



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

Utilidad pronóstica de la diferencia de los niveles séricos de PCR, PCT y ferritina al inicio y a las cuatro horas de ingreso a la sala de urgencias para determinar los días de estancia de terapia intensiva en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en pacientes con choque séptico; estudio de cohorte.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

URGENCIAS PEDIÁTRICAS

P R E S E N T A

DR. LUIS ENRIQUE MUÑOZ PÉREZ

TUTORES

DR. VICTOR BALTAZAR OLIVAR LOPEZ

DR. RICARDO GIL GUEVARA

Ciudad de México, Mayo 2022.





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.

A mis papás, porque con su ejemplo aprendí lo más importante, porque gracias a ellos he logrado forjar este camino, porque me enseñaron a vencer las adversidades y tomar de ellas las enseñanzas, por acompañarme a lo largo de este camino y demostrarme siempre su apoyo, amor y comprensión, los amo.

A mis hermanos por acompañarme todo el tiempo, por demostrarme que para obtener lo que queremos hay que buscarlo y luchar hasta obtenerlo, por ser un ejemplo y mi soporte en el día a día.

A mis amigos, que fueron la compañía eterna en estos años, con los cuáles compartí risas, lágrimas, peleas; porque al final de cuentas vinimos a compartir el mismo sueño y el día de hoy lo concluimos juntos.

A los niños, quienes me hicieron tomar la mejor decisión de mi vida profesional; por quienes estoy aquí, quienes han sido mi libro más importante, por las enseñanzas de vida aprendidas a lo largo de este tiempo.

HOJA DE FIRMAS

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

A DR. VICTOR BALTAZAR OLIVAR LOPEZ

JEFE DEL SERVICIO DE URGENCIAS PEDIATRICAS

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DR. RICARDO GIL GUEVARA

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE URGENCIAS PEDIATRICAS

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

INDICE	Página
Indice	1
I. Resumen	2
II. Introducción	3
III. Antecedentes.....	5
IV. Marco teórico	7
V. Planteamiento del problema	9
VI. Pregunta de investigación	10
VII. Justificación	11
VIII. Objetivos	12
IX. Métodos	13
X. Resultados	17
XI. Discusión	21
XII. Conclusión.....	22
XIII. Bibliografía	23
XIV. Limitaciones del estudio	26
Anexos	27

I. RESUMEN

La sepsis es un problema actual que afecta a un gran número de pacientes en la edad pediátrica, principalmente en aquellos países en vía de desarrollo.

Sepsis se ha definido como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) causada por infecciones del torrente sanguíneo o bien como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección (1, 2, 3)

Se ha asociado que los criterios de la Conferencia Internacional de Consenso Pediátrico (IPSCC, por sus siglas en inglés) tienen una baja especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de sepsis en pediatría, en el hecho de que muchos de los pacientes con SIRS no obligatoriamente tienen sepsis o bien algunos de los pacientes con sepsis no presentaran SIRS, por lo que ha sido de utilidad el uso de ciertos biomarcadores como; procalcitonina (PCT), proteína C reactiva (PCR) y ferritina, para el diagnóstico y seguimiento de sepsis y choque séptico (4, 5).

Estos biomarcadores se han tratado de incluir en el diagnóstico y evolución de los pacientes con choque séptico, en la investigación realizada para el desarrollo de esta tesis, no se encontró ningún reporte de esta relación en pacientes pediátricos.

Este estudio fue realizado en la sala de urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en donde se incluyeron todos los niños de 1 día de vida hasta los 18 años de edad que ingresaron con el diagnóstico de choque séptico en los que se midieron los niveles séricos de PCR, PCT y ferritina al ingreso y a las 4 horas de ingreso, se incluyeron 27 niños con prevalencia en el género femenino. Se realizó un análisis del riesgo relativo y de regresión logística en el que se concluyó que una diferencia en los niveles séricos de ferritina >100 ng/ml confiere un Riesgo Relativo (RR) de 3 (IC 95% de 1.61-4.38) con una correlación a una duración mayor de 3 días de hospitalización en el área de cuidados intensivos pediátricos ($p < 0.001$); respecto a PCT una diferencia mayor de 1ng/ml confiere un RR de 2.3 (IC 95% de 1.50-3.15) para estancia mayor a 3 días en la terapia intensiva pediátrica ($p < 0.001$). La diferencia en los niveles séricos de PCT y ferritina se asociaron con mayor tiempo de necesidad con terapia de aminas y vasopresores y mayor tiempo de ventilación mecánica con p significativas < 0.05 .

II. INTRODUCCIÓN.

La sepsis en la edad pediátrica se ha calculado que representa aproximadamente una mortalidad entre el 10% y el 15% de todos los niños (4). Hay muchas escalas para valorar el pronóstico y mortalidad de los pacientes pediátricos con sepsis y choque séptico, como lo son PRISM (Riesgo Pediátrico de Mortalidad) III, P-MODS (Disfunción de Órganos Múltiples Pediátricos) y PELOD (disfunción de órganos logísticos pediátricos) las cuales utilizan la medición de biomarcadores en diferentes puntos de la evolución de los pacientes para evaluar el pronóstico.

Tomando en cuenta que los agentes patógenos replicaran y liberarán sus componentes, patrones moleculares designados asociados a patógenos (PAMP), que serán reconocidos por los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que a su vez incluyen a los receptores tipo Toll, receptores similares al gen I inducible al ácido retinoico, receptores de lectina tipo C, entre otros; al ser reconocidos estos PAMP se activarán diversas vías de señalización que tendran como resultado la producción y liberación de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios como lo son proteínas de fase aguda, citocinas y quimiocinas (11).

