

MATERIAL Y MÉTODOS Estudio de prueba diagnóstica, retrospectivo, retro lectivo, observacional y analítico, donde se analizó la base de datos 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 y la base de datos del servicio de epidemiología de la UMAE Hospital de Pediatría identificándose a los pacientes con diagnóstico de neumonía asociada a ventilación, se analizaron las determinaciones de PCT y PCR en D0 y D3 en sobrevivientes y no sobrevivientes y su correlación con la no supervivencia.

ASPECTOS ETÍCOS Debido a que fue un estudio retrolectivo y retrospectivo, se considera una investigación sin riesgo.

RESULTADOS. Se analizaron los expedientes de 132 pacientes con diagnóstico de neumonía asociada a ventilador, se excluyeron 4 por no cumplir con la definición y se eliminaron 4 que fallecieron por causas diferentes, se dividieron en dos grupos los casos aquellos que fallecieron los cuales fueron un total de 45 pacientes y los controles los que sobrevivieron que representaron 79 pacientes. No se encontraron diferencias sociodemográficas que fueran estadísticamente significativas en ambos grupos. Los niveles de procalcitonina y proteína C reactiva fueron mayores en el día 0 y 3 en el grupo de no sobrevivientes con un IC del 95% y un valor de $p < 0.05$. Se realizaron curvas ROC teniendo un mejor rendimiento de la prueba en el día 3 para ambos biomarcadores con un área bajo la curva de 0.79 y 0.75 para procalcitonina y proteína C reactiva respectivamente. El mejor valor de corte en el día 3 para PCT fue de $>1.7 \text{ ng/ml}$ y para la proteína C reactiva $>55 \text{ mg/L}$, con un OR de 12.9 y 5.7 respectivamente. La prevalencia de muerte fue de 35.1%.

CONCLUSIONES Los niveles de PCT y PCR en el D3 fueron significativamente más altos en el grupo de los no sobrevivientes en comparación con los sobrevivientes, siendo buenos predictores de muerte, y de estos la procalcitonina tiene mejor rendimiento.

ÍNDICE

ANTECEDENTES.....	9-15
JUSTIFICACIÓN.....	16
PREGUNTA INVESTIGACIÓN.....	17
HIPÒTESIS.....	17
OBJETIVOS.....	18
MATERIAL Y MÈTODOS.....	18
CRITERIOS DE INCLUSIÒN, EXCLUSIÒN.....	18-19
VARIABLES INDEPENDIENTES.....	20
VARIABLES DEPENDIENTES.....	21-22
DESCRIPCIÒN DEL ESTUDIO.....	23
ANÀLISIS ESTADÍSTICO.....	24
ASPECTOS ÈTICOS.....	24
RESULTADOS.....	25-31
Gráfico 1.....	25
Tabla 2.....	26
Gráfico 3.....	27
Tabla 4.....	28
Gráfico 5.....	29
Tabla 6.....	29
Gráfico 7.....	30
Gráfico 8.....	31
Tabla 9.....	31
DISCUSIÒN.....	32-33
CONCLUSIONES.....	33
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	34
HOJA DE RECOLECCIÒN DE DATOS.....	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÀFICAS.....	36-37

ANTECEDENTES

DEFINICIÓN:

La neumonía nosocomial (NN) se presenta 48 horas después del ingreso hospitalario y se considera que no estaba en periodo de incubación al momento del ingreso. Cuando el paciente tiene 48 horas o más de ventilación mecánica se considera que es una neumonía asociada a ventilador (NAV) . (1)

Según el tiempo de aparición se puede clasificar en:

-PRECOZ O DE INICIO TEMPRANO: Se inicia en los primeros días de la ventilación mecánica o de ingreso entre los 4 y 7 días, la producen bacterias que colonizan oro faringe en condiciones normales, que llegan a las vías inferiores por aspiraciones convirtiéndose en agentes oportunistas como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* sensible a metilicina y *Haemophilus influenzae* y enterobacterias no multiresistentes. (2,3)

TARDÍO: Cuando se desarrolla después de los 7 días de la intubación y está causada por patógenos hospitalarios que colonizan progresivamente la orofaringe durante el ingreso como *S. aureus metilcinolresistente*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* o *Acinetobacter spp* y bacilos Gram negativos multiresistentes. Aparece generalmente en pacientes que previamente han recibido tratamiento antibiótico lo que facilita la colonización y sobreinfección por cepas multiresistentes. (3,4)

EPIDEMIOLOGIA:

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) informaron una tasa media de NAV de 2,9 por 1000 días de uso ventilador, mientras que los estudios pediátricos en todo el mundo informan una incidencia del 2 al 17%. (5)

En México según el informe del 2015 de las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) en la RHOVE reportan a la neumonía asociada a ventilación como la segunda infección más frecuente con una incidencia de 20.7%. (6)

Así mismo en México solo se encontraron dos artículos donde se incluyeron población adulta, que reportan la tasa específicamente de neumonía asociada a ventilación mecánica, el primero de ellos se realizó en la unidad de cuidados intensivos (UCI) del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social e incluyó 643 pacientes con un diseño retrospectivo, se utilizaron los criterios CDC y se reportó una incidencia del 11 % (IC95% 5:22- 16.76%). El segundo estudio se realizó en la UCI del Hospital Ángeles Centro Médico de Potosí donde se incluyeron 66 pacientes con un diseño retrospectivo y con los criterios de la CDC y con una incidencia del 33 % con tasa de 47 casos por 1000 días de ventilador. (7)

Dentro de la incidencia reportada en población pediátrica, en un estudio realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI del periodo de 1 mayo del 2008 a 31 de mayo del 2009 donde se incluyeron 113 pacientes los cuales desarrollaron infección nosocomial, en donde la neumonía asociada a ventilación ocupó el 4º lugar en frecuencia con una incidencia reportada de 8%. (8) En otro estudio realizado en la UCI del mismo hospital se reportó una incidencia de NAV 15%. (9)

FACTORES DE RIESGO:

Estos factores pueden ser extrínsecos o intrínsecos, el más importante de ellos es la ventilación mecánica la cual aumenta el riesgo en promedio de 6 a 21%, otros factores extrínsecos son la reintubación oro traqueal, uso de antibioticoterapia previa, antiácidos, antagonistas H₂, inmunosupresores, intervenciones quirúrgicas o las sondas nasogástricas mientras que dentro de los factores intrínsecos se encuentran la enfermedad de base, estado de inmunosupresión, desnutrición, hospitalización prolongada o alteraciones en el nivel de conciencia, dentro de las neumonías asociadas a ventilación se incluyen la traqueostomía, el reflujo gastroesofágico y presencia de estenosis subglótica.(10)

Por otro lado, también se ha encontrado que la administración de antibióticos de manera prolongada y profiláctica en las UCI trae consigo la colonización por microorganismos patógenos resistentes causantes de sobreinfección.(11)

PREVENCIÓN

En primer lugar, reducir la exposición a factores de riesgo para NAV es la forma más eficiente de prevenir el inicio de NAV, por lo tanto la intubación debe evitarse siempre que sea posible, y estrategias como la ventilación con presión positiva no invasiva, la sedación y los protocolos de destete deben usarse para reemplazar o acortar la ventilación mecánica. Las únicas medidas preventivas que impactaron positivamente la mortalidad son la descontaminación digestiva selectiva (DDS) y la descontaminación oro faríngea selectiva (DOS), se menciona en un estudio el uso de la clorhexidina. (12)

FISIOPATOGENIA:

La fisiopatología de la NAV está mediada en gran parte por la introducción de un cuerpo extraño en la vía aérea alta, el tubo endotraqueal. Esto altera los mecanismos naturales que impiden el acceso de microorganismos al tracto respiratorio bajo. La utilización del tubo endotraqueal se asocia con un impedimento significativo de la evacuación mucociliar de secreciones, al igual que con la formación de biopelículas bacteriales sobre el polímero del tubo endotraqueal, microaspiración y filtración de secreciones orofaríngeas alrededor del manguito inflado del tubo endotraqueal. (13)

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se basa tradicionalmente en síntomas clínicos y criterios radiográficos que requieren una confirmación bacteriológica como lo detalla la CDC (14)

Los criterios diagnósticos según la CDC incluyen:

- Criterios clínicos los cuales son: Fiebre /hipotermia, secreciones traqueales purulentas o cambio en las secreciones, deterioro en la oxigenación y/o ventilación.
- Radiológicos los cuales incluyen: 1 o + de los siguientes:
 - o Infiltrado nuevo o progresivo
 - o consolidación
 - o cavitación, neumatocele en < 1 año,
- Paraclínicos: leucopenia o leucocitosis, PCT y/o PCR elevada.
- Microbiológico: Hemocultivo y/o cultivo positivo de secreción respiratoria.

