

**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES**  
**POSTGRADO DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA**

**PROCALCITONINA (PCT) Y PROTEÍNA C REACTIVA (PCR) COMO  
PREDICTORES DE SHOCK SÉPTICO Y MORTALIDAD EN NIÑOS CON  
SEPSIS**

**AUTOR:**

**DR CARLOS HERNÁNDEZ**

**TUTOR:**

**DRA NILCE SALGAR**

**MERIDA 2017**

**Autor:**

Dr. Carlos A. Hernández S. Médico Cirujano, Residente de III año del Postgrado de Puericultura y Pediatría de la Facultad de Medicina. Universidad de los Andes-Mérida Venezuela.

**Tutor:**

Dra. Nilce Salgar. Médico Pediatra Intensivista. Profesora asistente del Departamento de Puericultura y Pediatría de la Facultad de Medicina- Universidad de los Andes-Mérida Venezuela.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## AGRADECIMIENTO

Todo comenzó con la inquietud de evaluar las complicaciones que conllevan a la muerte y apareció una enviada de DIOS con una ficha que perfectamente era lo que buscaba, ahora solo faltaba ese apoyo que todo gran trabajo debe tener: era simple una gran maestra que sabía me podía guiar en el camino correcto y aguantar las locuras que a veces se cruzan por mi mente, hoy expreso desde mi corazón una profunda gratitud a mi especialista NILCE SALGAR gran tutora de este trabajo.

Por otra parte está mi hermosa familia que desde un lugar lejano en otro país me dieron las fuerzas necesarias para lograr esta meta que un día se cruzó por mi mente y hoy el sueño se hizo realidad.

Por último y no menos importantes agradezco a los pacientes de mi trabajo especial de grado y al I.A.H.U.L.A. casa de estudio durante estos 3 años que a pesar de todos los problemas que presenta sigue siendo un valioso pilar para la formación personal y profesional de quienes hacen vida en él.

www.bdigital.ula.ve

**La vida se trata de soñar y conseguir objetivos...**

**Si quieres vivir la vida feliz áatala a  
Una meta, no a una persona o a un objeto.**

**Albert Einstein**

## RESUMEN

### PROCALCITONINA (PCT) Y PROTEÍNA C REACTIVA (PCR) COMO PREDICTORES DE SHOCK SÉPTICO Y MORTALIDAD EN NIÑOS CON SEPSIS

**Objetivo:** Establecer la utilidad de los niveles séricos de PCT y PCR como predictores de shock séptico y mortalidad en niños con sepsis.

**Materiales y Métodos:** Estudio prospectivo, observacional y analítico realizado en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes-Mérida, con 38 niños ingresados con criterios de sepsis en un período de ocho meses, a quienes les fue cuantificado en las primeras 24 horas del ingreso, niveles séricos de PTC y PCR, recibieron tratamiento protocolizado para sepsis y fueron seguidos por 30 días.

**Resultados:** Los principales focos infecciosos fueron enteral y respiratorio, el 73,4% de los niños con PCT > 2 ng/ml tenían grados avanzados de SRIS y disfunción orgánica ( $p=0,031$ ). La severidad de la sepsis y la mortalidad observada fueron elevadas con un nivel sérico de PCR  $\geq 5$  pero sin significancia estadística. Las variables independientes relacionadas con la mortalidad en este grupo de estudio, fueron el número de órganos disfuncionantes, los días de ventilación mecánica y el nivel sérico de PCT  $\geq 2$  ng/ml, este último con AUCROC favorable de 0,78 (IC95%: 0,622 – 0,947), con un valor predictivo positivo de 0,66 y negativo de 0,76.

**Conclusión:** La PCT > de 2 ng/ml es un predictor independiente de mortalidad en niños con sepsis. La PCR no mostró utilidad para categorizar la severidad de la sepsis al ingreso y tampoco para predecir mortalidad.

**Palabras claves:** Sepsis, shock séptico, biomarcadores.

## ABSTRACT

### PROCALCITONIN (PCT) AND C REACTIVE PROTEIN (CRP) AS PREDICTORS OF SEPTIC SHOCK AND MORTALITY IN CHILDREN WITH SEPSIS

**Objective:** To establish the usefulness of serum PCT and CRP levels as predictors of septic shock and mortality in children with sepsis.

**Materials and Methods:** Prospective, observational and analytical study conducted at The Instituto Autonomo Hospital Universitario de Los Andes-Merida, with 38 children admitted with sepsis criteria in a period of eight months, who were quantified in the first 24 hours of admission, serum levels of PTC and CRP, received protocolized treatment for sepsis and were followed for 30 days.

**Results:** The main infectious foci were enteral and respiratory, 73.4% of children with  $PCT > 2 \text{ ng / ml}$  had advanced degrees of SIRS and organic dysfunction ( $p = 0.031$ ). The severity of sepsis and the mortality observed were elevated with a serum level of  $CRP \geq 5$  but without statistical significance. The independent variables related to mortality in this study group were the number of dysfunctioning organs, the days of mechanical ventilation and the PCT serum level  $\geq 2 \text{ ng / ml}$ , the latter with favorable AUCROC of 0.78 (95% CI: 0.622-0.947), with a positive predictive value of 0.66 and a negative predictive value of 0.76.

**Conclusion:**  $PCT > 2 \text{ ng / ml}$  is an independent predictor of mortality in children with sepsis. The CPR did not show utility to categorize the severity of sepsis at admission and also to predict mortality.

Keywords: Sepsis, septic shock, biomarkers.

## INDICE

|                                     |       |
|-------------------------------------|-------|
| Agradecimientos                     | iii   |
| Resumen                             | v     |
| Summary                             | vi    |
| Introducción                        | 7-10  |
| Formulación del problema de estudio | 11    |
| Importancia                         | 11    |
| Justificación                       | 12-14 |
| Objetivos                           | 15-16 |
| Marco teórico                       | 17-26 |
| Metodología                         |       |
| Tipo y modelo de investigación      | 27    |
| Población y muestra                 | 27    |
| Métodos, procedimientos             | 27-29 |
| Sistema de variables                | 30    |
| Análisis estadístico                | 31-32 |
| Materiales                          | 32    |
| Resultados                          | 33-58 |
| Discusión y conclusiones            | 59-64 |
| Bibliografía                        | 66-71 |
| Anexos                              |       |

## INTRODUCCIÓN

El término Sepsis ha tenido un significado confuso a lo largo de los años, tradicionalmente se ha empleado para definir al paciente crítico con infección sistémica<sup>1</sup>. En el 2005 se publicó la adaptación pediátrica de la conferencia consenso de la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC), donde la presencia de un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) como resultado de infección sospechada o confirmada fue definida como sepsis. En los casos con signos de hipoperfusión tisular o disfunción multiorgánica, la sepsis es clasificada como severa<sup>2</sup>. [www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la sepsis, demuestran la existencia de una respuesta del huésped ante la infección que va más allá de la exclusiva respuesta inflamatoria, e involucra además, la activación de la respuesta antiinflamatoria, así como modificaciones en las vías no inmunológicas (cardiovascular, autonómica, neuronal, hormonal, energética, metabólica y de la coagulación), lo que produjo una revisión de las definiciones tradicionales y considerando el término sepsis severa como redundante, lo omiten. En un tercer consenso, la *European Society of Intensive Care Medicine* y la *Society of Critical Care Medicine* definen la sepsis como “la disfunción orgánica que amenaza la vida del enfermo y es

causada por una respuesta anómala del huésped a la infección<sup>3</sup>; sin embargo este último documento no incluyó el aparte pediátrico de los consensos que le precedieron.

De acuerdo a la *World Health Organization* (WHO), la sepsis permanece como causa principal de muerte en infantes y niños, tanto en países con recursos limitados como en países desarrollados<sup>4</sup>. La sepsis severa se asocia con elevado consumo de recursos, estancia prolongada en las UCIP y salas generales, con un costo promedio/ día de \$4.516 y de la hospitalización total de \$77.446<sup>5</sup>.

Los criterios del síndrome de respuesta inflamatoria (SRIS) propuestos por la SSC como el pilar fundamental en el diagnóstico temprano de la sepsis para iniciar antibioticoterapia precoz, fueron evaluados en pacientes adultos, encontrando que casi el 30% de los pacientes con criterios de SRIS, no presentaba infección bacteriana y recibió antibióticos innecesarios por una media de siete días<sup>6</sup>. En un estudio realizado en dos hospitales de Medellín, Colombia, la sensibilidad y la especificidad de los criterios de SRIS contra el estándar de oro microbiológico fueron 69% y 32% respectivamente<sup>7</sup>.

El hemocultivo es el método diagnóstico de elección ante la sospecha de bacteriemia, sin embargo, la presencia de hemocultivos contaminados puede

generar hospitalizaciones innecesarias, retraso en el diagnóstico, uso liberal de antibióticos y la realización de nuevos hemocultivos u otras pruebas complementarias<sup>8</sup>.

Por otro lado, en España, la detección de bacteriemia en pacientes que consultaron a las salas de urgencia y no fueron ingresados ha sido constatada entre 3% y 29% de las bacteriemias detectadas en urgencias, de las cuales, el 19% corresponde a bacteriemias primarias no identificadas.<sup>9, 10</sup>

La presencia de biomarcadores durante la respuesta a un insulto infeccioso hace posible el uso de los mismos en el diagnóstico, estratificación del riesgo, monitoreo de la respuesta terapéutica y uso racional de antibióticos en los pacientes con infección<sup>11</sup>.

La proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) son los biomarcadores más utilizados. Tanto la PCR como la VSG son económicas y suelen estar disponibles en los hospitales, pero son poco sensibles y no específicas para sepsis. La PCR se eleva en todos los estados inflamatorios, además sus niveles no se correlacionan con el estado de gravedad del paciente, se modifica con el uso de esteroides y en la falla hepática. La VSG se modifica en los estados de

deshidratación y en pacientes con anemia, sus niveles no se correlacionan con los estados de gravedad<sup>12</sup>.

La Procalcitonina ha sido la más estudiada y, en algunos países, se incluye en la práctica clínica habitual, considerada útil para diferenciar con precisión la infección bacteriana de otras causas no infecciosas de SRIS, así como el SRIS de origen viral. También ha mostrado ser eficaz como guía para la administración de antibióticos en forma segura y acortar la duración de dicho tratamiento, así como evaluar la efectividad terapéutica y finalmente el pronóstico de los pacientes con sepsis<sup>13,14</sup>.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

El presente estudio se diseñó con la finalidad de determinar la utilidad de dos biomarcadores (PCT y PCR) como predictores de disfunción multiorgánica y mortalidad en niños con signos clínicos de sepsis ingresados en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

## CAPITULO I: EL PROBLEMA

### I.1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El estudio SPROUT, que reclutó 128 UCI pediátricas en 26 países, demostró que la sepsis severa es un problema de elevada prevalencia en niños críticamente enfermos y se asocia a sustancial morbi-mortalidad; Sur América, Asia y África reportaron la mayor prevalencia con 16,3%, 15,3% y 23% respectivamente<sup>15</sup>.

www.bdigital.ula.ve

A pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la sepsis y los nuevos desarrollos en antibioticoterapia, la mortalidad asociada a la sepsis, permanece elevada, debido a que la sobrevida está en relación directa con la magnitud de la respuesta inflamatoria del huésped, iniciada por los productos microbianos<sup>1</sup>. La mortalidad pediátrica hospitalaria en el estudio SPROUT fue del 25% y no difirió en los diferentes grupos de edad o entre países desarrollados y aquellos con recursos limitados.<sup>15</sup>

La capacidad para diferenciar el niño febril con enfermedad seria del aquejado por infecciones triviales depende en gran parte del entrenamiento y la experiencia del médico<sup>16</sup>. En las salas de atención de emergencias, las enfermedades infecciosas suponen un importante número de consultas<sup>17</sup>. La adecuada orientación clínica ante estos pacientes facilitará la toma de decisiones respecto a la necesidad de estudios microbiológicos, de ingreso hospitalario y de tratamiento antimicrobiano.<sup>18</sup>

El hemocultivo es el método diagnóstico de elección ante la sospecha de bacteriemia, pero la obtención de los mismos en la sala de emergencia es con frecuencia dificultoso, omitiendo las reglas de asepsia y antisepsia que la técnica amerita; además no es posible tener resultados precozmente, por lo que habitualmente produce retraso en el diagnóstico de bacteriemia<sup>8</sup>.

Actualmente se reconoce el papel de un grupo de mediadores antiinflamatorios, capaces de interferir con la acción de los mediadores proinflamatorios, estableciendo así un estado de equilibrio. Mientras más evidentes se hacen las manifestaciones clínicas de la enfermedad infecciosa, más avanzado y con menos posibilidades de reversión se encuentra el

proceso inflamatorio, por lo que el reconocimiento temprano del proceso infeccioso se hace imprescindible.<sup>19</sup>

Por otro lado, una elevada proporción de pacientes en estado crítico presentan signos de SRIS en ausencia de infección; la diferenciación del SRIS de origen bacteriano de otras causas de inflamación, como SRIS de causas virales o no infecciosas, es un reto; aproximadamente un 70% de niños gravemente enfermos sin evidencia de infección reciben antibióticos, a pesar de que es bien conocido, que el uso excesivo de antibióticos puede causar daño al paciente y se asocia con el surgimiento de resistencia bacteriana, así como la generación de gastos sanitarios innecesarios.<sup>14, 20.</sup>

Por todo lo anterior, es perentoria la utilización de métodos diagnósticos rápidos y específicos en sepsis, cuyo objetivo principal es proveer información adicional a la clínica. Existe un creciente interés en el estudio de biomarcadores que orienten al clínico en cuanto al origen del SRIS, donde destacan: Procalcitonina (PCT), Proteína C Reactiva (PCR), las diferentes interleucinas (IL), el recuento de eosinófilos, la adrenomedulina (ADM) y pro-adrenomedulina, el péptido natriurético auricular (ANP) y el pro-péptido natriurético auricular, la provasopresina (Copeptina) y el interferón, entre otros.<sup>13</sup>

La segunda publicación del consenso de la SSC en el año 2008, incluye el uso de dos biomarcadores de inflamación, PCT y PCR, considerando como valor anormal, dos desviaciones estándar por arriba del valor normal <sup>21</sup>.

El papel de los marcadores de inflamación en el diagnóstico de la sepsis, así como en la valoración de su severidad ha sido ampliamente estudiado, con resultados dispares e incluso contradictorios según los diferentes autores, lo que ha sido atribuido al reducido tamaño de la muestra de la mayoría de los estudios.<sup>22</sup> Miguel V, *et al* <sup>23</sup>, encontraron que ningún biomarcador de SRIS incluyendo, PCT y PCR, superó al SOFA en su habilidad para predecir evolución del SDMO y mortalidad.

Es frecuente la hospitalización de niños con fiebre y signos de respuesta inflamatoria sistémica en la sala de observación de la Emergencia Pediátrica del IAHULA. Los médicos que laboran en estas áreas, enfrentan a diario este reto, para tomar las siguientes decisiones:

1. Este niño presenta una infección viral o bacteriana leve, por lo que puedo indicar tratamiento ambulatorio o se trata de una infección bacteriana seria, por lo tanto debo hospitalizar e iniciar terapia antibiótica específica ?.

2. El SRIS que presenta este paciente es de origen infeccioso y tiene alta probabilidad de complicarse, o es una respuesta inflamatoria de causa no infecciosa?. Debo iniciar terapia antibiótica de amplio espectro, además de todas las medidas de la SSC (paquete de las seis y las 24 horas) en este niño?

Con el propósito de evaluar la utilidad de la PCT y la PCR para ayudar al clínico en la emergencia pediátrica del IAHULA, se realizó el presente trabajo, para establecer la relación existente entre los niveles séricos de estos biomarcadores al momento del diagnóstico de la sepsis y la progresión del SRIS, el desarrollo de shock séptico y la mortalidad.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## **I.2 OBJETIVOS:**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Establecer la utilidad de los niveles séricos de procalcitonina (PCT) y Proteína C reactiva (PCR) al ingreso en la unidad de cuidados especiales pediátricos como predictores de shock séptico y mortalidad en los niños con sepsis.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Describir las características demográficas y clínicas de los niños ingresados con sepsis.
2. Clasificar la población de estudio de acuerdo al nivel sérico de PCT y PCR (normal, elevado y muy elevado) medidos en las primeras 24 de detección de la sepsis.
3. Determinar la frecuencia y grado de disfunción orgánica presente al ingreso para cada uno de los grupos de estudio PCT y PCR (normal, elevado y muy elevado).

4. Cuantificar la progresión de la sepsis a shock séptico para cada grupo de pacientes PCT y PCR (normal, elevado y muy elevado).
5. Cuantificar la mortalidad por todas las causas y secundaria a la sepsis para cada grado de elevación de los niveles de séricos de PCT, PCR.
6. Determinar los valores predictivos (negativo y positivo) y las curvas ROC para progresión de la sepsis y mortalidad, para los marcadores estudiados (PCT y PCR).

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### II.1: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS):

Es la respuesta a una variedad de insultos: infección, pancreatitis, isquemia, politrauma, daño tisular, shock hemorrágico, lesión por inmunocomplejos y administración de mediadores.

En niños, se manifiesta, pero no se limita a:

- a) Distermia, temperatura rectal ( $> 38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$  o  $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ )
- b) Taquicardia para la edad.
- c) Taquipnea para la edad o  $\text{PCO}_2 < 32\text{ mm Hg}$
- d) Conteo de leucocitos ( $> 12\ 000$  por  $\text{mm}^3$  o  $< 4\ 000$  por  $\text{mm}^3$ ) o más de 10 % de formas inmaduras.

La presencia de dos o más signos, hacen el diagnóstico del síndrome <sup>21</sup>.

Se han propuesto biomarcadores para establecer el diagnóstico temprano de sepsis, evaluar el pronóstico y la respuesta al tratamiento iniciado. Los biomarcadores también han sido utilizados para diferenciar infección

bacteriana o por otro microorganismo, o entre gérmenes gramnegativos y grampositivos, finalmente han mostrado utilidad para tomar y guiar las decisiones terapéuticas<sup>24</sup>.

## **II.2: BIOMARCADOR:**

El término “biomarcador” se utiliza para medir una interacción entre un sistema biológico y un agente de tipo químico, físico o biológico, la cual es evaluada como una respuesta funcional o fisiológica, que ocurre a nivel celular o molecular y además está asociada con la probabilidad del desarrollo de una enfermedad. La interacción depende de las características heredadas y adquiridas del individuo (o del sistema biológico), y de las circunstancias de la exposición, y como resultado es posible no encontrar efecto o tener algún efecto adverso<sup>25</sup>.

Sin embargo, la ardua tarea de búsqueda de un biomarcador ha tenido escasos resultados, ya que se han encontrado muy pocos con alguna utilidad clínica demostrable. Hasta la fecha se han evaluado alrededor de 178 biomarcadores diferentes en la sepsis, 101 en escenarios clínicos, con más de 3.370 estudios realizados, pero ninguno de ellos con resultados lo suficientemente válidos, relevantes y aplicables como para recomendar de manera inequívoca un marcador de uso generalizado<sup>24</sup>.