La respuesta inmunitaria desencadenada puede inducir a daño endotelial que genere interrupción de las uniones estrechas vasculares, lo cual aumentará la permeabilidad intestinal generando traslocación bacteriana permitiendo el facil acceso de las células inmunitarias al sistema nervioso central generando así activación de las células gliales con una respuesta intensa y excesiva del huesped que activará sistemas de coagulación y fibrinólisis que a su vez activaran o suprimiran las vías hormonales, bioenergéticas y metabólicas y se verá reflejado en alteraciones de la macro y microcirculación con afección orgánica múltiple (11).

Todos estos mecanismos desencadenarán la producción de diversos biomarcadores específicos de inflamación e infección que se pueden detectar a través de estudios de suero en pacientes que cursan con sepsis y choque séptico.

De esta manera la parte biológica participa en la producción y presentación de biomarcadores que para fines de este estudio nos enfocaremos en la medición de 3 principalmente, como lo es PCT, PCR y ferritina, mismos que se pueden utilizar para el diagnóstico, evolución y seguimiento como respuesta al manejo en los pacientes con sepsis y choque séptico (3).

Los niveles de ferritina sérica se han estudiado ya desde hace tiempo, al ser una proteína de fase aguda que aumenta en presencia de citocinas inflamatorias, almacena hierro responsable de liberarla de forma controlada; en los procesos inflamatorios hay una producción incrementada de esta proteína lo que induce una disminución del hierro sérico, que se cree minimiza la disponibilidad de hierro para los microrrganismos (20). Se ha utilizado para el seguimiento de pacientes con

choque séptico (3) encontrando valores de ferritina > 500ng/ml se asocia con una mayor prevalencia de mortalidad en este grupo de pacientes(4).

El uso de PCR en los pacientes con sepsis es de utilidad limitada, un pentamero formado por cinco sub unidades idénticas que se une a la fosfocolina de forma dependiente de calcio(16). Al ser una proteína no glicosilada producida exclusivamente por el haptocito y cuya síntesis está modulada por citocinas inflamatorias tales como IL-1, IL-6, TNF producida como respuesta a estímulos infecciosos o destrucción tisular (18) participando como un componente de la respuesta de fase aguda en todos los microorganismos. Desde artrópodos hasta seres humanos, que puede aumentar más de 1000 veces en los estados inflamatorios graves.(16)

Se ha encontrado que la PCR está depositada en los sitios de inflamación, aún no se ha definido su función en estas localizaciones(16). La medición de este factor de inflamación principalmente es para valorar respuesta al manejo y factores pronósticos. Valores por debajo del 60 % al cuarto día de la enfermedad en comparación a el valor inicial se asocia con un pronóstico favorable, mientras que niveles cercanos a los valores iniciales indican un incremento en la mortalidad y mala respuesta al manejo antibiótico (3, 8).

Por otra parte se ha estudiado muy a fondo el uso de la PCT como un biomarcador para el diagnóstico de sepsis bacteriana, la PCT es una prohormona de 116 aminoácidos producida en las células C de la tiroides como precursor de la calcitonina. Durante los procesos inflamatorios, se produce directamente estimulando componentes bacterianos o inducido por varios mediadores inflamatorios como la IL-6 y el TNF- α , por lo que se espera que los niveles de PCT sean más elevados en pacientes con sepsis y choque séptico que en aquellos no séptico o bien en aquellos pacientes que cursen con datos de SIRS de origen no bacteriano(11). Teniendo en cuenta que valores <0.5ng/ml sugieren un cuadro no infeccioso y valores >2ng/ml un cuadro de sepsis bacteriana, así mismo, se ha demostrado su utilidad para el seguimiento terapéutico de los pacientes con sepsis y choque séptico en pediatría, ya que, el descenso de sus valores en comparación al valor inicial una vez instaurado el manejo antibiótico será útil para decidir el tiempo de duración de dicha terapia (3).

El lactato ha sido un marcador utilizado ampliamente en los pacientes con sepsis y choque séptico; hoy en día su principal utilidad ha sido para valorar la mortalidad, ya que se ha descrito que una depuración >10% a las 6 horas en los niveles de lactato en comparación a su ingreso disminuye la mortalidad en este grupo de pacientes (9).

III. ANTECEDENTES.

La sepsis es un problema de salud pública, en el boletín de la Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED) en abril 2018 se encontró que más del 95% de los casos de sepsis, se reportaron como sepsis no especificada, lo cual puede ser un reflejo de la falta en el uso de métodos diagnósticos para diferenciar la sepsis de origen bacteriano a la otras etiologías⁽¹²⁾.

Se ha demostrado que en países desarrollados como Estados Unidos y Canadá, el número de casos de sepsis y choque séptico muestra incrementos importantes con altas incidencias de mortalidad, lo que implica se le de mayor relevancia a su detección y seguimiento.

Los datos registrados por el Center of Disease Control (CDC) ha evidenciado un incremento en el número de casos en los últimos 10 años, alcanzando una incidencia de 73.6 por cada 100000 habitantes en 1979 a 175.9 por cada 100000 habitantes en 1989, tan solo en México se reportan 27.3% de los casos de ingresos hospitalarios registrados son por sepsis y la mortalidad oscila alrededor del 30.4%, estos datos han sido obtenidos en 24 estados de la república a través de los registros de 135 unidades de cuidados intensivos tanto públicas, como privadas, la mortalidad se vió muy elevada en las unidad públicas 87%, contra un 13% en las unidad privadas⁽¹²⁾.