- Aumento en la presión positiva de fin de espiración (PEEP) de al menos 3 cmH₂O para el mantenimiento de la oxigenación en un paciente cuya PEEP estuviera estable o disminuyendo en los 3 días anteriores al incremento
- Y/o un aumento de más del 20% en la FiO₂ mínima diaria. (15)

En cuanto a la toma de hemocultivos existe controversia ya que solo el 15% de los pacientes con NN presentan bacteriemia, sin embargo debido a que puede ser una herramienta útil para poder dirigir un tratamiento ya sea para desescalar o escalar un tratamiento insuficiente. En algunos estudios se ha encontrado mayor riesgo de mortalidad en los que presentan bacteriemia, aún es una herramienta diagnóstica de utilidad. (14)

MÉTODOS MICROBIOLÓGICOS

- Aspirado traqueal: es el método más sencillo de obtener secreciones respiratorias. Los cultivos cualitativos tienen una alta sensibilidad ya que suelen identificar organismos que se recuperan mediante técnicas invasivas, pero su valor predictivo positivo es bajo. Los cultivos cuantitativos tienen márgenes de sensibilidad y especificidad muy amplios. La mayor especificidad se obtiene empleando un punto de corte $> 10^5$ UFC/ml. (16)

- Lavado bronco alveolar: presenta buena sensibilidad, con una especificidad cercana al 80%, mejorando mucho estos resultados mediante la investigación de microorganismos intracelulares. Generalmente se emplea un punto de corte $>10^4$ UFC/ml. (16)

- Broncoscopia con toma de muestra con cepillado mediante catéter telescópico: buena especificidad con un punto de corte recomendado $>10^3$ UFC/ml (16)

En conclusión, se deben emplear la asociación de criterios clínicos y radiológicos apoyados por una prueba diagnóstica de elección que sería el examen microscópico y cultivo cuantitativo de secreciones del tracto respiratorio inferior. (16)

CRITERIOS DE GRAVEDAD DE NEUMONÍA NOSOCOMIAL

Dentro de los criterios que se mencionan son: (17)

- Necesidad de ingreso en UCI
- Datos de dificultad respiratoria: manifestados por la utilización de músculos accesorios de la respiración (taquipnea sin fiebre, aleteo nasal, tiraje supraesternal, tiraje intercostal, disociación tóraco-abdominal, quejido espiratorio)
- Índice de Kirby menor a 300 o Índice de Oxigenación mayor a 7
- Necesidad de intubación orotraqueal y soporte ventilatorio invasivo o no invasivo,
- Incapacidad para mantener una SatO₂ $>90\%$ con FiO₂ $> 50\%$, PCO₂ > 65 mmHg o un aumento mayor a 20 mmHg con relación a mediciones previas.
- Progresión radiográfica o cavitación en <48 hrs
- Afección multilobar.

- Evidencia de sepsis grave: definida por la presencia de sepsis más la presencia de falla cardiovascular o síndrome de dificultad respiratoria aguda o dos más de las siguientes fallas orgánicas: neurológica, hematológica, renal o hepática.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe instaurarse lo antes posible, el tratamiento empírico apropiado se refiere al uso de antibióticos de manera apropiada y correcta con buena penetración al sitio de infección y cuando este indicado en combinación. Para poder iniciar un tratamiento empírico adecuado es importante conocer la microbiota del hospital y de cada unidad de hospitalización. (18)

En la siguiente tabla se muestra los microorganismos aislados más frecuentemente y la recomendación de antimicrobiano. (19) Ver tabla 2

Tabla 1 RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO EMPÍRICO INICIAL DE LA NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN

GRUPO	CARACTERÍSTICAS	MICROORGANISMOS DIANA	TRATAMIENTO RECOMENDADO
Grupo 1 (bajo riesgo de infección por microorganismos resistentes)	< 4 días en UCI o < 7 días en el hospital No haber recibido antibiótico en los últimos 15 días Si otros factores de riesgo de colonización orofaríngea crónica por microorganismos multiresistentes	<ul style="list-style-type: none"> • <i>S. pneumoniae, H Influenzae, SAMS, enterobacterias sensibles, bacterias de flora saprofita de la vía respiratoria superior (Corynebacterium sp, Streptococcus grupo viridans, Staphylococcus coagulasa negativo, Neisseria spp, etc)</i> 	Ampicilina +Sulbactam o Ceftriaxona o cefotaxima.
Grupo 2 (alto riesgo de infección por microorganismos multiresistentes)	>4 días en UCI o > 7 días en el hospital Haber recibido antibiótico en los últimos 15 días con otros factores de riesgo de colonización orofaríngea crónica por patógenos multiresistentes (neurocirugía,SDRA, EPOC,traumatismo craneoencefálico, corticoides o uso de ventilación prolongada	<i>P.aeruginosa,Acinetobacter spp,S maltophilia,enterobacterias multiresistentes y SAMR</i>	Cobertura para gramnegativos (teniendo en consideración los patrones de resistencia locales) Carbapenems (imipenem,meropenem) o cefepime o ceftazidima o piperacilina tazobactam o fluoroquinolonas (ciprofloxacino y nuevas fluoroquinolonas)+ tratamiento combinado con aminoglucósido o ciprofloxacino +- (según frecuencia local de incidencia de SAMR)glucopeptidos (vacomicina,teicoplanina)o linezolid o quinupristina – dalfopristina

*UCI (unidad de cuidados intensivos), SAMS (S. aureus sensible a metilcilina), SAMR (S.aureus resistente a metilcilina)

PAPEL DE LA PROCALCITONINA Y LA PROTEINA C REACTIVA EN LA NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN

Un biomarcador ideal de NAV sería una sustancia medible en el suero o en el fluido de lavado broncoalveolar (BALF) que estuviera elevada de manera confiable, o disminuida de manera sistemática en estos pacientes, que respondiera a la terapia y que no estuviera alterada en pacientes críticamente enfermos sin NAV. Los biomarcadores serían útiles para facilitar el diagnóstico y el tratamiento precoz. (15)

Los marcadores de respuesta inflamatoria sistémica se han estudiado en su relación con la predicción de la sepsis, en particular la procalcitonina ha sido evaluada como un marcador de sepsis o infección. Las infecciones bacterianas generalizadas graves con manifestaciones sistémicas se asocian con un aumento de los niveles séricos de procalcitonina (PCT), por el contrario las infecciones virales o las infecciones bacterianas localizadas o las reacciones inflamatorias de origen no infeccioso tienden a aumentar los niveles de PCT pero no de manera significativa a diferencia de las infecciones generalizadas.

Teniendo en cuenta que la variabilidad de los niveles de PCT al inicio puede indicar una infección persistente mientras que la disminución de sus valores sugiere una resolución. Los predictores de mortalidad en sepsis tanto en NAV incluyen tanto proteína C reactiva (PCR) como PCT los cuales son biomarcadores que evalúan el pronóstico. (20-21)

La infección bacteriana generalizada con manifestaciones sistémicas se asocia al incremento de PCT sérica, algunos estudios describen a la PCT como predictor de severidad en sepsis. En un estudio prospectivo observacional se evaluó la elevación de PCT en los días 1, 3,7 como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía asociada a ventilación. El estudio se realizó en el Hospital Universitario de Zonguldak en el periodo comprendido entre Noviembre 2007 y diciembre 2008 , se incluyeron a los pacientes ingresados en neumología tanto de medicina interna como de cirugía e ingresados en UCI, se excluyeron a los pacientes con infección extra pulmonar. Se incluyeron en total 45 pacientes con edades entre 19-87 años, de los cuales 22 pacientes murieron antes de llegar a los 28 días posteriores al diagnóstico de neumonía,5 pacientes murieron antes de los 7 días. En el estudio mencionado la elevación de PCT en el día 3 y 7 tuvo relevancia en los pacientes que no sobrevivieron a diferencia de los sobrevivientes. La elevación de PCT > 1ng/ml en el día 3 fue un fuerte predictor de mortalidad, mientras que en la elevación de PCR no hubo diferencias entre los sobrevivientes que en los no sobrevivientes es decir no hubo correlación entre elevación de PCR y mortalidad. Por lo cual se concluyó que la determinación sérica de PCT es un marcador pronóstico superior en comparación con PCR como predictor de mortalidad en pacientes críticamente enfermos que desarrollaron neumonía asociada a ventilación. (22).