El desarrollo de biomarcadores capaces de mejorar el diagnóstico de la sepsis podría eventualmente mejorar la proporción de pacientes que reciban un tratamiento efectivo y así mejorar el pronóstico. En el contexto de ensayos clínicos intervencionales de la sepsis, el uso de un biomarcador capaz de estratificar objetivamente a pacientes de mayor gravedad permitiría elegir a aquellos pacientes para terapias más agresivas o de mayor riesgo, excluyendo así a aquellos menos graves de ser expuestos a terapias innecesarias<sup>26</sup>.

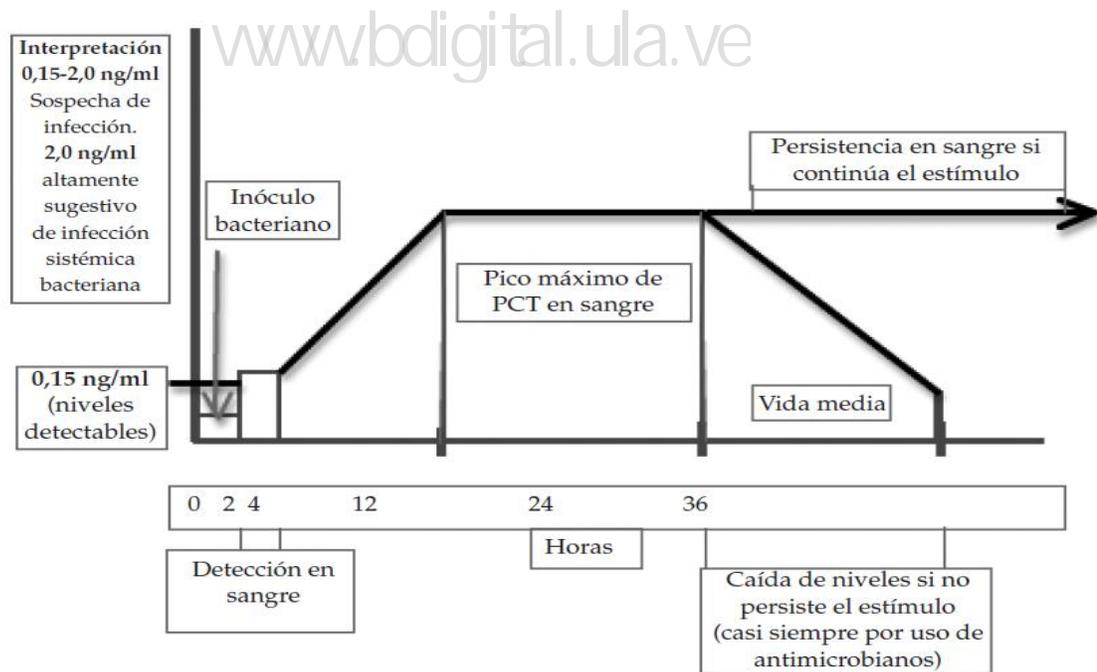
Muchos biomarcadores pueden usarse en la sepsis, pero ninguno tiene suficiente especificidad o sensibilidad para ser empleado rutinariamente en la práctica clínica. La PCT y CRP han sido los más utilizados, pero incluso estos tienen capacidades limitadas para distinguir la sepsis de otras condiciones inflamatorias o para predecir el resultado<sup>27</sup>.

### **II-3: PROCALCITONINA:**

La procalcitonina (PCT) es un péptido precursor de la hormona calcitonina (secretada por las células C de la glándula tiroides) que en pacientes sanos se encuentra en niveles séricos muy bajos (menor a 0,05 ng/mL) o indetectables. En situaciones de infección, diferentes tejidos corporales

(riñón, tejido adiposo, pulmón e hígado) segregan PCT al torrente sanguíneo, considerándose como patológicos niveles superiores a 0,5 ng/mL<sup>28</sup>.

La PCT ha sido propuesta como un biomarcador específico de infección bacteriana y relacionada con la severidad de la sepsis. En infecciones locales o virales el nivel sérico de PCT se mantiene por debajo de 2 ng/mL mientras que en la sepsis los niveles superan los 3 ng/mL y en el *shock* séptico son aún mayores<sup>28</sup>.



El comportamiento en sangre de la PTC como respuesta a una infección bacteriana se encuentra esquematizado en la *Figura 1*, en la que se

encuentra que los picos máximos se presentan a las 12 horas posteriores al inóculo bacteriano, con una vida media de 36 horas si el estímulo desaparece<sup>12</sup>.

Cuando existe un proceso inflamatorio, la procalcitonina se eleva hasta 5000 veces en las primeras 2-4 horas posteriores a la infección y con una vida media de 22 a 26 horas, y persiste hasta la recuperación, aproximadamente 36 horas si el estímulo desaparece<sup>12</sup>.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

La FDA aprobó el uso de la PCT, junto con otros hallazgos clínicos y de laboratorio, en la estratificación del riesgo de progresión de la sepsis grave o el choque séptico en los pacientes críticamente enfermos en el primer día de estancia en la UCI. La medición seriada de PCT, tiene utilidad pronóstica, pero la toma de decisiones no debe basarse únicamente en los valores de PCT, sino también en la situación clínica y la probabilidad previa del paciente de tener una infección bacteriana<sup>24</sup>.

Aunque las elevaciones de la PCT se pueden observar en los trastornos no infecciosos, especialmente posterior al trauma, actualmente se han utilizado

niveles PCT para guiar la terapia antibacteriana empírica en pacientes con exacerbaciones agudas de bronquitis, neumonía adquirida en la comunidad y sepsis. Además, los niveles de PCT, junto con los parámetros clínicos estándar, pueden ayudar a determinar si la terapia antibacteriana empírica del paciente es eficaz. Los niveles más altos de PCT se han asociado con el aumento de las tasas de mortalidad y se correlaciona con las puntuaciones de gravedad (APACHE, SOFA y SAPS) <sup>27</sup>.

En pacientes críticamente enfermos la PCT ha sido utilizada como guía para interrumpir antibióticos empíricos innecesarios en ausencia de una infección bacteriana microbiológicamente probada. No obstante, es necesario comprender claramente las características de la prueba de PCT y los escenarios propensos a la falsa interpretación de los resultados para optimizar el uso de PCT en niños críticamente enfermo<sup>29</sup>.

En pacientes adultos, se ha reportado hiperprocalcitonemia en pacientes con inflamación de origen diferente a la infección y en algunos procesos neoplásicos, como los tumores neuroendócrinos, cáncer tiroideo, cáncer pulmonar de células pequeñas y el síndrome carcinoide. Por lo que la PCT

no es considerada un adecuado biomarcador para identificar sepsis en los sujetos que padecen alguna de estas enfermedades<sup>30</sup>.

En procesos inflamatorios relacionados con trauma, cirugía, infarto de miocardio, falla cardíaca y encefalopatía isquémica posterior a infarto de miocardio y en padecimientos con compromiso vascular, como la preeclampsia, se ha encontrado que los niveles de la PCT y PCR son mayores a los encontrados en el grupo control sano ( $p=0,001$ )<sup>31, 32</sup>.

Un importante número de estudios, reporta que la procalcitonina tiene un buen rendimiento diagnóstico como marcador de sepsis en niños, con mayor utilidad cuando toma valores negativos y buen valor pronóstico al relacionarse con mortalidad.<sup>14, 20, 33</sup> Otra utilidad reportada para la PCT, es la diferenciación de infecciones por gérmenes gram negativos, donde, Gutiérrez M, *et al*<sup>34</sup> encontraron que la mediana de PCT en pacientes con hemocultivos positivos por gram negativos fue de 5.1 (1.78-28.8) y de 4.05 (0.23-28.87) en aislamientos de gram positivos, ( $p=0.004$ ).

Reyna J, *et al*<sup>12</sup> hacen una revisión de múltiples estudios de biomarcadores en niños con patología oncológica y encontraron que la PCT en adultos se ve más afectada por otros procesos inflamatorios que en el niño, donde la PCT tiene un punto de corte de 0,5 ng/dl a 1 ng/dl presentando una sensibilidad de 59-78%, especificidad de 76%, valor predictivo positivo de 93% y valor predictivo negativo de 45% para el diagnóstico de sepsis. Además reportan que los valores de PCT no se modifican con el uso de quimioterapia o el uso de esteroides, incluso encontraron mayor utilidad en niños con neutropenia febril.

Suberviola B, *et al*<sup>34</sup> reportan que la determinación seriada de los valores de PCT predice mejor el pronóstico de los pacientes en shock séptico que una determinación aislada.

En niños con enfermedad hepática, también se demostró la utilidad de la medición de PCT y PCR, correlacionándose con la severidad de la infección, pues encontraron valores más elevados de ambos biomarcadores en los niños con sepsis severa, PCT: 8.3 [3.5–38] ng/mL y PCR: 4.1 [0.3–13.8] mg/dL, respecto a aquellos que solo tenían infección (PCT: 0.89 [0.1–8] ng/ml y PCR: 1.7 [0.32–24] mg/dL).<sup>35</sup>

En sepsis neonatal, Pastor J, *et al.*<sup>36</sup>, cuantificaron PCT en las primeras 12 horas de vida, con un punto de corte de 2 ng/ml, encontraron una sensibilidad 100 % (95 % CI 65-100), especificidad del 82 % (95 % CI 74-88), VPP de 25 % (95 % CI 13-44) y VPN de 100 % (95 % CI 96-100).