En aquellos pacientes que cursan con choque séptico con pobre respuesta al manejo de volumen es importante poder categorizar la gravedad de los mismos basandonos en diversas herramientas, tanto clínica a través de la valoración de datos de SIRS como bioquímicas, por lo cual cobra importancia la medición en los niveles séricos de biomarcadores específicos.

El uso de nuevos métodos, tecnología y criterios para el diagnóstico oportuno de sepsis y choque séptico, han sido de utilidad en la actualidad para su detección y manejo oportuno, hoy en día se cuentan con una gama amplia de biomarcadores séricos, los cuales se han discutido y agregado al listado para el diagnóstico de estas entidades, sin embargo, el alto costo de algunos de ellos, la poca disponibilidad y la detección tardía de estos cuadros nos lleva a omitir y retrasar el diagnósticos de estas entidades, por lo que se discute el uso de algunos marcadores proinflamatorios en el diagnóstico de sepsis, principalmente PCT, PCR y ferritina⁽¹⁰⁾.

El uso de biomarcadores debe ofrecer alta especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de una afección, tomando en cuenta que no debe ser tomado como un único indicador, es decir, se valorará el contexto y relación con algunos otros parámetros ya sean clínicos o bien de laboratorio ⁽¹¹⁾. Se han estudiado un amplio número de biomarcadores para el diagnóstico oportuno y seguimiento de paciente con sepsis y choque séptico con la finalidad de diferenciar a los pacientes que cursan con un origen infeccioso de la enfermedad de los pacientes que presenten

SIRS por algún otro motivo (trauma, cirugía, inflamación, etc), por lo que es importante la medición los biomarcadores de forma inicial y continuar con el seguimiento en los niveles durante la evolución de los pacientes en la sala de urgencias, al contar con cierto grado de especificidad algunos de estos biomarcadores tendrán mayor relevancia durante el diagnóstico y seguimiento de los pacientes que cursen con SIRS de origen infeccioso contra aquellos que no.

En la edad pediátrica el diagnóstico de sepsis puede ser difícil ya que el identificar y diferenciar los datos de SIRS secundario a una causa no infecciosa puede llevarnos a omitir un cuadro infeccioso activo; el hecho de esperar un resultado de hemocultivos para normar el manejo de estos pacientes nos puede llevar al retraso en el manejo antibiótico y como consecuencia a un incremento en la mortalidad de estos mismos, por lo que se plantea la medición de niveles séricos de biomarcadores al inicio del diagnóstico y un seguimiento horas después para valorar la respuesta, pronóstico y gravedad de estos pacientes.

IV. MARCO TEÓRICO.

El uso de biomarcadores debe ser preciso y reproducible, con la finalidad de ser un indicador medible del estado biológico en procesos normales y patológicos (11). Algunos de ellos se verán presentes durante la evolución de procesos infecciosos en los pacientes pediátricos. La sepsis provoca una respuesta inmune desregulada frente a algún agente infeccioso, se montará un cuadro de SIRS por la producción de citocinas y proteínas pro inflamatorias que nos serán fáciles medir mediante muestras séricas para apoyar al diagnóstico y establecer un pronóstico de la evolución de los pacientes(11).

Las definiciones de sepsis-3 adaptada para pediatría tiene poca sensibilidad para realizar el diagnóstico de sepsis y choque séptico, no obstante, su utilidad se confirma para predecir la mortalidad. (3) A pesar de ello, se demostró que los criterios de Sepsis-3 pediátrica no presentan diferencias en efectividad como herramienta pronóstica en comparación con otras puntuaciones pediátricas como PRISM (riesgo Pediátrico de Mortalidad) III, P-MODS (Disfunción de Órganos Múltiples Pediátricos) y PELOD (disfunción de órganos logísticos pediátricos)(6, 7). Ninguna de estas escalas tiene la capacidad de proporcionar un pronóstico exacto de la evolución en pacientes con sepsis y choque séptico por lo que se recomienda el apoyo de diversos biomarcadores.

En los últimos años la PCT ha demostrado ser útil tanto para diagnóstico, pronóstico y para valorar el inicio de esquemas antibióticos. Se ha demostrando alta especificidad para aquellos pacientes con afección de origen bacteriano; sus concentraciones plasmáticas se elevan de forma más rápida en comparación con las de PCR, esto se ha reportado en una revisión realizada en el 2017 en la cual se compararon 17 estudios que utilizaron los niveles séricos de PCT y PCR para el diagnóstico de sepsis de origen bacteriano contra aquellas de origen no infeccioso. La elevación de ambos resultó estar asociado con causas de origen infeccioso, pero la sensibilidad fue mas alta en el caso de la PCT para dicho grupo (24). Este analisis fue exclusivo para población adulta y no evaluaron la asociación con gravedad ni pronóstico.

En recién nacidos sanos, los valores plasmáticos de PCT aumentan gradualmente después del nacimiento, alcanzan los valores máximos después de 24 horas de edad (media de 1,5-2,5 ng/ml) y luego disminuyen a valores normales por debajo de 0,5 ng/ml a las 48-72 h de edad. Estudios en niños y recién nacidos después de 72 horas 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 bacterianas virales o focales; los aumentos por encima de un valor de PCT de 2-2,5 ng/ml son relacionados a procesos infecciosos bacterianos(13) que de igual manera en algunos estudios se han

relacionado a hemocultivos positivos, es decir, se ha encontrado en algunas descripciones que las concentraciones elevadas de PCT (mediana 2.2ng/ml) se relacionan a hemocultivos positivos, principalmente asociado a bacterias gram negativas, mientras que concentraciones más bajas (mediana 0.3ng/ml) se han reportado hemocultivos negativos (15). En estos estudios se reportan cifras asociadas de PCT a infecciones de origen bacteriano, pero no establece evidencia de la asociación con la gravedad. No hay reportes de valores de corte específicos para poder establecer un pronóstico de la evolución. No se especifica en ninguna de estas investigaciones si los pacientes con cultivos negativos presentaron PCT elevada, cumplieron criterios para diagnóstico de choque séptico y la descripción de su evolución o gravedad.