Así mismo en otro estudio se investigó el valor de la determinación de procalcitonina como marcador pronóstico durante la NAV, fue un estudio de tipo prospectivo observacional que se realizó en una unidad de cuidados intensivos de un hospital universitario, en el periodo de febrero 2002 a abril del 2003 se incluyeron a los pacientes con diagnóstico de neumonía asociada a ventilación y se agruparon en dos grupos, resultado favorable o desfavorable (definido como muerte o recurrencia). Los niveles de procalcitonina se midieron en los días 1, 3,7 para todos los pacientes. Se incluyeron a un total de 63 pacientes de los cuales 38 obtuvieron resultados desfavorables (14 murieron, 21 tuvieron recurrencia, 3 mas infección extrapulmonar) en el día 1 estaban más gravemente enfermos que los pacientes con un resultado favorable y los niveles de procalcitonina fueron significativamente más altos desde el día 1 al día 7 en pacientes con resultados desfavorables, por lo cual los niveles séricos de procalcitonina se consideraron como marcador pronóstico de muerte. (23) Ver tabla 3

TABLA 2 ANÁLISIS MULTIVARIADO DE FACTORES UTILIZADOS PARA DIFERENCIAR ENTRE PACIENTES CON RESULTADOS FAVORABLES Y NO FAVORABLES

FACTORES ASOCIADOS CON RESULTADOS FAVORABLES	OR	IC95%	P
Día 1 Procalcitonina > 1ng/ml	12.3	2.4-62.2	0.002
Día 3 Procalcitonina>1.5ng/ml	24.6	4.6-122.3	<0.0001
Día 7 Procalcitonina>0.5ng/ml	64.2	11.1-375.5	<0.0001

Tomado de Charles Eduard, Valerie Guerin, Procalcitonin Kinetics as a Prognostic Marker of Ventilator-associated Pneumonia, 2005, 171(1) 48-53 Tabla 3 (23)

En otro estudio realizado en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Porto Alegre en un periodo de Octubre del 2003 al periodo de Agosto 2005 se incluyeron 75 pacientes con el diagnóstico de neumonía asociada a ventilación en los cuales se excluyeron a pacientes con el diagnóstico de SIDA o neutropenia menor de 500 células, en este estudio se recopilaron las determinaciones de PCR y PCT durante los días 0, 3, 4 donde se buscó evaluar el valor de procalcitonina y PCR ,como resultado los niveles de PCT fueron significativamente más altos en día 0 y día 4 en los no sobrevivientes además de ser predictivos de supervivencia con OR: 4.43 .La medición de la PCT y PCR al inicio y al cuarto día de tratamiento puede predecir la supervivencia de los pacientes con neumonía asociada a ventilación. Una disminución de PCT y PCR al cuarto día de tratamiento puede predecir la supervivencia de los pacientes con NAV. (24)

PRONÓSTICO EN NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN

Se han evaluado diversos factores que pueden afectar el pronóstico de los pacientes diagnosticados con NAV, en un estudio se evaluó entre junio de 2002 y junio de 2011 a los pacientes con NAV ingresados en la UCI. El diagnóstico de NAV se realizó de acuerdo con los criterios de 2005 de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de

América / Sociedad Torácica Americana (ATS / IDSA). Se compararon las causas de neumonía temprana y tardía según la UCI y la admisión hospitalaria y se encontró que las bacterias resistentes eran más comunes en las neumonías clasificadas como de inicio tardío según la admisión en la UCI. (25)

En un estudio realizado de manera retrospectiva en un Hospital de adultos en China, durante el periodo de enero 2010 a diciembre del 2014, se correlacionó la relación entre el nivel de procalcitonina sérica y el riesgo de mortalidad en pacientes críticamente enfermos. Se incluyeron un total de 115 pacientes con diagnóstico de NAV, 61 pacientes del sexo masculino y 54 pacientes del sexo femenino con edad media entre 65 años, 40 pacientes tenían diabetes mellitus 2 y 43 tenían enfermedades cardiovasculares. Encontraron que niveles séricos de PCT elevados fueron un factor de riesgo independiente para mortalidad a los 2 meses después del diagnóstico con un OR de 2.38, con un IC del 95% 1.26 a 4.5 con un valor de $p = 0.008$, por lo que sugieren que podría ser un biomarcador pronóstico en este tipo de pacientes (26).

En el 2015 se publicó una revisión sistemática y meta análisis donde se analizaron estudios en los cuales se compararon niveles de PCT en sobrevivientes con respecto a los no sobrevivientes en pacientes con sepsis y choque séptico. Se incluyeron 25 estudios realizados en adultos y se consideró mortalidad a los 28 días después del diagnóstico para el análisis, la fuente más frecuente de infección fueron pulmonar 42.4%, abdominal 23.5 %, tracto urinario 12.3%, e infección de piel y tejidos blandos en un 4%. Los niveles de PCT en los sobrevivientes fueron bajos con respecto a los que fallecieron al día 1 del diagnóstico con una diferencia de medias de -6.02 ng/ml y un IC 95% que va de -10.1 a -2.03 con un valor de $p < 0.00001$; esta diferencia continuó siendo significativa para el día 3 con una diferencia de media de -5.96 ng/ml con IC -0.15 a -9.78 y p menor a 0.05. Derivado de lo anterior se concluye que los niveles de PCT en pacientes sobrevivientes son inferiores a los niveles en los no sobrevivientes resultando esto en un posible indicador pronóstico. (27).

Otro marcador estudiado es la PCR ya que fue la primer proteína de fase aguda que se describió y la cual se sintetiza en los hepatocitos, bajo el control de citosinas que se originan en el sitio de la patología, sin embargo el uso de una sola medición de la PCR en el diagnóstico de neumonía asociada a ventilación no ha demostrado resultados consistentes, sin embargo el seguimiento de la dinámica de la PCR puede ser útil en la predicción temprana de neumonía asociada a ventilación y de respuesta a los antibióticos. (28)

En un estudio se evaluaron los niveles de PCT y PCR así como el comportamiento cinético como predictor de supervivencia en pacientes adultos con neumonía asociada a ventilador y con desarrollo de choque séptico. Se incluyeron 45 pacientes y se observó que en los pacientes no sobrevivientes los niveles de PCT fueron significativamente más altos al día 1 y 7 en comparación con los sobrevivientes. Mediana de 0.52 (no sobrevivientes) y 0.34 (sobrevivientes) para el día 1; 4.24 (no sobrevivientes) y 0.42 ng/ml (sobrevivientes) para el día 7. (29).

JUSTIFICACIÓN

La neumonía nosocomial es la segunda infección asociada a la atención sanitaria con una prevalencia en población pediátrica según estudios previos realizados en esta unidad entre 8 y 15%.

El Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI es un hospital de tercer nivel el cual recibe pacientes con diferentes patologías que durante su estancia se complican y requieren asistencia ventilatoria complicandose con neumonía nosocomial, generando estancia prolongada, mayor morbi-mortalidad y costos, por lo cual es necesario el uso de herramientas de laboratorio que aporten información para predecir si el evento de neumonía asociada a ventilación tendrá un desenlace desfavorable y establecer de manera anticipada medidas oportunas y pertinentes para mejorar la supervivencia.

Los biomarcadores más estudiados como predictores de muerte son la PCT y PCR en adultos, mostrando que pueden ser útiles para predecir muerte.

Por lo cual surge la necesidad de establecer la correlación entre la elevación de la procalcitonina y PCR como predictores de mortalidad en niños con neumonía asociada a ventilación ya que no existe información suficiente sobre reactantes de fase aguda en población pediátrica y la mayoría de estudios que se han realizado y las aportaciones en la literatura se basan en lo encontrado en población adulta.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neumonía nosocomial es una patología muy frecuente que hoy en día es la segunda infección nosocomial en frecuencia tras la infección urinaria y ha cobrado importancia debida a que constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad hospitalaria que si bien se asocia más a los pacientes con enfermedades concomitantes lo es también hasta de 6- 20 veces más frecuente en pacientes que reciben ventilación mecánica asistida, generando esto estancia hospitalaria prolongada e incremento en la morbi-mortalidad.(30)Por lo cual es de suma importancia realizar un diagnóstico temprano con la finalidad de instaurar un manejo oportunamente y disminuir el riesgo de complicaciones, está bien documentado la utilización de PCT como parámetro diagnóstico y de evaluación en la respuesta al tratamiento antibiótico en infecciones del tracto respiratorio inferior ya sea adquiridas en la comunidad o nosocomiales, elevándose desde las primeras 3 - 4 horas, de acuerdo a estudios realizados se reporta que sus incrementos consecutivos pueden identificar a pacientes con alto riesgo de mortalidad ,así mismo la PCR se ha visto su elevación en infecciones invasivas y también se ha evaluado como marcador pronóstico.