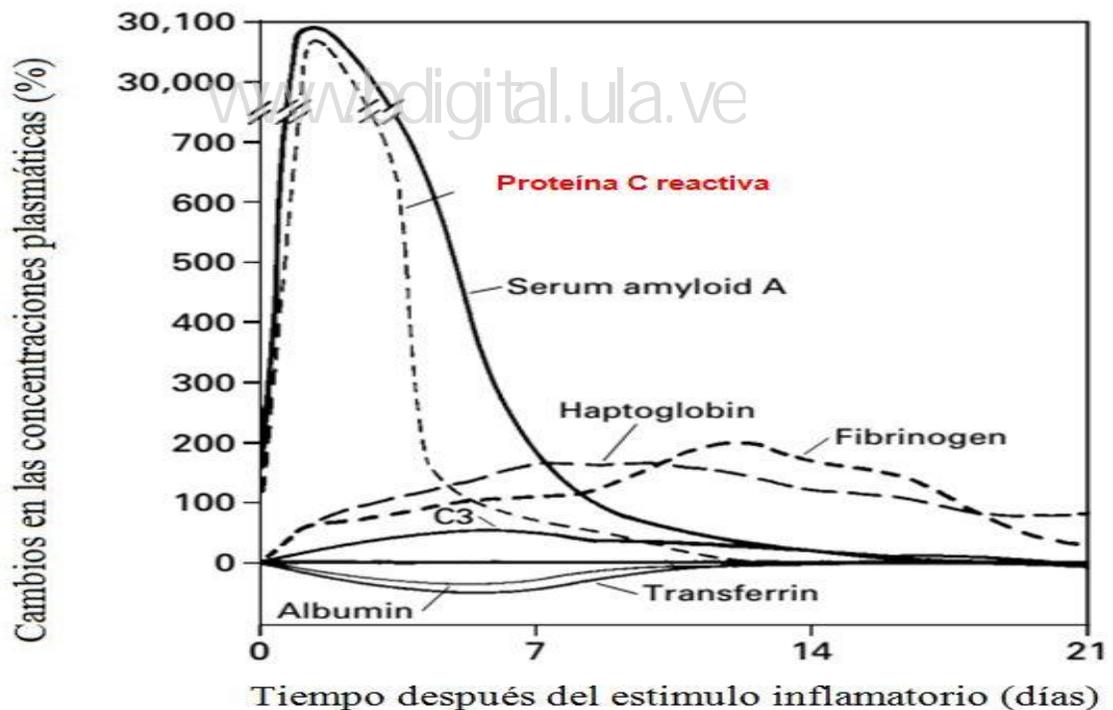
#### **II-4: PROTEINA C REACTIVA (PCR)**

La PCR es una proteína producida en respuesta a la infección y / o inflamación, es ampliamente utilizado en pruebas clínicas para diagnosticar y controlar a los pacientes con sepsis. Este biomarcador es un reactante de fase aguda cuya síntesis en el hígado es regulada positivamente por IL-6. El papel de la PCR durante la inflamación aguda no está totalmente claro, puede unirse a los componentes fosfolípidos de los microorganismos, facilitando su eliminación por los macrófagos<sup>27</sup>.

Debido a que los niveles de PCR aumentan significativamente durante la inflamación aguda, este biomarcador se ha utilizado durante décadas para indicar la presencia de enfermedad inflamatoria o infecciosa significativa, especialmente en pediatría. Aunque su baja especificidad puede ser su

principal inconveniente, se utiliza comúnmente para detectar la sepsis de inicio temprano en neonatología<sup>27</sup>.

La producción de PCR es desencadenada por citoquinas (IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ ) y los niveles aumentan en 4-6 h luego de un estímulo inflamatorio. La concentración de PCR en el suero se duplica aproximadamente cada 8 h desde ese estímulo y alcanza un pico alrededor de las 36 a 50 h. Tiene una vida media corta de 4-7 h<sup>37</sup>.



*Cambios en la concentración plasmática de algunas proteínas de fase aguda, después de un estímulo inflamatorio moderado.*

Los estudios realizados en niños indican que incrementos en los niveles de PCR de menos de 10 mg /dl en muestras recogidas a intervalos de 24 horas son útiles para excluir el diagnóstico de infección y / o sospecha de sepsis. Este tipo de monitorización puede permitir la interrupción de la terapia con antibióticos en pacientes seleccionados y evitar el uso de antibióticos durante un período prolongado e innecesario<sup>11</sup>.

En contraste con la mayoría de las proteínas de fase aguda las cuales sufren variaciones amplias en sus niveles plasmáticos (dependiendo de índices de síntesis, consumo y catabolismo), la vida media plasmática de la PCR se mantiene casi constante, por consiguiente sus niveles plasmáticos están determinados exclusivamente por su índice de síntesis, reflejando pues sus valores la presencia y magnitud de la enfermedad<sup>37</sup>.

## CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

### III.1: DISEÑO DEL ESTUDIO:

- **TIPO DE ESTUDIO:** Prospectivo, observacional y analítico
- **PERÍODO DE ESTUDIO:** Septiembre 2016 a mayo del 2017
- **POBLACIÓN DE ESTUDIO:** Niños ingresados a la unidad de cuidados especiales y la unidad de cuidados intensivos del IAHULA, que presentaron criterios clínicos de sepsis
- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:** Niños mayores de un mes de edad y menores de 16 años, con infección documentada o sospechada más dos criterios de SRIS.
- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:** Niños con traumatismos graves, quemaduras y con patología oncológica.
- **SELECCIÓN DE LA MUESTRA:** Secuencial a conveniencia (durante la rotación del investigador por el área donde se realizó el estudio).

### III.2: PROCEDIMIENTO:

A los niños ingresados en la UCEP del IAHULA durante el período de estudio y que cumplían con los criterios de inclusión, se les aplicó un cuestionario por el investigador que incluía variables demográficas y clínicas, incluyendo la

presencia de enfermedades crónicas; en caso de no presentar criterios de exclusión, se procedió a la obtención de una muestra de sangre en las primeras 24 horas del diagnóstico de sepsis para la determinación de los niveles séricos de PCT y PCR. Además se registraron los datos para determinar el grado de disfunción orgánica de acuerdo a la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) y los necesarios para realizar el cálculo de la severidad de la enfermedad y riesgo de muerte por el *Pediatric Index Mortality Score* (PRIMS).

### **III.3: OBTENCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS DE SANGRE:**

#### **- PROCALCITONINA**

Método: Inmunocromatográfico

Tipo de muestra: Suero.

Recolección de la muestra:

1. Obtención la muestra de sangre directamente del paciente por punción venosa, sin anticoagulantes tanto en la inyectora como en el tubo de recolección.
2. Esperar que la sangre coagule.

3. Separar el suero por centrifugación durante unos 10 minutos.
4. Retirar cuidadosamente el suero para la prueba, el suero se conserva a 2-8°C.
5. Procesamiento de la muestra en las primeras 24 horas después de haber sido tomada a los pacientes.

Sensibilidad de la prueba: 0.5 ng/ml

Valores de referencia:

Menor de 0.5 ng/ml: no se descarta posible infección bacteriana

De 0.5 – 2.0 ng/ml: posible infección bacteriana

De 2.0 – 10 ng/ml: infección bacteriana (sepsis)

Mayor de 10 ng/ml: importante respuesta inflamatoria sistémica bacteriana.

#### - PCR ULTRASENSIBLE

Método: Turbidimetría

Tipo De Muestra: Suero.

Recolección y procesamiento de la muestra: Igual que para PCT

VALORES DE REFERENCIA

-Valores de referencia en niños y neonatos: < 5 mg/L. Negativo para respuesta inflamatoria sistémica.

#### III.4: OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES:

##### III.4.1. VARIABLES INDEPENDIENTES:

- Valor de procalcitonina (PCT) al ingreso (negativa, positiva leve, moderada y grave)
- Valor de proteína C reactiva (PCR) al ingreso (negativa, elevada y muy elevada)

www.bdigital.ula.ve

##### III.4.2. VARIABLES DEPENDIENTES

###### - VARIABLES DE RESULTADO PRIMARIO

Frecuencia de shock séptico

Mortalidad en UCEP y UCIP

Mortalidad al egreso medida a los 28 días de seguimiento

###### - VARIABLES DE RESULTADO SECUNDARIO

Uso de ventilación mecánica

Días de ventilación mecánica

Uso de drogas vasoactivas

Días de hospitalización en UCIP

Días de hospitalización total

#### III.4.3. VARIABLES INTERVINIENTES:

- Relacionadas con el paciente
  - Edad.
  - Sexo.
  
- Relacionadas con la enfermedad
  - Foco infeccioso al ingreso.
  - Grado de SIRS al ingreso.
  - Categoría diagnóstica (médica, quirúrgica, trauma, obstétrica).
  - Probabilidad de muerte cuantificada por el *Pediatric Risk of Mortality Score* (PRIMS).
  - Presencia de enfermedades crónicas.

#### III.5: ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información plasmada en la ficha de recolección, fue vaciada y analizada con el paquete estadístico SPSS 20.

- ANALISIS UNIVARIABLE

▪ Variables cuantitativas

Expresadas con medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (rangos, desviación estándar; según el caso)

▪ Variables cualitativas

Expresadas en valores absolutos y porcentuales mediante tablas y gráficos.

- ANÁLISIS BIVARIABLE:

Para relacionar la frecuencia de shock séptico, la mortalidad y las variables de resultado secundario con las variables demográficas y clínicas, así como con los grupos surgidos de la categorización basada en los valores séricos de PCT y PCR. Para hacer estas asociaciones se usó T Student (cuantitativas) y  $X^2$  (variables cualitativas). Se consideró estadísticamente significativo, un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

**Objetivo 1: Describir las características demográficas y clínicas de los niños ingresados con diagnóstico de sepsis.**

La muestra quedó constituida por 38 pacientes que ingresaron a la UCEP del IAHULA con foco infeccioso demostrado y un mínimo de dos criterios clínicos de sepsis. La edad promedio del grupo fue de 22,04 meses (Min: 1 m – Máx: 156 m; DT: 36,457) y un peso medio de 10,611 K (2,6 a 54 K; DT: 10,7130). El 52,6% eran varones (n=20). Cuatro pacientes presentaban una enfermedad crónica de base, de los cuales tres eran desnutrición grave y un síndrome genético.