Hoy en día las concentraciones de PCR en los pacientes con sepsis y choque séptico se ha estudiado y comparado con muchos otros reactantes de fase aguda, no obstante no se ha encontrado superioridad para realizar el diagnóstico de dichas entidades, Hazem en 2019 publica un estudio en Suiza realizado en adulto, en donde se incluyeron 851 pacientes con el diagnóstico de sepsis y encontró que un valor de PCR >100mg/L se asociaba con mayor riesgo de ingreso a la unidad de cuidados intensivos e incremento de la mortalidad(17). Este estudio no incluyó pacientes en edad pediátrica y no hace comparación con algún otro biomarcador.

Las cifras de referencia para este reactante de fase aguda es muy variable, pero para cuestiones del estudio, Hazem en 2019 reporto el valor medio que se ha encontrado son 100mg/L, si bien no esta reportado un valor numérico o la especificidad en una cifra para el diagnóstico de sepsis y choque séptico de origen bacteriano, algunos autores hacen mención que hay cifras más elevadas en relación a procesos infecciosos de origen bacteriano, dejando como punto de corte 60mg/L (18)

En la actualidad respecto a los niveles séricos de ferritina no se ha descrito una asociación específica entre el valor y el mal pronóstico, su valor de corte es por debajo de 500ng/ml y lo que se ha descrito es la relación que entre valores más altos hay mayor tasa de mortalidad en los pacientes que cursan con sepsis o choque séptico (20, 21), revisiones actuales en 2021 han relacionado los valores de ferritina solo con mortalidad, por el momento en pacientes pediátricos no se cuenta con algún reporte que asocie los niveles de ferritina con complicaciones asociadas al choque séptico así como el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos en comparación con otros biomarcadores.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tasa de ingresos al área de urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez de pacientes que cursan con el diagnóstico de sepsis y choque séptico es significativa, hasta la fecha no se ha realizado el análisis en la elevación de biomarcadores de fase aguda como apoyo diagnóstico, pronóstico y para normar conductas terapéuticas enfocado en pacientes en edad pediátrica.

Actualmente se cuenta con literatura que describe el uso de estos biomarcadores para el estudio y manejo de pacientes con choque séptico en la edad adulta, existen estudios en edad pediátrica que describen la asociación entre los biomarcadores y mortalidad, no obstante, en nuestra investigación no se encontraron estudios asociados a gravedad y pronóstico en edad pediátrica.

VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la utilidad pronóstica para determinar los días de estancia en terapia intensiva pediátrica en relación a los niveles séricos de PCR, PCT y ferritina al inicio y a las cuatro horas de ingreso en la sala de urgencias en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en pacientes con choque séptico?

VII. JUSTIFICACION

El HIMFG cuenta con una gran cantidad de pacientes con diagnóstico de choque séptico que evolucionan a una forma grave y contamos con la infraestructura para poder analizar la evolución de estos pacientes con base en las cifras de los cambios de los niveles séricos de los marcadores inflamatorios que elevan característicamente en estos pacientes.

La toma de estos estudios y su análisis nos proporcionará un beneficio mayor que el riesgo que nos confiere la realización de esta investigación.

Al conocer el valor pronóstico de la diferencia de los niveles séricos de PCR, PCT y ferritina en los pacientes con choque séptico, podremos establecer recomendaciones para medidas preventivas en su manejo, establecer protocolos de abordaje y disminuir costos al inferir de manera directa entre los análisis de laboratorios con relevancia en este padecimiento.

Al contar con un estudio que nos permita definir la utilidad de estos biomarcadores, identificar de forma oportuna aquellos pacientes que puedan progresar hacia un estado de mayor gravedad, que requieran el uso de antibióticos, aminos y vasoactivos e intervenciones mayores, nos puede ayudar reducir costos, optimizar la atención y disminuir los procedimientos invasivos.

Con los datos recabados, de encontrar asociación, podremos establecer puntos de corte en los niveles de PCR, PCT y ferritina que guarden relación al diagnóstico de choque séptico en la población pediátrica.

VIII. OBJETIVOS

Objetivo principal

- Determinar el valor pronóstico de los niveles séricos de PCT, PCR y ferritina al ingreso y a las 4 horas en los pacientes con choque séptico, para determinar los días de estancia en terapia intensiva pediátrica.

Objetivos secundarios

- Determinar el valor pronóstico de los niveles séricos de PCT, PCR y ferritina al ingreso y a las 4 horas en los pacientes con choque séptico, para determinar los días de necesidad de aporte aminérgico y vasopresor.
- Determinar el valor pronóstico de los niveles séricos de PCT, PCR y ferritina al ingreso y a las 4 horas en los pacientes con choque séptico, para determinar los días de necesidad de ventilación mecánica.
- Determinar si existe asociación entre la relación de los valores más elevados y la mortalidad de los pacientes con choque séptico.
- Medir la sensibilidad y especificidad así como la relación de aislamientos bacterianos a través de cultivos con los niveles séricos de biomarcadores.

IX. MÉTODOS

Tipo de estudio: Estudio de cohorte prospectiva.