Por lo cual surge la siguiente pregunta de investigación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En los pacientes con diagnóstico de neumonía asociada a ventilación admitidos en el área de terapia intensiva pediátrica, durante el periodo de julio 2017 a junio 2019:

Los niveles de PCT y PCR determinados al día 0 y 3 del diagnóstico estarán más elevados en los pacientes que fallecen con respecto a los sobrevivientes?

HIPÓTESIS

En los pacientes pediátricos con diagnóstico de neumonía asociada a ventilación que murieron tendrán niveles de PCR y PCT mayores a 10mg/L y 1.5ng/ml (respectivamente) en el día 0 y 3 (23, 31) en comparación con los sobrevivientes.

OBJETIVO GENERAL

- Comparar las concentraciones de PCR y PCT séricas al día 0 y 3 del diagnóstico de neumonía asociada a ventilación en los pacientes que fallecen con respecto a los que sobreviven.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la prevalencia de muerte en los pacientes con diagnóstico de neumonía asociada a ventilación admitidos en el área de terapia intensiva pediátrica, durante el periodo de julio 2017 a junio 2019.
- Determinar mediante curvas ROC el mejor valor pronóstico de mortalidad de PCR y PCT.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Base de datos 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” Registro: R-2017-3603-36. Periodo Julio 2017 a junio 2018.

Base de datos del servicio de epidemiología de la UMAE Hospital de Pediatría Periodo de julio 2018 a junio 2019.

- **Lugar de realización del estudio:** Unidad de terapia Intensiva Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- **Diseño:** Estudio de prueba diagnóstica. Retrospectivo, retrolectivo, observacional y analítico.
- **Definición de grupos:**
 - - Caso: Pacientes con neumonía asociada a ventilación que fallecieron secundario a esta, en un lapso de 21 días después del diagnóstico.
 - Control: Pacientes con neumonía asociada a ventilación que sobrevivieron en un lapso de 21 días después del diagnóstico.
- **Periodo de estudio:** 1 de julio de 2017 a junio de 2019.

Criterios de inclusión

- Pacientes pediátricos del género masculino o femenino que se encuentren registrados con diagnóstico de neumonía asociada a ventilación .
- Pacientes de 1 mes a 18 años de edad.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de neumonía de otro tipo diferente a la asociada a ventilación
- Pacientes en los cuales se descartó el diagnóstico por no cumplir con los criterios

Criterios de Eliminación:

- Pacientes sin determinación sérica de PCT y PCR al día 0 y 3.
- Expedientes incompletos.
- Pacientes que fallecieron por causas diferentes a NAV.

VARIABLES INDEPENDIENTES

PROCALCITONIA SERICA:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Es un reactante de fase aguda precursor proteico de la calcitonina sintetizado en células como las sistema fagocitico mononuclear del sistema neuroendocrino difuso del pulmón, e intestino, hepatocitos, y células del páncreas, colon, riñón, y testículos cuya función se considera como mediador de la inflamación sistémica que participa con un papel amplificador y sostenedor de la respuesta inflamatoria sistémica.

DEFINICIÓN OPERACIONAL:

Es un estudio pedido por el médico tratante de manera rutinaria (de lunes a viernes), y tomada por el servicio de laboratorio y reportada en la plataforma electrónica del Hospital.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa Continua.

ESCALA DE MEDICIÓN: ng/ml

PROTEÍNA C REACTIVA:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Reactantes de Fase aguda que se incrementa en procesos inflamatorios inespecificos y en infección tanto bacteriana como no bacteriana siendo mayor en estado infecciosos que en inflamatorios que es sugestiva de proceso infeccioso bacteriano neumónico con cifras mayores de 40mg/dl.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Estudio solicitado por rutina como parte del abordaje de los niños y reportado por el servicio de laboratorio en la plataforma electrónica del Hospital.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa continua.

ESCALA DE MEDICIÓN: mg/L

VARIABLE DEPENDIENTE

MUERTE

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: La mortalidad es la condición de ser mortal, por tanto, de ser susceptible a la muerte. Aparece cuando la respuesta del organismo a la infección daña a sus propios órganos y tejidos y puede desembocar en shock, el fracaso de múltiples órganos y la muerte.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Paciente finado durante el tiempo del estudio secundario al proceso neumónico grave. Se verificara en el expediente y se observara la fecha de defunción que haya ocurrido desde el diagnóstico de Neumonía hasta 21 días después.

TIPO DE VARIABLE: Nominal dicotómica.

ESCALA DE MEDICIÓN: Si fallece/no fallece

VARIABLES CONFUSORAS:

ETIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Causa de un determinado fenómeno o enfermedad. Se origina del griego que significa dar una razón a, de esta manera corresponde a dar la razón de un hecho.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se evaluara por medio de cultivo de secreción bronquial o sangre periférica al momento de la sospecha diagnóstica y relacionada clínicamente con foco neumónico.

TIPO DE VARIABLE: NOMINAL POLITOMICA

ESCALA DE MEDICIÓN: 1. Bacteriana, 2. Viral, 3. Fúngica 4. Sin aislamiento

SEXO:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Dícese del genero determinado genotípicamente por los cromosomas XX o XY y que fenotípicamente dan características de femenino o masculino respectivamente.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Masculino o femenino

TIPO DE VARIABLE: Nominal Dicotómica

ESCALA DE MEDICIÓN: Hombre o mujer

EDAD:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Escala de medición en relación al tiempo desde el nacimiento hasta el momento actual.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Pacientes con edades desde los 0 meses hasta los 16 años 11 meses de edad.

TIPO DE VARIABLE: Universal /Cuantitativa continua

ESCALA DE MEDICIÓN: meses.

LEUCOCITOSIS:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Determinación por laboratorio del número de leucocitos /mm³ cuyo valor normal en pediatría se reporta de acuerdo a edades sin embargo con un rango entre 6000 a 15 000 y que suele incrementarse durante procesos infecciosos de etiología bacteriana con predominio de neutrófilos.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se considerara leucocitosis en nuestra muestra cuando se determine una cuenta de leucocitos mayor de 15 000 con neutrofilia según la BHC tomada durante su hospitalización.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa continua

ESCALA DE MEDICIÓN: cel/mm³

ENFERMEDAD DE BASE:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Se refiere a la enfermedad o trastorno primario.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se verificara en el expediente del paciente la presencia de alguna o algunas enfermedades de base aparte del proceso neumónico con el que curse en el momento del internamiento.

TIPO DE VARIABLE: Nominal dicotómica

ESCALA DE MEDICIÓN: 1.-Cardiopatías; 2.- Neoplasias; 3.- Neurológicas; 4.- Gastrointestinal; 5.-Defectos congénitos o genéticos; 6.-Ninguna

CONFIRMACIÓN MICROBIOLÓGICA

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Aislamiento por medio de cultivo de algún agente infeccioso como agente etiológico del proceso neumónico.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Todo paciente el cual cuente en su historial de laboratorio con aislamiento de algún microorganismo durante su estancia en el servicio de terapia intensiva ya sea bacteria, virus, hongo o parasito.

TIPO DE VARIABLE: Nominal dicotómica

ESCALA DE MEDICIÓN: Con aislamiento /Sin aislamiento

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

Se revisó la base de datos 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” Registro: R-2017-3603-36. Periodo Julio 2017 a junio 2018 y el reporte de neumonías nosocomiales registradas por epidemiología durante julio 2018 a junio 2019

- Se identificaron los casos de neumonía asociada a ventilación, posteriormente se revisó en el archivo clínico los expedientes para obtener las variables de estudio.
- El estudio se realizó en forma retrolectiva. Se identificó a los pacientes que ingresaron en el periodo de estudio comprendido entre julio del 2017 a junio del 2019 que durante su estancia en la terapia intensiva pediátrica cursaron con neumonía asociada a ventilación, la evolución de esta y el desenlace hasta los 21 días. Una vez identificados, se acudió al archivo clínico del hospital donde se revisó para cada una de las variables del estudio. Así como la revisión de la medición de reactantes de fase aguda en la plataforma en internet de laboratorio tales como PCR y procalcitonina al día 0 y al día 3 día de inicio de la infección y se compararán sus niveles elevados sobre todo en el día 3 entre ambas y su correlación de esta elevación con mayor mortalidad.
- Los datos se anotaron en una hoja de recolección de datos diseñada para el estudio. Una vez obtenidos los datos completos se pasaron a una base de datos en el programa Excel. Una vez capturada la información se limpió la base de datos y se trasladó la información al programa SPSS versión 22 en donde se realizó el análisis estadístico final.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Estadística descriptiva: para variables cuantitativas se calculó la medida de tendencia central y distribución. Se realizó t studen para variables cuantitativas de libre distribución. Para variables cualitativas se determinaron frecuencias y porcentajes. Para comparación de porcentajes y frecuencias de grupos se usó prueba de Chi ² . Para comparación de variables cuantitativas entre grupos, de acuerdo a la distribución se usarán pruebas paramétricas o no paramétricas (T studen o U-Mann Whitney).