Los focos infecciosos observados en este grupo de pacientes, fueron principalmente enteral, respiratorio y SNC. Tabla 1

**Tabla 1**

**Población del estudio por foco infeccioso de ingreso a UCEP**

| Foco infeccioso        | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------------|------------|------------|
| Enteral                | 11         | 28,9       |
| Respiratorio           | 10         | 26,3       |
| SNC                    | 7          | 18,4       |
| Abdominal              | 5          | 13,2       |
| Piel y tejidos blandos | 3          | 7,9        |
| Osteoarticular         | 1          | 2,6        |
| Hematológico           | 1          | 2,6        |
| Total                  | 38         | 100,0      |

Grado de SRIS predominante al ingreso fue sepsis en el 55,3% de los casos, los restante ya tenían sepsis severa o shock séptico al ingreso. Tabla

2

**Tabla 2**

**Grado de SRIS al diagnóstico de la infección**

| Grado de SRIS al diagnóstico      | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------------------------|------------|------------|
| Sepsis                            | 21         | 55,3       |
| Sepsis severa                     | 7          | 18,4       |
| Shock séptico                     | 9          | 23,7       |
| Shock refractario a catecolaminas | 1          | 2,6        |
| Total                             | 38         | 100,0      |

www.bdigital.ula.ve

**Objetivo 2: Clasificar la población de estudio de acuerdo al nivel sérico de PCR y PCT medidos en las primeras 24 de detección de la sepsis.**

El nivel sérico de PCR al diagnóstico se encontraba elevado en el 87% de los casos (n=33), cinco niños tenían un valor sérico normal. Gráfico 1

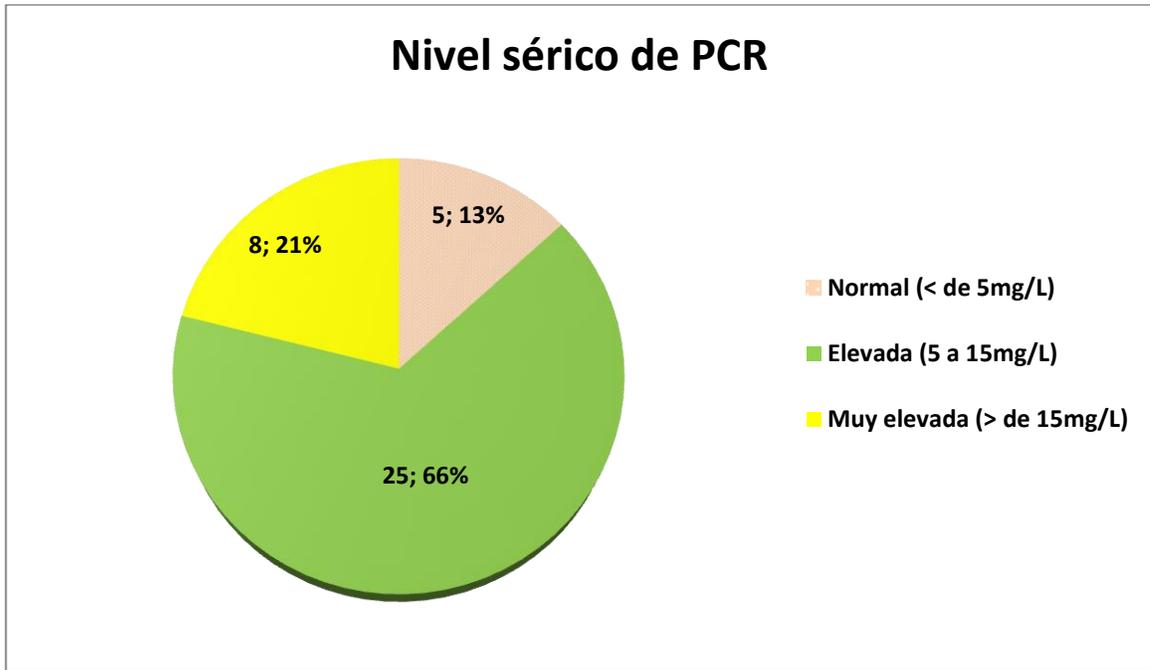


Gráfico 1: Nivel sérico de Proteína C reactiva al diagnóstico de la infección.

El 89,5% de los niños presentaron niveles séricos de PCT sugestivos o diagnósticos de infección. Cuatro niños aunque tenían un foco infeccioso demostrado, el valor de PCT era negativo para infección. Tabla 3

**Tabla 3**

**Nivel sérico de Procalcitonina (PCT) al diagnóstico de la infección**

| Nivel sérico de PCT                 | Frecuencia | Porcentaje |
|-------------------------------------|------------|------------|
| Negativo (< 0.5 ng/ml)              | 4          | 10,5       |
| Posible infección (0.5 – 2.0 ng/ml) | 19         | 50,0       |
| Infección presente (2.0 – 10 ng/ml) | 14         | 36,8       |
| Importante respuesta (>10 ng/ml)    | 1          | 2,6        |
| Total                               | 38         | 100,0      |

www.bdigital.ula.ve

Objetivo 3: Determinar la frecuencia y grado de disfunción orgánica presente al ingreso para cada grupo de acuerdo al nivel sérico de PCR y PCT.

**PCR Y ETAPA DE SRIS AL INGRESO:**

El 80% de los niños con infección y PCR normal, se encontraban en etapa inicial del SRIS; el 48% y el 50% de los niños en las categorías PCR elevada y muy elevada se encontraban en etapas avanzadas de la sepsis, pero esta diferencia no fue significativa estadísticamente ( $p=0,141$ ). Gráfico 2

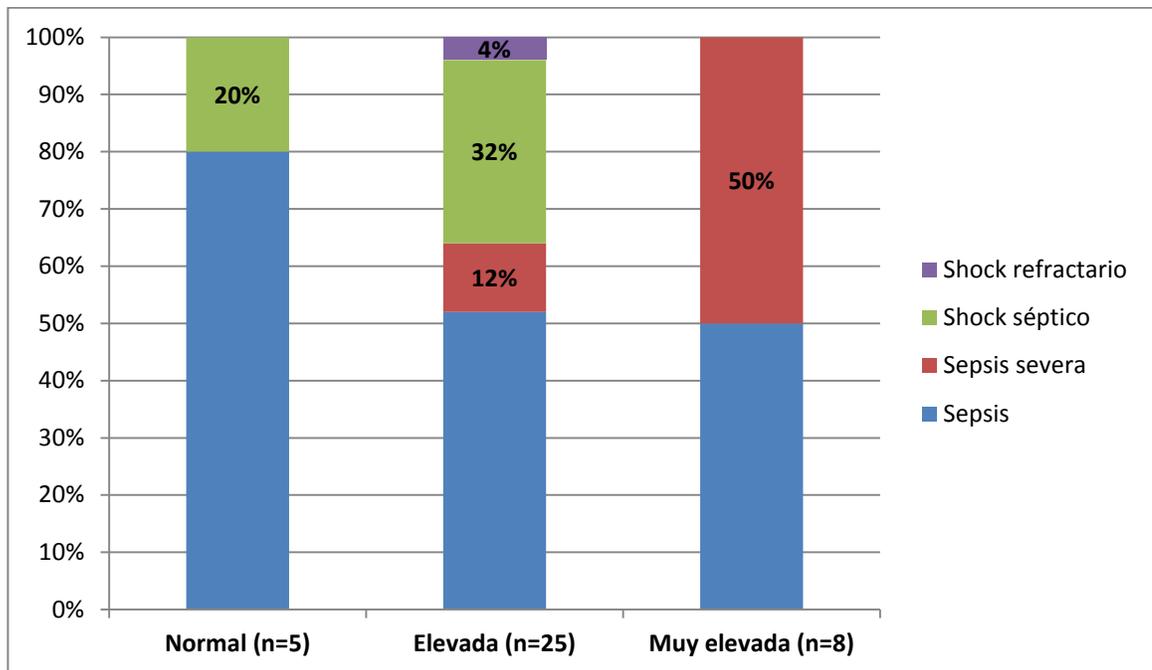


Gráfico 2: Relación entre nivel sérico de PCR y grado de SRIS al ingreso.