Población: Pacientes de 1 día a 18 años de edad que ingresan al servicio de urgencias en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante el periodo comprendido de octubre 2021 a mayo 2022.

1. Criterios de selección

1. 1 Criterios de inclusión:

Pacientes que cumplan con la definición operacional descrita por la IPSCC para el diagnóstico de choque séptico: Paciente con sepsis con insuficiencia circulatoria aguda, caracterizada por hipotensión persistente (<2 desviaciones estándar para el rango de edad estándar) a pesar de una reanimación volumétrica adecuada e inexplicable por otras causas.

1. 2 Criterios de no inclusión:

Pacientes que no cuenten con las determinaciones séricas a su ingreso y a las 4 horas.

Pacientes mayores de 18 años.

1. 3 Criterios de exclusión:

Pacientes a quienes se descartó diagnóstico de Choque Séptico.

2. Fuente de estudio

Se revisaron y recolectaron datos de los expedientes de pacientes con diagnóstico de choque séptico ingresados al servicio de urgencias durante el periodo de octubre 2021 a mayo 2022.

3. Procedimiento:

Se integro el diagnóstico de choque séptico en todo aquel paciente que cumpliera la definición de la IPSCC, se toman muestras de sangre recolectada en un tubo con EDTA con un volumen de 2ml y se procesaan muestras en aparato AQT90 flex con reactantes de fase aguda PCT, PCR y un tubo rojo 2ml para procesar niveles séricos de ferritina en laboratorio central de HIMFG, se procede a llenar hoja de recolección de datos y registro en base de datos para el análisis de esta tesis.

Se dio seguimiento a aquellos pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos para medir los días de duración de aminas y vasoactivos, aquellos que requirieron intubación orotraqueal e inicio de ventilación mecánica invasiva así como los días de estancia en la terapia intensiva.

Se analizó el registro de aislamientos bacterianos en cultivos y se procedió a registrar en la base datos los resultados positivos, así como el seguimiento de los cultivos siguientes hasta obtenerse negativos.

4. Consideraciones éticas

El presente protocolo se apega a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente acerca de investigación en seres humanos. Dado que este estudio, es de cohorte y no requirió intervenciones invasivas más allá del manejo de los pacientes, se recolectaron las muestras una vez ingresados y 4 horas posteriores al inicio del manejo.

De acuerdo con lo establecido en el reglamento y conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, título II, capítulo I, artículo 17, el estudio se considera de riesgo mínimo. Se realizó la descripción y análisis de los datos de forma grupal y no de forma individual, por lo que se respetó el derecho de confidencialidad.

5. Plan de análisis estadístico.

Se recolectaron los datos en una base de datos y se analizarán mediante el programa SPSS versión 17 y se presentan mediante estadística descriptiva y analítica de acuerdo con el tipo de variables.

Se realizó un análisis descriptivo de la población para obtener las medidas de tendencia central y dispersión en variables cualitativas con frecuencias y

porcentajes; cuantitativas por mediana y rangos mínimo y máximo.

En el análisis inferencial se realizó un cálculo del riesgo relativo por SPSS. Al no ser una población con una distribución normal se decidió tomar en cuenta la mediana para el análisis y corte de la diferencia entre los niveles séricos de PCT, PCR y ferritina y se hizo una regresión logística comparando los días de estancia en terapia intensiva, tiempo de necesidad con ventilación, manejo antibiótico y manejo con amins y vasoactivos.

6. Descripción de las variables.

A continuación, se describen las variables que serán estudiadas:

	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
EDAD CRONOLÓGICA	Tiempo en años que han transcurrido desde el nacimiento hasta la valoración del paciente.	Tiempo en años que presenta el paciente al momento del ingreso a la unidad de urgencias.	Cuantitativa discreta	Años
GÉNERO	Características físicas-sexuales de las pacientes registradas en el expediente.	Masculino y femenino	Cualitativa dicotómica	Si/ No
ENFERMEDAD CRÓNICA	Enfermedad o afección que por lo general dura 3 meses o más, es posible que empeore con el tiempo. Su fin o curación no puede preverse claramente o no ocurrirá nunca.	Presencia de alguna enfermedad previo a la presentación del cuadro de PIMS asociado a SARS-CoV2.	Cualitativa politómica	Tipo de enfermedad
FERRITINA	Complejo proteínico globular encargada del almacenamiento de hierro	Medición de las concentraciones sanguíneas de ferritina tomado al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	µg/L
PROTEÍNA C REACTIVA (PCR)	Proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación. Se usa como marcador de inflamación.	Medición de las concentraciones sanguíneas de proteína C reactiva tomado al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	mg/dl
PROCALCITONINA (PCT)	Péptido de 116 aminoácidos, que se ve incrementada en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, especialmente en la sepsis.	Medición de las concentraciones sanguíneas de procalcitonina tomado al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	ng/ml
GRAVEDAD DEL CUADRO CLÍNICO		Paciente con requerimiento de reanimación hídrica, fármacos	Cualitativa dicotómica	Grave No grave

USO DE AMINA Y VASOACTIVO	Necesidad de apoyo de aminas y vasoactivos durante su hospitalización	vasoactivos y/o ventilación mecánica invasiva. Drogas que mimetizan a adrenalina y poseen un efecto adrenérgico.	Cuantitativa continua	horas
HEMOCULTIVOS	Aislamiento bacterianos en hemocultivos de sangre periférica o central.	Cultivo microbiológico de sangre	Cualitativa dicotómica	Negativo y positivo.
VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA	Necesidad de apoyo ventilatorio invasivo	Procedimiento de respiración artificial, mediante el cual se conecta un respirador al paciente a través de un tubo endotraqueal o de una traqueostomía con el fin de sustituir la función ventilatoria.	Cuantitativa, dicotómica	horas
ESTANCIA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS	Manejo en al unidad de cuidados intensivos.	Necesidad de estancia en una unidad de cuidados intensivos.	Cualitativa discreta	horas
MORTALIDAD	Frecuencia en el número de defunciones.	Cantidad de personas que mueren en un luagr y en un periodo de tiempo determinados en relación con el total de la población	Variables cualitativa discreta	Número