Analisis bivariado: se emplearon curvas ROC para determinar el área bajo la curva para mortalidad, así como el mejor valor para sensibilidad y especificidad, con valor predictivo positivo y negativo, así como razón de verosimilitud positiva y negativa.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio no representa riesgos para el paciente, basado de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de acuerdo a lo establecido en título segundo, capítulo I, artículo 17 publicado en el diario oficial de la federación.

Investigación sin riesgo : Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta;

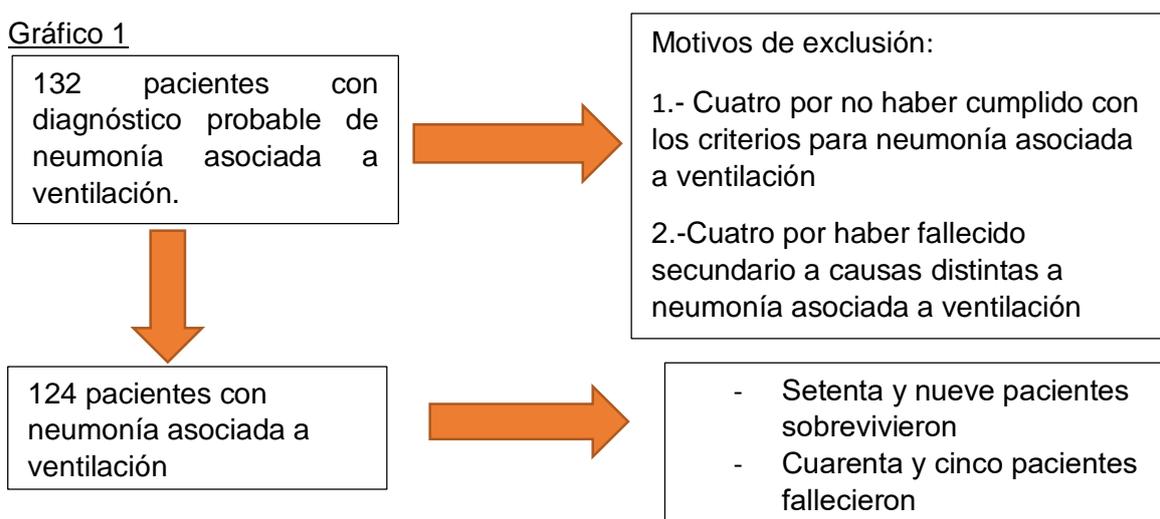
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

- Recursos: Se revisaron los expedientes de los pacientes hospitalizados en terapia intensiva pediátrica en el periodo de julio de 2017 a Julio 2019 que cursaron con neumonía asociada a ventilación y que contaron con determinaciones séricas de PCR y procalcitonina.
- Otros recursos materiales: papel bond, lápices, computadoras
- Financiamiento: Este estudio no genero costos debido a que se revisaron los expedientes de pacientes que contaron con determinaciones de procalcitonina y PCR en los pacientes con neumonía grave. Y son estudios que en esta unidad se solicitan de manera rutinaria
- Considerando lo anterior fue un estudio factible

RESULTADOS:

Se analizaron los datos de 132 expedientes clínicos de pacientes de la unidad de terapia intensiva pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI que ingresaron en el periodo de Julio 2017^a Junio 2019, con diagnóstico de neumonía nosocomial asociada a ventilación; 4 pacientes se eliminaron por no haber cumplido los criterios para el diagnóstico de neumonía asociada a ventilación y cuatro más por haber fallecido durante el periodo de estudio secundario a causas diferentes a la propia neumonía (las causas fueron: choque cardiogénico en dos pacientes , edema cerebral, endocarditis) , quedando 124 pacientes para nuestro estudio. Ver gráfico 1

Gráfico 1



Ciento veinticuatro pacientes cumplieron los criterios de inclusión para nuestro estudio, los cuales se agruparon en dos categorías sobrevivientes y no sobrevivientes, dentro de sus características sociodemográficas se reportan predominancia del sexo masculino dentro del grupo de los sobrevivientes con un total de 48(60.8%) pacientes, mientras que dentro del grupo de los no sobrevivientes hubo predominancia del sexo femenino con 27(60%) pacientes. Dentro de los grupos de edades en ambas categorías predominaron los lactantes 41(51.9%) en los sobrevivientes y 18(40%) en los no sobrevivientes. La enfermedad de base más frecuente presente en ambos grupos fue cardiopatías, con una distribución en los sobrevivientes de 44(55.7%) pacientes y en los no sobrevivientes 17(37.8%) pacientes, en segundo lugar en frecuencia las neoplasias en 13(16.5%) pacientes de los sobrevivientes y en 11(24.4%) pacientes de los no sobrevivientes.

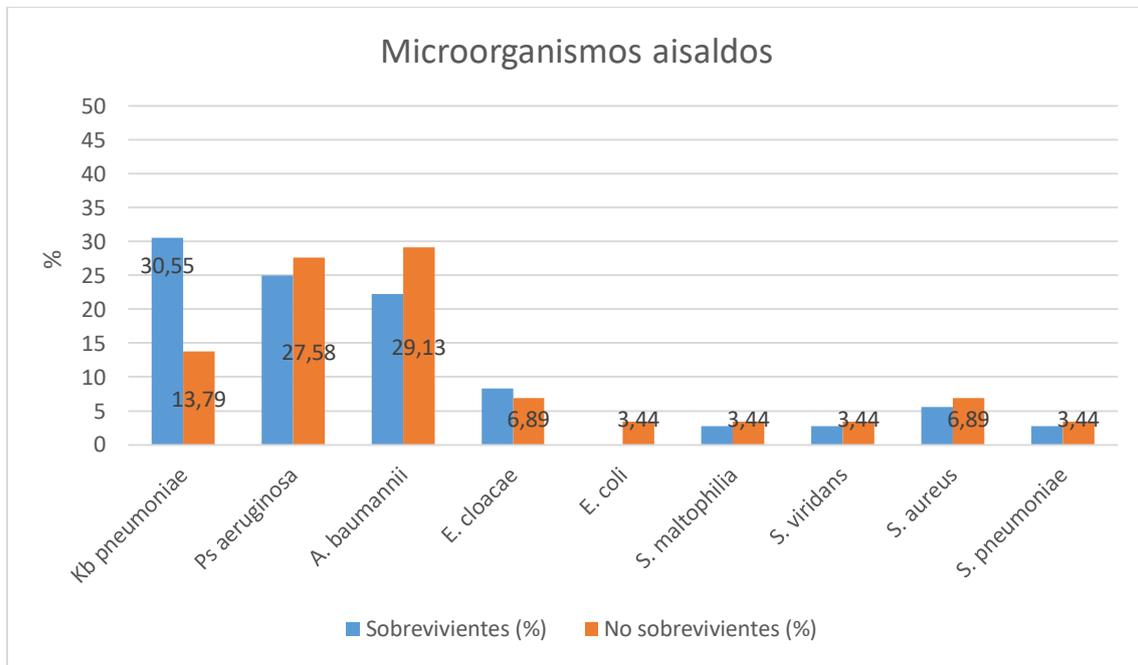
Dentro de los cultivos realizados cabe mencionar en el grupo de los sobrevivientes la mayoría no presentó ningún aislamiento 43 pacientes (54.4%), mientras que en los no sobrevivientes 29(64.4%) tuvo cultivos positivos, en cuanto al tipo de microorganismos si fue gram positivo o negativo para ambos grupos predominaron los gram negativos. La única variable que presentó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos fue la presencia de cultivos positivos con una $p < 0.03$. Ver tabla 2.