Al utilizar un nivel de PCR  $\geq 5$  mg/L como punto de corte para infección, el 87% de los niños presentaron valor de PCR  $\geq 5$  (n=33), grupo en el que se observó mayor frecuencia de sepsis severa y shock (48,5% Vs 20% en niños con PCR<5), pero tampoco fue significativa esta diferencia (p=0,597). Tabla

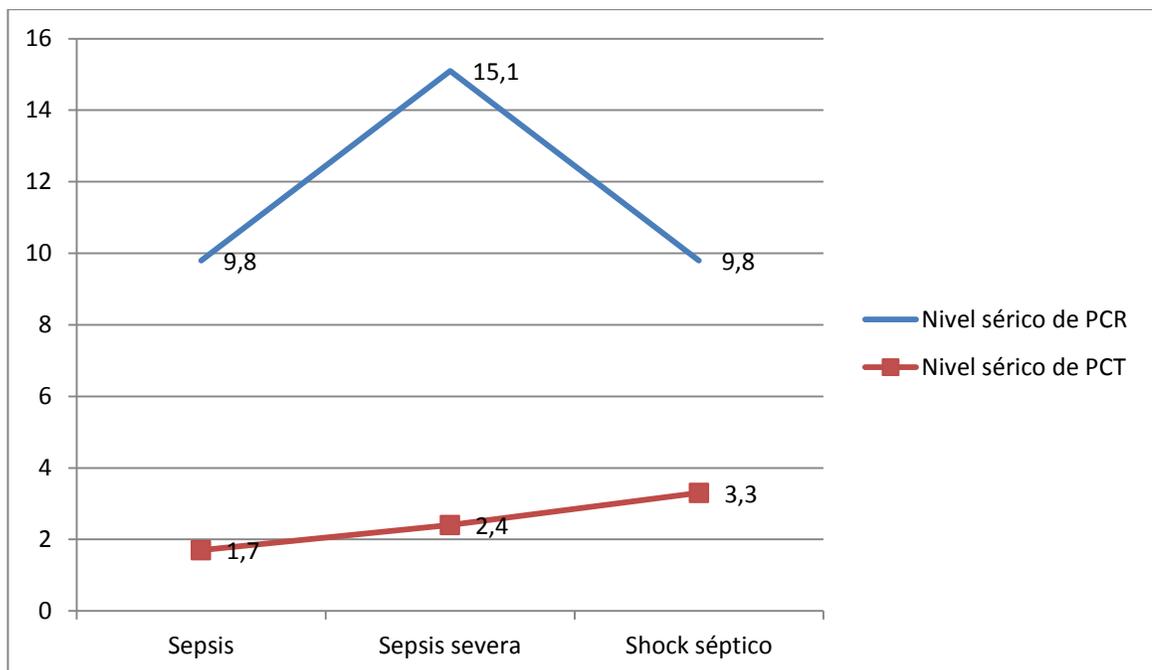
4

**Tabla 4**

**Grados de SRIS por valor sérico de PCR binario ( $\geq 5$ )**

| VALOR SÉRICO DE PCR | Grado de SRIS al diagnóstico de la probable infección |               |               |                   | Total        |
|---------------------|---|---------------|---------------|-------------------|--------------|
|                     | Sepsis  | Sepsis severa | Shock séptico | Shock refractario |              |
| PCR < 5 mg/L        | 4<br>80,0%  | 0<br>0,0%     | 1<br>20,0%    | 0<br>0,0%         | 5<br>100,0%  |
| PCR $\geq$ 5 mg/L   | 17<br>51,5%   | 7<br>21,2%    | 8<br>24,2%    | 1<br>3,0%         | 33<br>100,0% |
| Total               | 21<br>55,3%   | 7<br>18,4%    | 9<br>23,7%    | 1<br>2,6%         | 38<br>100,0% |

No se encontró asociación lineal entre el grado del SRIS y el nivel sérico de PCR. Gráfico 3



**Gráfico 3: Media del nivel sérico de PCR y PCT por etapa de la sepsis al ingreso.**

**PCT Y ETAPA DE SRIS AL INGRESO:**

El nivel sérico de PCT promedio fue directamente proporcional al grado del SRIS al diagnóstico de la sepsis, oscilando de 1,7 ng/ml en niños con sepsis, hasta 3,3 ng/ml en niños con shock séptico ( $p=0,108$  Anova). Gráfico 3. Los cuatro niños con valor de PCT negativo, tenían SRIS inicial (Sepsis); cuando el nivel de PCT traduce “infección presente” (2.0 – 10 ng/ml) el 71,4% de los niños presentaban sepsis severa o shock ( $p=0,073$ ). Gráfico 4

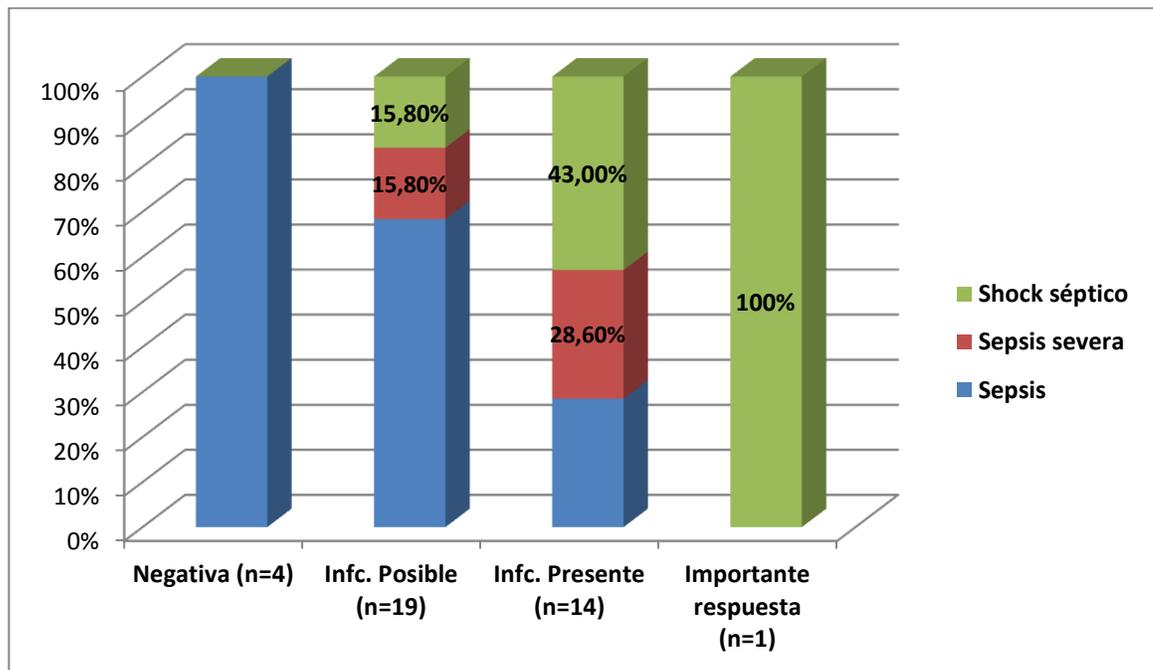


Gráfico 4: Relación entre nivel sérico de PCT y grado de SRIS al ingreso.

En vista de que el punto de corte del valor de PCT entre infección posible e infección demostrada con la prueba de laboratorio utilizada en este estudio era un nivel sérico  $\geq$  a 2 ng/ml, se clasificaron nuevamente los pacientes en dos categorías. El 39,5% de los casos (n=15), tenían un valor de PCT  $\geq$  de 2, de los cuales, el 73,4% tenían grados avanzados de SRIS, respecto a un 26% en los niños con PCT < a 2 ( $p=0,014$ ). Gráfico 5

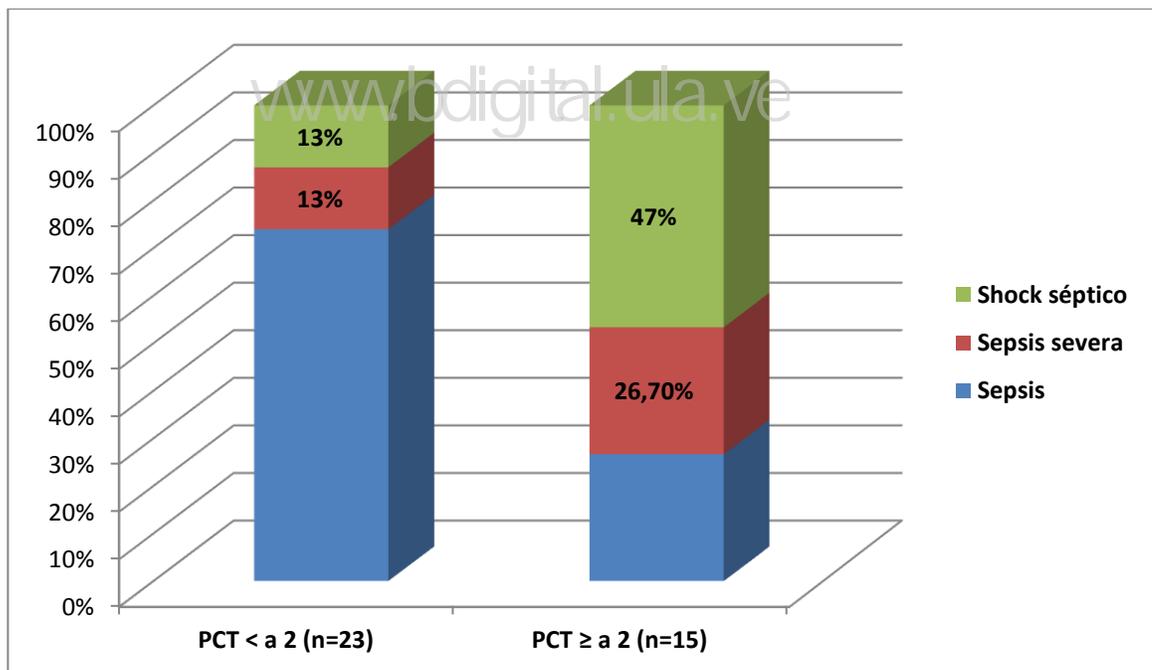


Gráfico 5: Relación entre nivel sérico de PCT binario ( $\geq$  2 ng/dl) y grado de SRIS al ingreso.

## PCR Y NÚMERO DE ÓRGANOS DISFUNCIONANTES:

No hubo relación entre el valor sérico de PCR y el número de órganos disfuncionantes al momento de realizar la prueba de laboratorio ( $p=0,447$ ).