7. Cronograma de actividades.

Actividad	Mayo 2021	Junio 2021	Sept 2021	Nov 2021	Nov 2021	Marzo 2022	Mayo 2022	Junio 2022
Selección entrega de tema de tesis	X							
Búsqueda de bibliografía		X						
Marco teórico, antecedentes, objetivos			X	X				
Revisión de expedientes				X	X	X	X	
Captura de información				X	X	X	X	
Cumplimiento de metas							X	
Análisis de resultados							X	
Escritura de tesis							X	
Entrega de tesis								X

X. Resultados.

Este estudio fue realizado en un periodo de tiempo de octubre 2021 a mayo 2022, en la sala de urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez, fueron incluidos 27 niños, edad media de 110 meses, 63% mujeres, la comorbilidad principal fueron pacientes oncológicos 51.8% el 26% de los pacientes fueron previos sanos (tabla 1). El ingreso a la sala de cuidados intensivos pediátricos fue del 100%, por presentar una distribución anormal de la población se midió mediana de tiempo de estancia en días y se analizó su relación con la diferencia entre los niveles séricos a su ingreso y a las 4 horas de PCR, PCT y ferritina. Se encontró correlación con la diferencia de los niveles séricos de ferritina >100ng/ml entre el ingreso y las 4 horas relacionado a una duración mayor de 3 días de hospitalización en el área de cuidados intensivos, con un coeficiente de relación de 0.91, con $p < 0.001$ y un RR de 3 (CI95% 1.61-4.38), (tabla 2).

TABLA 1.			
Características demográficas			
		N=27	%
Género	Hombre	10	37%
	Mujer	17	63%
Comorbilidad	Oncológico	14	51.8%
	Inmunosuprimidos	2	7.41%
	Hepatopatías	2	7.41%
	Reumatológicos	2	7.41%
	Previo sano	7	26%
Edad en meses (Media/Min-Max)		110 ± 76 (1-294)	

La correlación con la diferencia en los niveles séricos al ingreso y a las 4 horas de PCT arrojó una mediana de 1ng/ml. En la relación con una duración de más de 24 horas de ventilación mecánica invasiva se asoció con una *p estadísticamente significativa de 0.007* y con una duración de manejo antibiótico de 7 días con una *p de 0.017*.

Por otra parte la mediana de la diferencia de los niveles séricos de ferritina en relación con el tiempo de necesidad de terapia con medicamentos aminérgicos y vasopresores con un corte de más de 24hrs presenta una asociación demostradas con una *P de 0.001* y respecto a PCT con *P 0.005*, (tabla 3).

<p align="center">Tabla 2 Relación con la diferencia en los niveles séricos de PCR, PCT y ferritina con la estancia UTIP por más de 3 días.</p>				
	<p align="center">Mediana de la diferencia entre los niveles séricos entre el ingreso y las 4 horas de tratamiento</p>	<p align="center">RR (CI 95%)</p>	<p align="center">Coefficiente correlación</p>	<p align="center">Valor P</p>
Delta PCR	18mg/L	3 (1.61-4.38)	0.48	0.67
Delta PCT	1ng/ml	2.3 (1.50-3.15)	0.8	<0.001
Delta ferritina	>100ng/ml	3 (1.61 – 4.38)	0.91	<0.001
<p>PCR(proteína C reactiva) , PCT (procalcitonina), UTIP (Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos), RR (Riesgo relativo), Se realizó una regresión logística con una P significativa (<0.05).</p>				

Tabla 3 Relación con la diferencia de los niveles séricos de PCR, PCT y Ferritina con los días de necesidad de ventilación mecánica, días de antibiótico y necesidad de uso de aminos y vasopresores							
	Mediana de la diferencia entre los niveles séricos entre el ingreso y las 4 horas de tratamiento	>24 horas de ventilación mecánica invasiva		7 días de antibiótico		Manejo con aminos y vasopresores >24 horas	
		Coefficiente correlación	Valor P	Coefficiente correlación	Valor P	Coefficiente correlación	Valor P
Delta PCR	18mg/L	0.27	0.46	0.257	0.038	0.39	0.43
Delta PCT	1ng/ml	0.94	0.007	0.81	0.017	0.83	0.005
Delta ferritina	>100ng/ml	0.248	0.21	0.306	0.055	0.76	0.001
PCR (proteína C reactiva), PCT (procalcitonina), UTIP (Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos), se realizó una regresión logística con una p significativa <0.05							

Respecto a los aislamientos bacterianos el 44.4% de los casos se reporto con crecimiento en los cultivos (tabla 4). Se realizó el análisis de riesgo relativo (RR) de los tres biomarcadores con los cultivos positivos en donde se encontró que los pacientes con un valor de PCT menor de 1ng/ml tienen 1.2 veces más probabilidades de tener un cultivo negativo; el resto de los biomarcadores no representaron una relación importante respecto a los aislamientos microbiológicos (tabla 4).