Tabla 2 Características Sociodemográficas

VARIABLE	Sobrevivientes n= 79 (%)	No sobrevivientes n=45 (%)	Total 124	Valor de p
SEXO				
Hombre %	48 (60.8)	18 (40)	66	0.26
Mujer%	31 (39.2)	27 (60)	58	
Grupo de edad				
1.-Lactantes	41 (51.9)	18 (40)	59	0.32
2.-Prescolares	16 (20.3)	8 (17.8)	24	
3.-Escolares	11 (13.9)	12(26.7)	23	
4.-Adolescentes	11(13.9)	7 (15.6)	18	
MOTIVO DE INGRESO A UTIP				0.42
Quirúrgico	53 (67)	27 (60)	80	
Medico	26(32.9)	18 (40)	44	
Enfermedad de Base				
Si	72 (91.1)	41(91.1)	113	0.99
No	7 (8.9)	4 (8.9)	11	
Tipo de enfermedades de base				
1.-Cardiopatías	44(55.7)	17(37.8)	61	0.458
2.- Neoplasias	13(16.5)	11(24.4)	24	
3.- Neurológicas	5(6.3)	4(8.9)	9	
4.-Gastrointestinal	5(6.3)	3(6.7)	8	
5.-Defectos congénitos o genéticos	5(6.3)	6(13.3)	11	
6.-Ninguna	7(8.9)	4(8.9)	11	
CULTIVOS POSITIVOS				
Si	36 (45.5)	29 (64.4)	65	0.03
No	43 (54.4)	16 (35.5)	59	
TIPO DE MICROORGANISMO				
GRAM POSITIVO	4(11.1)	4 (14.8)	8	0.66
GRAM NEGATIVO	32 (88.9)	23(85.2)	55	

Dentro de los microorganismos aislados con mayor frecuencia en ambos grupos se encontraron *P.aeruginosa* y *K.pneumoniae*. Como se detalla en el grafico 3.

Grafico 3: Microorganismos aislados.



Los niveles de procalcitonina y proteína C reactiva se compararon entre los sobrevivientes y no sobrevivientes al día 0 y 3 encontrando una mediana mayor para los no sobrevivientes en ambos días de medición, siendo estadísticamente significativos con una $p < 0.05$.

También se compararon los valores de leucocitos sin encontrar diferencias.

Tabla 4 valores PCR y PCT en sobrevivientes y no sobrevivientes

VARIABLES	D0			D3		
	SOBREVIVIENTES	NO SOBREVIVIENTES	Valor de p	SOBREVIVIENTES	NO SOBREVIVIENTES	Valor de p
PCT ng/ml, mediana (RIQ)	0.9 (0.34-2.15)	2.9 (1.63-5.64)	<0.001	0.6 (0.20-1.66)	3.30 (1.83-7.09)	<0.00
PCR mg/dl, mediana (RIQ)	39.6 (20.4-89.12)	118.85 (41.53-189.50)	<0.00	34 (16.0-76.49)	115 (53.03-237.59)	<0.00
LEUCOCITOS cel/mm ³ , mediana (RIQ)	11130 (6400-16930)	12699 (5375-16190)	0.55	12157 (8236-15150)	12290 (6370-16040)	0.81

Se realizaron curvas ROC para PCR y PCT en el día 0 y 3, teniendo mejor área bajo la curva (AUC) para PCT y PCR en el día 3, para PCT de 0.79%, y de PCR 0.75%. Ver gráfico 5.

Grafico 5 Curva ROC PCT y PCR en el D0 y D3

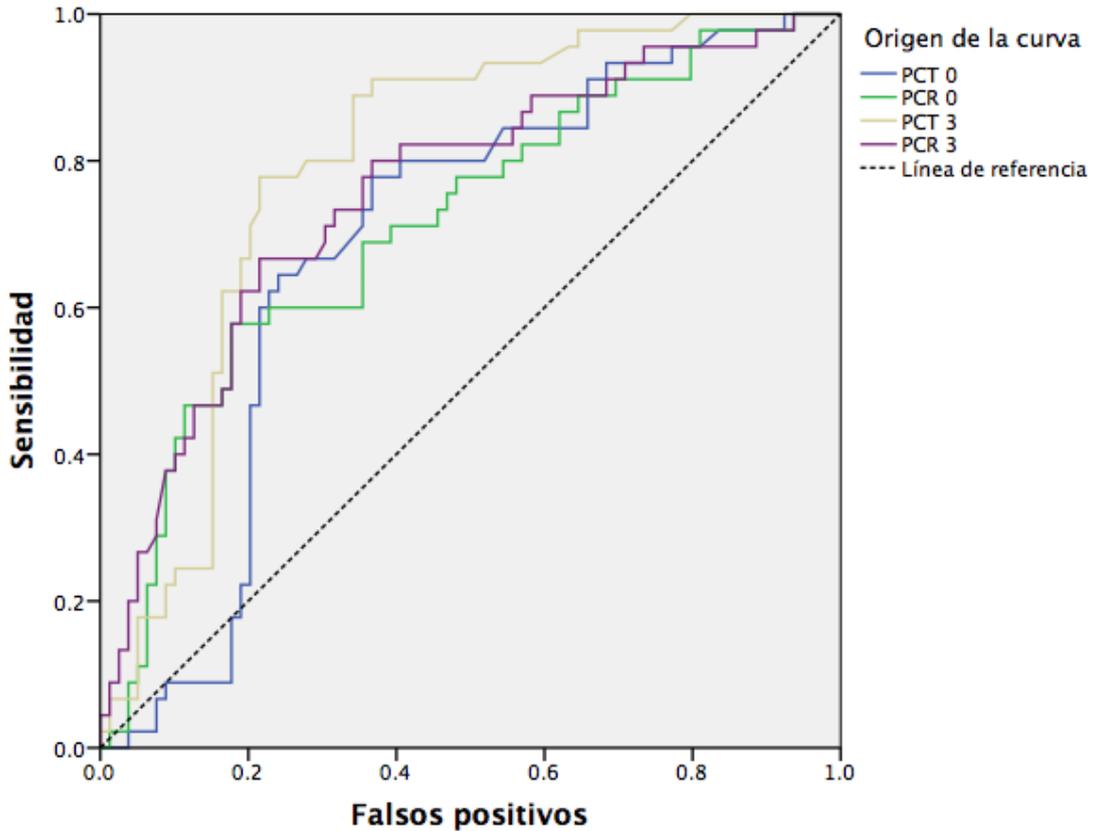


Tabla 6. Area bajo la curva para PCT y PCR en día 0 y 3.

<u>Biomarcador</u>	<u>AUC</u>	<u>IC 95%</u>
<u>PCT D0</u>	<u>0.68</u>	<u>0.59-0.78</u>
<u>PCT D3</u>	<u>0.79</u>	<u>0.71-0.87</u>
<u>PCR D0</u>	<u>0.71</u>	<u>0.61-0.80</u>
<u>PCR D3</u>	<u>0.75</u>	<u>0.66-0.84</u>

Se determinaron los mejores valores de corte para cada uno de los marcadores mediante el análisis de curvas ROC y se calculó la mejor sensibilidad y especificidad para cada uno de ellos. Ver gráfico 7 y 8