Tabla 5

**Tabla 5**

### **Nivel sérico de PCR por número de órganos disfuncionantes**

| <b>Número de órganos disfuncionantes</b> | <b>Nivel sérico de PCR</b> |             | <b>Total</b> |
|--|----------------------------|-------------|--------------|
|  | <b>&lt; 5</b>              | <b>≥ 5</b>  |              |
| <b>Ninguno</b>                           | 4<br>19,0%                 | 17<br>81,0% | 21<br>100,0% |
| <b>Un órgano</b>                         | 0<br>0,0%                  | 4<br>100,0% | 4<br>100,0%  |
| <b>Dos órganos</b>                       | 1<br>20,0%                 | 4<br>80,0%  | 5<br>100,0%  |
| <b>Tres órganos</b>                      | 0<br>0,0%                  | 8<br>100,0% | 8<br>100,0%  |
| <b>Total</b>                             | 5<br>13,2%                 | 33<br>86,8% | 38<br>100,0% |

## PCT Y NÚMERO DE ÓRGANOS DISFUNCIONANTES:

El 73% (n=17) de los niños con PCT inferior a 2 ng/ml, no tenían disfunción orgánica al momento del diagnóstico de la sepsis. Por el contrario, en el grupo con PCT superior a dos, el 73% tenían disfunción orgánica (n=11), de los cuales, seis tenían disfunción de tres órganos (p=0,030). Gráfico 6

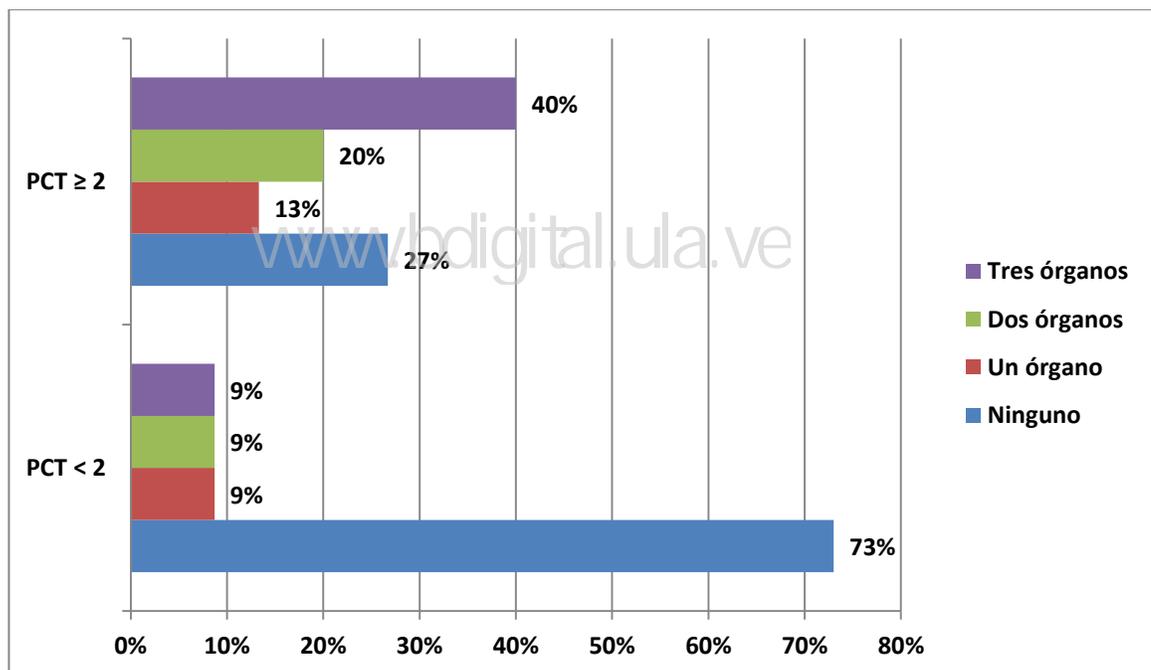


Gráfico 6: Nivel sérico de PCT y número de órganos disfuncionantes al ingreso

Objetivo 4: Cuantificar la progresión de la sepsis a shock séptico para cada grupo de nivel sérico de PCR y PCT.

La evolución clínica de la sepsis se midió cuantificando el número de días con infusión continua de catecolaminas y la duración de la ventilación mecánica (VM), además de la progresión del cuadro clínico desde sepsis o sepsis severa a shock séptico. El promedio de días con drogas vasoactivas y bajo VM fue similar en los niños con PCR menor y mayor de cinco. Tabla 6

**Tabla 6**  
**Duración del soporte vital por nivel sérico de PCR binario**

| Variable               | Nivel sérico de PCR | N  | Media | Desv. típica | Valor de p (T de Student) |
|------------------------|---------------------|----|-------|--------------|---------------------------|
| Días con catecolaminas | PCR < 5             | 5  | 1,00  | 1,414        | 0,939                     |
|                        | PCR ≥ 5             | 33 | 0,94  | 1,657        |                           |
| Días con VM            | PCR < 5             | 5  | 1,40  | 2,191        | 0,395                     |
|                        | PCR ≥ 5             | 33 | 4,24  | 7,254        |                           |

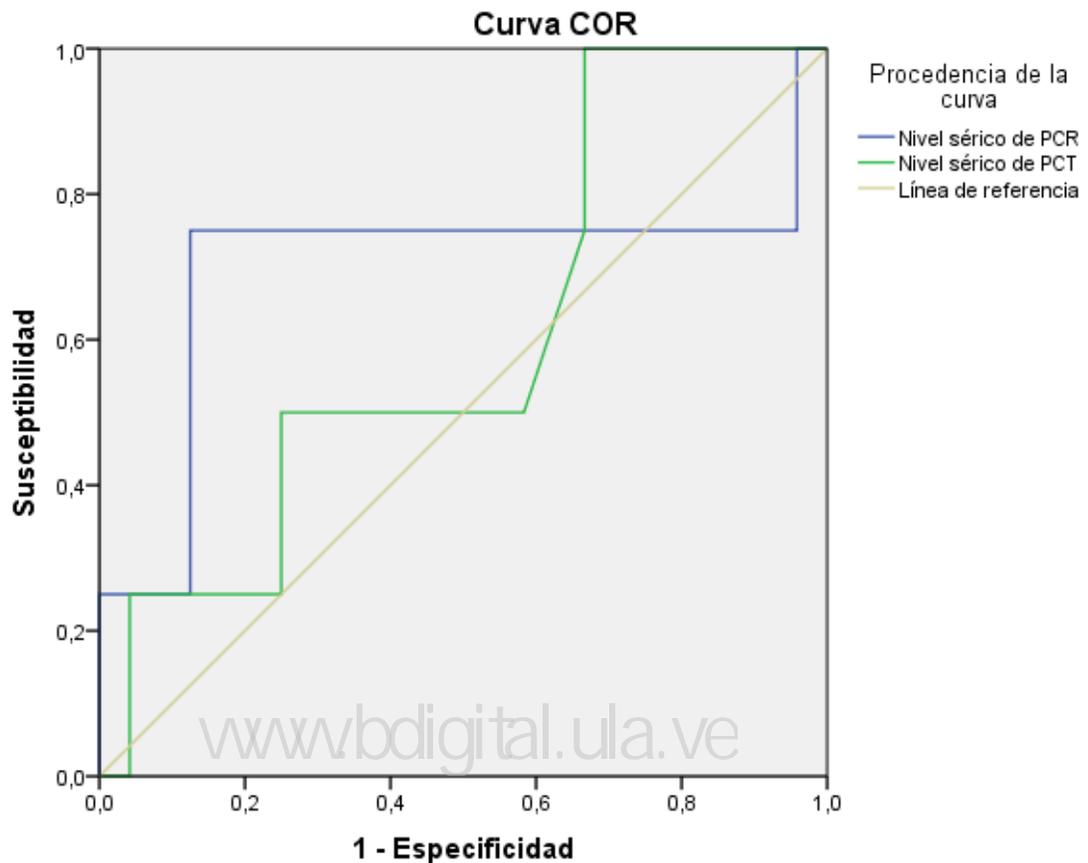
Con el punto de corte de 2 ng/ml para PCT, se encontró mayor duración de la infusión continua de catecolaminas en los niños con  $PCT \geq 2$  (1,87 días Vs 0,35 días;  $p=0,016$ ), no hubo diferencias en la duración de la VM. Tabla 7

**Tabla 7**

**Duración del soporte vital por nivel sérico de PCT binario**

| Variable               | Nivel sérico de PCT | N  | Media | Desv. típica | Valor de p (T de Student) |
|------------------------|---------------------|----|-------|--------------|---------------------------|
| Días con Catecolaminas | PCT < 2             | 23 | 0,35  | ,775         | 0,016                     |
|                        | PCT $\geq$ 2        | 15 | 1,87  | 2,100        |                           |
| Días con VM            | PCT < 2             | 23 | 4,17  | 8,532        | 0,739                     |
|                        | PCT $\geq$ 2        | 15 | 3,40  | 3,066        |                           |

Para evaluar la progresión de la sepsis a shock séptico, fue necesario excluir los diez pacientes que ya presentaban shock al ingreso. Solo cuatro pacientes presentaron shock séptico luego de la hospitalización, tres de los cuales tenían una PCR superior a 5, sin embargo esto no fue significativo ( $p=0,481$ ). Respecto al nivel de PCT y desarrollo de shock séptico luego del ingreso, la mitad de los pacientes tenía  $PCT \geq 2$  ( $p= 0,306$ ). El AUCROC para predecir shock séptico de la PCR fue de 0,69 (IC95%: 0,31-1,0) y para la PCT de 0,60 (IC95%:0,31-0,89). Gráfico 7.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Gráfico 7: AUCROC del nivel sérico de PCR y PCT para predecir el desarrollo de shock séptico en los niños del estudio

El análisis de los diferentes puntos de corte de acuerdo al nivel sérico del biomarcador, mostró que un valor de PCR > 13,2 tiene una sensibilidad y especificidad del 75% para predecir el desarrollo de shock séptico; para la PCT un valor superior a 2,1 muestra especificidad del 75% pero baja sensibilidad (50%) para predecir shock.