Tabla 4. Aislamientos de microorganismos				
	N = 27			
Positivos	11	Hemocultivos	7	6 Pseudomonas
		Urocultivos	4	3 E. Colli
		Otros	2	2 Rinovirus
Negativos	16			
A todos los pacientes se le realizaron cultivos de sangre, cultivos de orina e hisopado nasofaríngeo para virus respiratorios y bacterias atípicas, 11 de los 27 pacientes tuvieron algún aislamiento, la relación con los biomarcadores analizados reporto un RR de 1.2 para un valor de PCT menor de 1ng/mL para hemocultivos negativos, el resto de las relaciones con ferritina y PCR no tubo impacto para este estudio, se incluyeron todas las especies de Pseudomonas aisladas en estos pacientes.				

Se reportó solo 1 caso de defunción, en el cual la duración en UTIP fue de 28 días, siendo el periodo más prolongado de estancia en este grupo de pacientes, se aislo alguna especie de Pseudomonas en hemocultivos periféricos, permanencio con apoyo de ventilación mecánica invasiva y manejo con aminas y medicamentos vsoactivos durante toda su estancia, no se econtró una relación con la diferencia en los niveles séricos de PCT y ferritina.

XI. Discusión.

El uso de PCT durante el abordaje y seguimiento de pacientes con infecciones bacterianas y en este caso con choque séptico han sido de utilidad para valorar su respuesta al manejo antibiótico, de igual manera se ha encontrado su relación a los aislamientos bacterianos en cultivos de sangre ⁽¹⁵⁾ en el análisis de nuestra población se demostraron resultados similares encontrando que los pacientes con un valor de PCT por debajo de 1ng/ml tienen mayor probabilidad de tener hemocultivos negativos en comparación de aquellos que tenían cifras más elevadas.

Uno de los principales objetivos es valorar las complicaciones y gravedad de los pacientes al poder medir los niveles séricos de PCT. Se ha reportado solo la diferencia en comparación con otros biomarcadores para identificar infecciones bacterianas(24) pero no se ha buscado asociación con las complicaciones y morbilidad asociada a los niveles séricos de este biomarcador, en esta revisión se identificó que valores de 1ng/ml de la diferencia de PCT al ingreso y 4 horas después del ingreso, guardan una relación con la estancia en la UTIP por más de 3 días, al igual que la diferencia del valor de ferritina, encontrando un punto de corte de 100ng/ml, previamente se ha valorado el uso de ferritina relacionado a mortalidad y mal pronóstico de los pacientes con choque séptico^(20,21) pero no se cuenta con reportes que valoren las complicaciones relacionadas a sus niveles séricos en los pacientes con choque séptico.

Por otra parte, se identificó que esta diferencia en los valores de PCT tenía una relación estrecha con las horas de ventilación mecánica, duración del manejo con aminas y vasoactivos y duración de 7 días de antibioticoterapia, como se mencionó los niveles séricos de PCT se habían relacionado a la frecuencia con aislamientos bacterianos en hemocultivos y mortalidad^(14, 15) pero no se ha reportado su relación con las complicaciones y evolución de los pacientes con choque séptico, por lo que en esta revisión se encontró dicha asociación al realizar la medición de sus niveles séricos en dos muestras seriadas, pudiendo ser una variable útil durante la evolución y valoración de los pacientes con choque séptico y en la sala de urgencia y así poder predecir la necesidad de ventilación mecánica invasiva y manejo aminérgico y vasopresor.

La medición de los niveles séricos de ferritina durante la valoración de pacientes con choque séptico se ha utilizado para relacionados principalmente a mortalidad^(20, 21) durante el análisis de este grupo de pacientes se encontró una asociación a la necesidad de estancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos por más de 3 días y la necesidad de apoyo con aminas y vasopresores por más de 24 horas cuando hay una diferencia entre los niveles séricos al ingreso y a las 4 horas mayores a 100ng/ml lo cual puede demostrar utilidad durante el diagnóstico y seguimiento de paciente con choque séptico y así poder predecir dichas complicaciones durante las primeras horas de manejo de este grupo de pacientes.

XII. Conclusión

Se ha descrito mucho el uso de biomarcadores en la valoración de pacientes con choque séptico, principalmente asociado a la duración de manejo antibiótico, mortalidad y evolución, se encontró asociación de los valores iniciales y a las 4 horas de PCT y ferritina con los días de duración de estancia en UTIP, manejo con ventilación mecánica y tiempos de manejo con aminas y vasopresores.

La diferencia entre los niveles sericos de PCT y ferritina entre el ingreso y las 4 horas de tratamiento de $> 1\text{ng/ml}$ y $>100\text{ mng/ml}$ incrementa el riesgo para una estancia mayor a 3 dias en la terapia intensiva pediátrica.

XIII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.

1. Singer M; Deutschman CS; Seymour CW Fuente: JAMA. 2016;315(8):801-810 THE Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)
 2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G, SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. Conferencia internacional de definiciones de sepsis SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS de 2001. Crit Care Med. 2003;31(4):1250-6.
 3. Pedro Celiny Ramos García, Cristian Tedesco Tonial, Journal de pediatria, volume 96, supplement 1, March-April 2020, pages 87-98, Septic Shock in pediatrics: the state of the art.
-
4. Pedro Celiny Ramos García, Fernand Longhi, Acta pediatria, volume 96, issue 12, p. 1829-1831, november 2017, Ferritin levels in children with severe sepsis and septic shock.
 5. Signoff, J.K., Fitzgerald, J.C., Pediatric Critical Care Medicine, volume 19, Issue 5, may 2018, pages 397-405, Hypofibrinogemenemia is associated with poor outcome and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome in pediatric severe sepsis.
 6. Bryce J., Boschi-pinto C., Lancet, volume 365, Issue 9465, 26 march 2005, pages 1147-1152, WHO estimates of the causes of death in children.
 7. J.-L. Vincent, E.O. Martínez, E. Silva Crit CARE cLIN 25, 2009, pp 665-675, Evolución de los conceptos en las definiciones de sepsis.
 8. Soares Lanziotiabc, Pedro Póvoa, Journa Of Critical Care, volume 44, April 2018, pages 217-222, Patterns of C-reactive protein ratio resonse to antibiotics in pediatric sepsis: A prospective cohort study.
 9. Roxana Saldaña Vázquez, Jorge Hernández Portales, Revista de asociación Mexicana de medicina crítica y teraia intensiva, vol 16, dc 2012, pp 194-200, deuración de lactato como marcador pronóstico en pacientes con sepsis severa y choque sétpcio en la UCI.