Grafico 7 Curva ROC de PCT en el D3

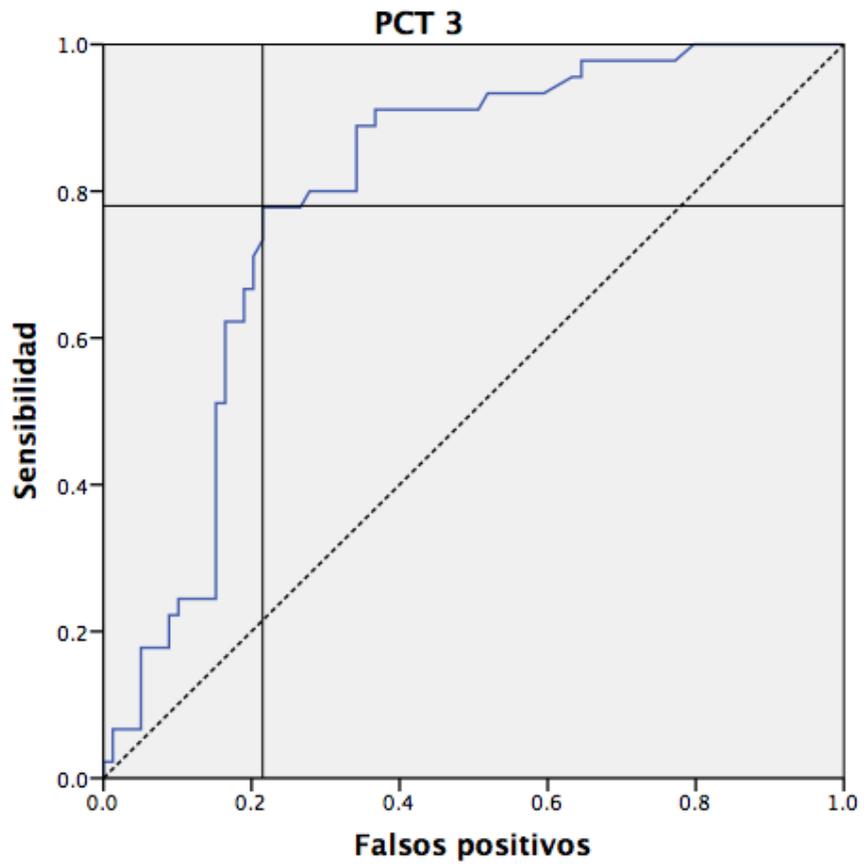
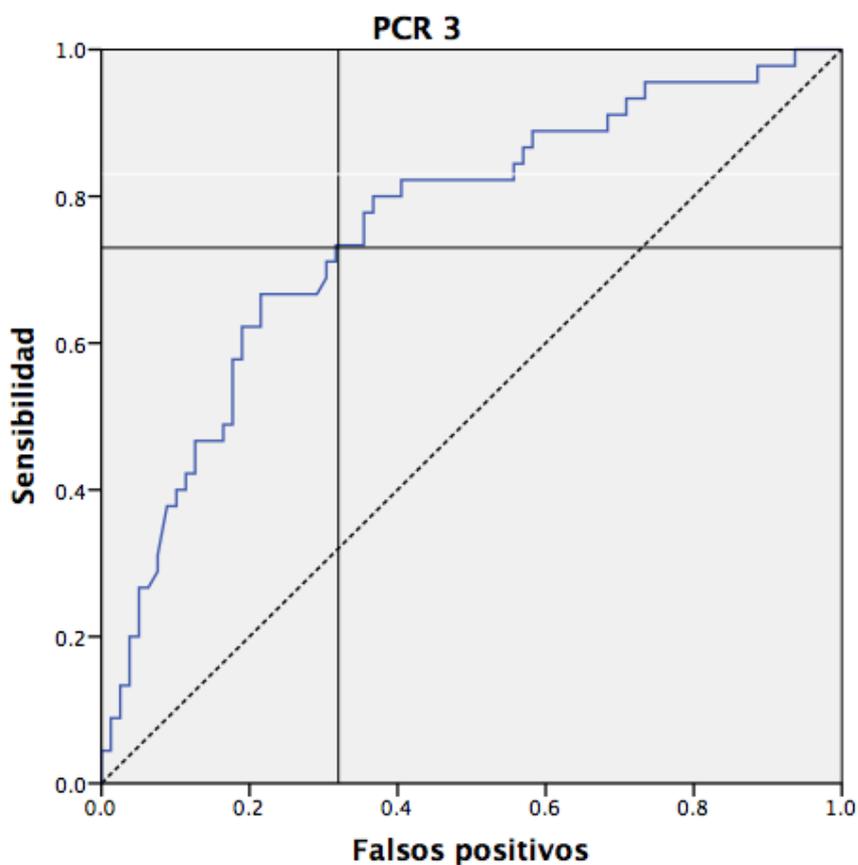


Grafico 8 curva ROC de PCR en el D3



Se obtuvieron los siguientes valores de corte con reporte de PCT en el día 3 de 1.76ng/ml y para PCR en el día 3 de 55mg/dl. De acuerdo a la eficacia de la prueba se obtuvo un valor predictivo positivo para PCT de 67% y de PCR de 56% mientras que para el valor predictivo negativo para PCT fue de 86% y para PCR de 82%.

Tabla 9 Rendimiento de la prueba para PCT y CPR al día 3.

Marcador	Valor de corte	OR	Sensibilidad	Especificidad	Razón de verosimilitud positiva	Razón de verosimilitud negativa	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
PCT D3	1.76ng/ml	12.9	78%	79%	3.62	0.28	67%	86%
PCR D3	55 mg/dl	5.7	73%	68%	2.28	0.4	56%	82%

DISCUSIÓN:

En el presente estudio se analizaron las determinaciones séricas de PCT y PCR en los D0 y D3 del inicio de la neumonía asociada a ventilación, estos biomarcadores han sido ampliamente estudiados en pacientes adultos tanto en neumonía nosocomial como neumonía asociada a ventilación, teniendo un papel fundamental para evaluar el curso y pronóstico en pacientes críticamente enfermos. La PCR un marcador de inflamación y un modulador activo de la respuesta inflamatoria aunque no muy específico y la procalcitonina es una hormona peptídica que aumenta en respuesta a un estímulo pro inflamatorio, especialmente de origen bacteriano. El nivel de procalcitonina en el torrente sanguíneo de individuos sanos está por debajo del límite de detección mientras que en aquellos con enfermedades aumenta obviamente, el nivel de procalcitonina puede reflejar la gravedad de la infección y los pacientes con niveles más altos de procalcitonina suele tener una enfermedad más grave y por tanto un pronóstico más precario.

Nuestros resultados arrojaron que los niveles de estos biomarcadores en ambos días de medición se mostraron elevadas en el grupo de los no sobrevivientes respecto al grupo de los que sobrevivieron con una mediana para PCR en D0 118.8 y en D3 de 115, mientras que para PCT en D0 de 2.9 y en D3 3.3. Dentro del análisis bivariado y realización de curvas ROC, los valores de PCT D3 y PCR D3 tuvieron mayor área bajo la curva y se asociaron con mayor mortalidad, obteniendo un valor de corte de $>1.76\text{mg/ml}$ para PCT en D3 con un OR de 12.9 y una sensibilidad de 78% y especificidad de 79%, lo cual es semejante a un estudio realizado en población adulta en donde los niveles de procalcitonina fueron significativamente más altos desde el día 1 al día 7 en pacientes que tuvieron resultados desfavorables, con un punto de corte para el D3 $>1.5\text{mg/ml}$ con un OR 24.6(23);

En otro estudio también en población adulta con enfermedades crónicas que presentaron sepsis se evaluó PCT y PCR como predictor de muerte con determinaciones en el día 3 y 7, siendo al día 3 la PCT un fuerte predictor con niveles mayores a 1ng/ml . (22) En cuanto a la PCR el valor de corte que obtuvimos para PCR en D3 fue $>55\text{mg/dl}$ con una sensibilidad de 73% pero con una especificidad de solo 68%, similar a lo que se encontró en un estudio que incluyó a 313 pacientes admitidos al área de UCI, en donde los pacientes que tuvieron un valor de PCR $>10\text{ mg / dL}$ se asociaron con un alta mortalidad (36% vs 21%, $p < 0,05$) en comparación con los que tuvieron niveles de PCR $<1\text{ mg / dL}$ (31), sin embargo los resultados para PCR no son consistentes ya que en adultos algunos estudios no muestran diferencias estadísticamente significativas (22).

Puntualizando en otro estudio realizado también población adulta se estudiaron a 45 pacientes con neumonía asociada a ventilación donde al igual que el nuestro se determinaron los valores de PCT y PCR en D1, D4, D7 no encontrando aquí relevancia en la elevación de PCR en los grupos de sobrevivientes y no sobrevivientes a diferencia de lo que nuestros resultados mostraron, mas sin embargo la elevación de la PCT en D0 y D7 se mostró significativamente alta en los pacientes que fallecieron, hallazgo que se correlaciona con el nuestro con relevancia en la elevación de PCT en D3. (29)

En resumen estos resultados corresponden con los reportados en un metaanálisis en el 2015, en donde se incluyeron estudios de adultos en donde se evaluó la PCT en pacientes con sepsis, reportando que existe una diferencia significativa entre los

pacientes que fallecen tanto en el día 1 como en el 3 después del diagnóstico, dato que nosotros pudimos corroborar en nuestra población, en ese mismo estudio destaca que no observaron diferencias entre los niveles de PCR, diferente a los resultados de nosotros, la posible explicación es que ese estudio abarca una variedad amplia de padecimientos y en el nuestro es exclusivo de pacientes crónicos con NAV. (27)

Los hallazgos anteriores tienen un papel importante en la detección temprana de pacientes con alto riesgo de muerte, ya que hemos mencionado que la neumonía asociada al ventilador es la segunda infección más común asociada a la atención sanitaria complicación en pacientes.

Con todo lo anterior podemos destacar la importancia de la utilización de estos biomarcadores para vigilar el curso de esta patología, teniendo en cuenta que los valores de los mismos deben correlacionarse con la clínica del paciente y a su vez con la presencia de algunos otros factores como coinfección viral, uso de esteroides, alteraciones hepáticas, renales, etc. (1)

CONCLUSIONES: Encontramos que los niveles de PCT y PCR en D3 fueron significativamente más altos en el grupo de los no sobrevivientes en comparación con los sobrevivientes, y la PCT sérica en D3 fue un marcador pronóstico superior en comparación con la PCR en D3. La PCT es un biomarcador pronóstico independiente del riesgo de mortalidad en pacientes críticamente enfermos con neumonía asociada al ventilador

El nivel de PCT en D3 fue el predictor más fuerte de mortalidad con un OR de hasta 12.9 en contraste con PCR con un OR de 5.7.

La prevalencia reportada en nuestro estudio para neumonía asociada a ventilación fue de 35.1%.

Este estudio pudiera ser el inicio para la realización de trabajos de investigación prospectivos para dar seguimiento e implementación de dichos marcadores seriados de rutina para valorar curso de la enfermedad y desenlace.

LIMITACIONES: Dentro de las limitaciones presentes en nuestro estudio es que al haber sido retro lectivo y retrospectivo no está exento de tener sesgos , así también haber evaluado las determinaciones de PCT y PCR en los días 0 y 3, podríamos sugerir determinar estas variables diariamente o con mayor frecuencia.

Cronograma de actividades

PROTEÍNA C REACTIVA Y PROCALCITONINA COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUMONÍA HOSPITALIZADOS EN EL ÀREA DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA.

AÑO 2019-2020

ACTIVIDAD	Mayo	Junio	Julio	Agosto- Septiembre	Octubre- Junio	Julio- Agosto	Septiembre- Diciembre
Definir el problema de investigación							
Investigación bibliográfica							
Elaboración del protocolo de Investigación							
Solicitar registro y autorización ante el comité local de investigación							
Integración de muestra y recolección de la información							
Elaboración de la base de datos y análisis estadístico							
Elaboración de manuscrito, entrega a DEIS y difusión							

ANEXO 1

PROTEÍNA C REACTIVA Y PROCALCITONINA COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUMONÍA HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA.

AÑO 2019-2020

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha:

Nombre:

Folio:

Edad:

Sexo:

Tipo de Comorbilidad:

DATOS AL INGRESO	SI	NO	0	3
PCR				
PCT				
Leucocitosis				

	SI	NO	< 21 DIAS	>21 DIAS
Defunción				

Confirmación microbiológica:

ELABORO: DRA LILIANA FLORES NOLASCO R3 PM

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Karakioulaki M, Stolz D, Biomarkers in Pneumonia—Beyond Procalcitonin, *Int J Mol Sci*, 2019; 20(8):1-18
- 2.- Guía de práctica clínica Prevención, Diagnóstico y tratamiento de la Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica, México: Secretaría de Salud, 2013. www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html
- 3.- Maciques R, Castro B, Machado O, Manresa D , Neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica, *Rev. Cubana Pediatr* 2002;74(3):222-32
- 4.- Miquel C, Picó P, Huertas C, Pastor M, Cuidados de enfermería en la prevención de la neumonía asociada a ventilación mecánica. Revisión sistemática. *Enferm, Enferm Clin*. 2006;16(5):244-52
- 5.- Vijay G, Mandal A, Sankar J, Kapil A, Lodha R, Kabra S, Ventilator Associated Pneumonia in Pediatric Intensive Care Unit: Incidence, Risk Factors and Etiological Agents, *Indian J Pediatr*, 2018; 85(10): 861–866.
- 6.- Informe Anual 2015 (RHOVE), dirección general de epidemiología
- 7.- Chaires R, Palacios A, Monares E, Poblano M, Aguirre J, Franco J, Neumonía asociada a la ventilación mecánica: cómo prevenirla y situación en México, *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*, 2013;27(3):138-145
- 8.- García H, Martínez A, Peregrino L, Epidemiología de las infecciones nosocomiales en una unidad de cuidados intensivos neonatales, *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2014;52 Supl 2:S30-7
- 9.- Fortanelli R , Gómez A , Vera J , Alvarado M , Novales G, Yuriko M , et al, Factores de riesgo para el desarrollo de neumonía nosocomial en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardiovascular, *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2015;53 Supl3:S316-23
- 10.- Vizmanos G, Martín C. Neumonía adquirida en el hospital. *Protoc diagn ter pediatr*, 2017;(1):147-156.
- 11.- Huízar V, Alba R, Rico G, Serna H, Neumonía asociada a ventilación mecánica, *Neumología y cirugía de tórax*, 2005;Vol. 64(1):9-21
- 12.- Francois J, Esaied W, Neuville M, Bouadma L, Mourvillier B, Update on ventilator-associated pneumonia, *Rev. F1000 Faculty* , 2017;(2061):1-13
- 13.- Zolfaghari P, Wyncoll D, The tracheal tube: gateway to ventilator-associated pneumonia, *Critical Care*, 2011;15:(310):1-8
- 14.- Kail A, Metersky M, Klompas M, Muscedere J, Sweeney D, Palmer L, et al, Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society, *Management of Adults With HAP/VAP*, 2016;(63): e61-e111.
- 15.- Ortiz G, Duenas C , Garaya M, Neumonía asociada a la ventilación mecánica: prevención, diagnóstico y tratamiento, *Acta Colomb Cuid Intensivo* 2015;15(4):312-321
- 16.- Figuerola J, Osona B, Peña J A, Neumonía nosocomial, *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP*, 2008;81-89

- 17.- Guías para el tratamiento de la neumonía nosocomial, hospital infantil de México Federico Gómez, 2011
- 18.- Blanquer J, Aspa J , Anzueto A, Ferrer M, Gallego M, Rajas O, et al, Normativa SEPAR:neumonía nosocomial, Arch Bronconeumol,2011: 47(10) 510-520
- 19.-Luna CM, Monteverde A, Rodríguez A, Apezteguia C, Zaber G, Ilutovich S,et al, Neumonía intrahospitalaria: guía clínica aplicable a Latinoamérica preparada en común por diferentes especialistas, Arch Bronconeumol,2005;41(8):439-56
- 20.- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C, High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection,the lancet,1993;341:515-518
- 21.-Nylen E, Snider R, Thompson K, Rohatgi P, Becker K,Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia, Am J Med Sci,1996; 312(1):12-8
- 22.- Tanrıverdi H, Meltem M, Kart L, Altın R, Atalay F, SumbSümbüloğlu V,Prognostic value of serum procalcitonin and C-reactive protein levels in critically ill patients who developed ventilator-associated pneumonia, Annals of Thoracic Medicine ,2015;10(2):137-42
- 23.- Edouard C, Guerin V, Combes A, Trouillet J, Ayed S, Bernard M, et al, Procalcitonin Kinetics as a Prognostic Marker of Ventilator-associated Pneumonia, Am J Respir Crit Care Med,2005;171(1):48-53
- 24.-Seligman R, Meisner M, Lisboa T, Hertz F, Filippin T,Fachel J,Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia, CritCare,2006;10(5):1-9
- 25.- Karakuzu Z , Iscimen R , Akalin H, Kelebek N, Kahveci F, Sinirtas M, Prognostic Risk Factors in Ventilator-Associated Pneumonia, Med Sci Monit, 2018; (24):1321-1328
- 26.- Li B, Zhao X , Li S, Serum Procalcitonin Level and Mortality Risk in Critically ill Patients with VentilatorAssociated Pneumonia, Cell Physiol Biochem,2015;(37):1967-1972
- 27.- Arora S, Singh P, Mohinder P, Trikha A, Procalcitonin levels in survivors and nonsurvivors of sepsis: systematic review and meta-analysis, Shock, 2015;43(3):212-21.
- 28.-Salluha J, C-Souza V, Pova P, The current status of biomarkers for the diagnosis of nosocomial pneumonias, Curr Opin Crit Care 2017; 23(5):391-397
- 29.-Hillas G, Vassilakopoulos T, Plantza P, Rasidakis A, Bakakos P, C-reactive protein and procalcitonin as predictors of survival and septic shock in ventilator-associated pneumonia, Eur Respir J, 2010; 35(4): 805–811
- 30.- Craven D, Steger K, Epidemiology of nosocomial pneumonia. New perspectives on an old disease, Chest,1995;108 (2 Suppl): 1S–16S
- 31.- Lobo S, Lobo F, Peres D, Lopes F, Soliman H, Melot C,C-Reactive Protein Levels Correlate With Mortality and Organ Failure in Critically Ill Patients, Chest,2003;123(6):2043-9