-
10. Giuseppe Ponterlli, Franco De Crescenzo, BMC infectious diseases, article 302, April 2017, Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis.
 11. Tatiana Barichello, Jaqueline S. Generoso, Critical Care, article 14, January 2022, Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis, a narrative review.
 12. José Noé Rizo Amézquita, Alejandro Alonso Molina, Comisión Nacional de Arbitraje Médico, México, Boletín CONAMED, la sepsis como causas de egreso hospitalario en México; una revisión retrospectiva 2008-2015.
 13. Giuseppe Ponterlli, Franco De Crescenzo, BMC infectious diseases, article 302, April 2017, Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis.
 14. Amanda L Webb, Nicholas Kramer, National Library of medicine, 2020 Apr; 124): e7812, Serum procalcitonin level is associated with positive blood cultures, in-hospital mortality, and septic shock in emergency department sepsis patients.
 15. Abderrahim Oussalah, Janina Ferrand, National Library of Medicine, 2015 Nov; 94(44): e1774, Diagnostic accuracy of procalcitonin for predicting blood culture results in patients with suspected bloodstream infection.
 16. Asmita Pathak, Alok Agrawal, Frontiers in immunology, 2019 April, Evolution of C-reactive protein.
 17. Hazem Koozi, Maria Lengquist, Journal of Critical Care, volume 56, April 2020, pages 73-79, C-reactive protein as a prognostic factor in intensive care admissions for sepsis: A Swedish multicenter study.
 18. Alis Amesty Valbuena, Nayda Pereira, Investigación clínica, volumen 45, N° 1, marzo 2004, Mediadores de la inflamación (proteína C reactiva) en el niño con desnutrición proteico energética y en el niño eutrófico.
 19. Vanessa Soares Ianziotti, Pedro Póvoa, Journal of Critical Care, volume 44, April 2018, pages 217-222, Patterns of C-reactive protein ratio response to antibiotics in pediatric sepsis: a Prospective cohort study.

-
20. Cristian T. Tonial, Pedro Celiny R. García, *Journal of pediatric*, volume 93, issue 3, June 2017, pages 301-307, Cardiac dysfunction and ferritin as early markers of severity in pediatric sepsis.
 21. Vijai Williams, Nisha Menon, *frontiers in pediatrics*, 2020;8:607673, Serum ferritin predicts neither organ dysfunction nor mortality in pediatric sepsis due to tropical infections.
 22. Arnab Nandy, Tanushree Mondal, research paper, *Indian Pediatrics*, volume 58, dec 2021, Serum ferritin as a diagnostic biomarker for severity of childhood sepsis.
 23. Renana Gelernter, Tsilia Lazrovitch, *acta paediatrica*, volume 110, issue 5, p 1571-1576, october 2020, Children discharged from an emergency department with bacteraemia had lower C-reactive protein and better outcomes than admissions.
 24. Tonial, Cristian T.MSc, *Pediatric critical care medicine*, may 2020, volume 21, issue 5, p 259-266, Prediction of poor outcomes for septic children according to ferritin levels in a middle-income setting.
 25. Diagnostic Value of PCT and CRP for Detecting Serious Bacterial Infections in Patients With Fever of Unknown Origin: A Systematic Review and Meta-analysis, Lan Hu, *nohistochem Mol Morphol*. 2017 Sep;25(8):e61-e69.

XIV. Limitaciones del estudio.

Al tratarse de un estudio prospectivo la cantidad de la muestra puede ser pequeña.

XV. Anexos

Anexo 1. Hoja de recolección de datos.

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GOMEZ
URGENCIAS PEDIÁTRICAS**

FORMATO DE BIOMARCADORES

Nombre : _____
Registro. _____ . Folio de muestra _____
Edad _____ Sexo: Masc(2) _____ . Fem (2) _____
Fecha de ingreso _____ Fecha toma de muestra _____
Hora de toma de muestra : _____
Diagnóstico de base _____
Diagnóstico de ingreso _____
Motivo de estudio _____

Frecuencia cardíaca : _____
Frecuencia respiratoria: _____
Tensión arterial: S _____ /D _____ (M) _____
Saturación O2: _____

Carga rápida: SI ___. NO ___. Cantidad total (ml) _____
Soporte inotrópico: SI ___. NO ___. Especifique _____
Soporte presor: SI ___. NO ___. Especifique _____
ECO: FE _____%. VCI _____% (Colapsabilidad ___ o distensibilidad ___)
Lactato: _____ mmol/L

Sistema de oxigenación (especificar) _____
Ventilación mecánica invasiva: SI ___. NO _____

ESTUDIO:

RESULTADO:

Pro – BNP _____
Troponina _____
CK – MB _____
Procalcitonina _____
PCR _____
Dimero D _____

Servicio: _____
Procesado por: _____