Objetivo 5: Cuantificar la mortalidad por todas las causas y secundaria a la sepsis para cada grado de elevación de los niveles de séricos de PCR y PCT.

La mortalidad en esta muestra de niños con sepsis, fue del 34,2% (n=13). El valor promedio de PCR fue significativamente superior en los niños que murieron respecto a los sobrevivientes (13,4 mg/L contra 9,50 mg/L;  $p=0,011$ ), igual observación se hizo con la PCT sérica (3,75 ng/ml para los niños que murieron contra 1,51 ng/ml en los sobrevivientes;  $p=0,017$ ).

No ocurrieron muertes en el grupo de pacientes con PCR negativa. La mortalidad aumentó progresivamente con el nivel sérico de PCR, pero la diferencia no alcanzó significancia, incluso cuando se utilizó el punto de corte de PCR mayor o menor de 5 mg/L ( $p=0,064$  y  $p=0,106$  respectivamente).Tabla 8

**Tabla 8****Mortalidad por nivel sérico de PCR**

| Clasificación del nivel sérico de PCR | Mortalidad  |             |              |
|---------------------------------------|-------------|-------------|--------------|
|                                       | Muerto      | Vivo        | Total        |
| Normal (< de 5 mg/L)                  | 0<br>0,0%   | 5<br>100,0% | 5<br>100,0%  |
| Elevada (5 a 15 mg/L)                 | 8<br>32,0%  | 17<br>68,0% | 25<br>100,0% |
| Muy elevada (> de 15 mg/L)            | 5<br>62,5%  | 3<br>37,5%  | 8<br>100,0%  |
| Total                                 | 13<br>34,2% | 25<br>65,8% | 38<br>100,0% |

Con la PCT, no ocurrieron muertes en el grupo de niños con PCT negativa (< 0,5 ng/ml); la mortalidad aumentó significativamente con el nivel sérico de PCT ( $p=0,006$ ). Tabla 9

**Tabla 9**  
**Mortalidad por nivel sérico de PCT**

| Clasificación del nivel sérico de PCT | Mortalidad   |              | Total         |
|---------------------------------------|--------------|--------------|---------------|
|                                       | Muerto       | Vivo         |               |
| Negativo (< 0.5 ng/ml)                | 0            | 4            | 4             |
|                                       | 0,0%         | 100,0%       | 100,0%        |
| Posible infección (0.5 – 2.0 ng/ml)   | 3            | 16           | 19            |
|                                       | 15,8%        | 84,2%        | 100,0%        |
| Infección presente (2.0 – 10 ng/ml)   | 9            | 5            | 14            |
|                                       | 64,3%        | 35,7%        | 100,0%        |
| Importante Respuesta (>10 ng/ml)      | 1            | 0            | 1             |
|                                       | 100,0%       | 0,0%         | 100,0%        |
| <b>Total</b>                          | <b>13</b>    | <b>25</b>    | <b>38</b>     |
|                                       | <b>34,2%</b> | <b>65,8%</b> | <b>100,0%</b> |

La mortalidad fue del 23% en niños con PCT menor de dos y del 76,7 % con PCT  $\geq$  a 2 ( $p=0,001$ ). Los pacientes con PCT  $\geq$  2 presentaron un riesgo de mortalidad de 2,60 (IC95%: 1,25 – 5,42).

El análisis de la supervivencia mediante la curva de Kaplan Meier, muestra una mediana de supervivencia de nueve días para los pacientes con  $PCT \geq 2$  (Ocho de los diez niños que murieron en este grupo lo hicieron en los primeros nueve días). En el grupo con  $PCT < 2$ , dos niños murieron en los primeros cuatro días y una tercera muerte ocurrió el día 32 de seguimiento. Gráfico 8

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

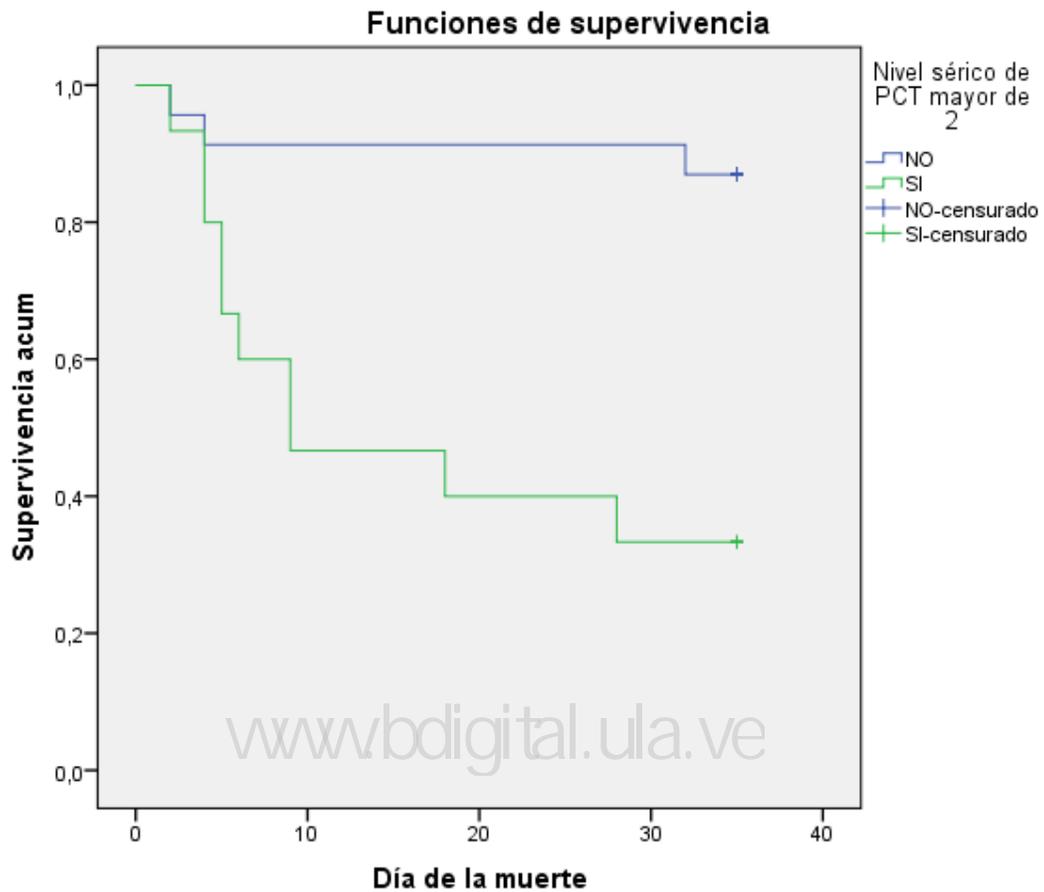
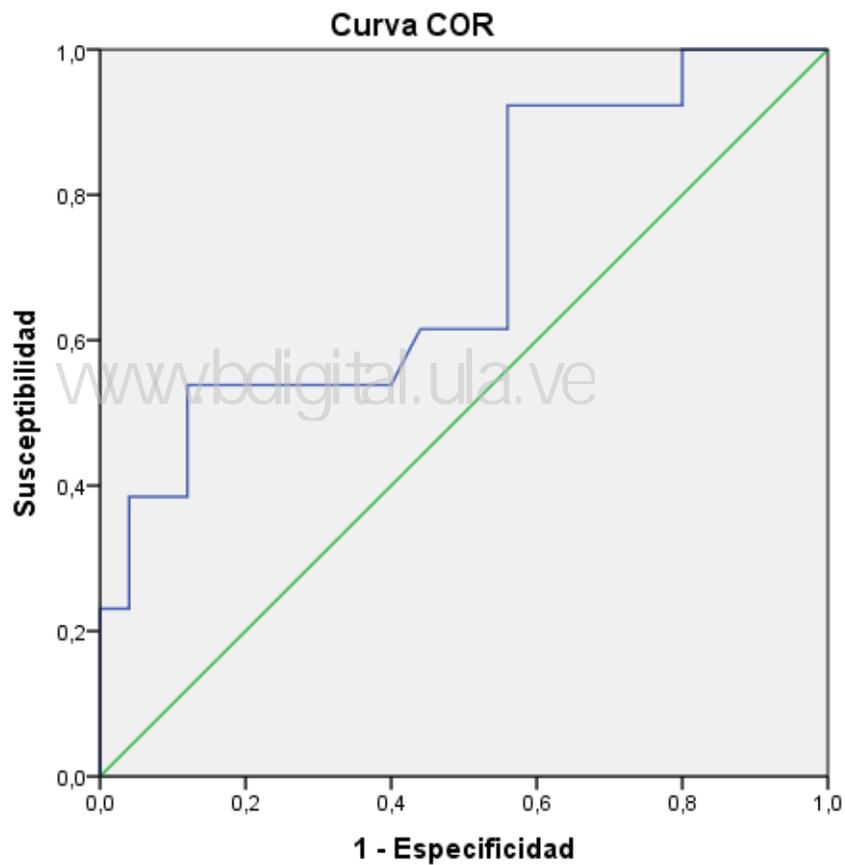


Gráfico 8: Comparación de la supervivencia entre pacientes con nivel sérico de PCT > 2 ng/ml (SI/NO)

Objetivo 6: Determinar los valores predictivos (negativo y positivo) y la curva ROC para predecir mortalidad, de acuerdo a los niveles séricos de PCR y PCT

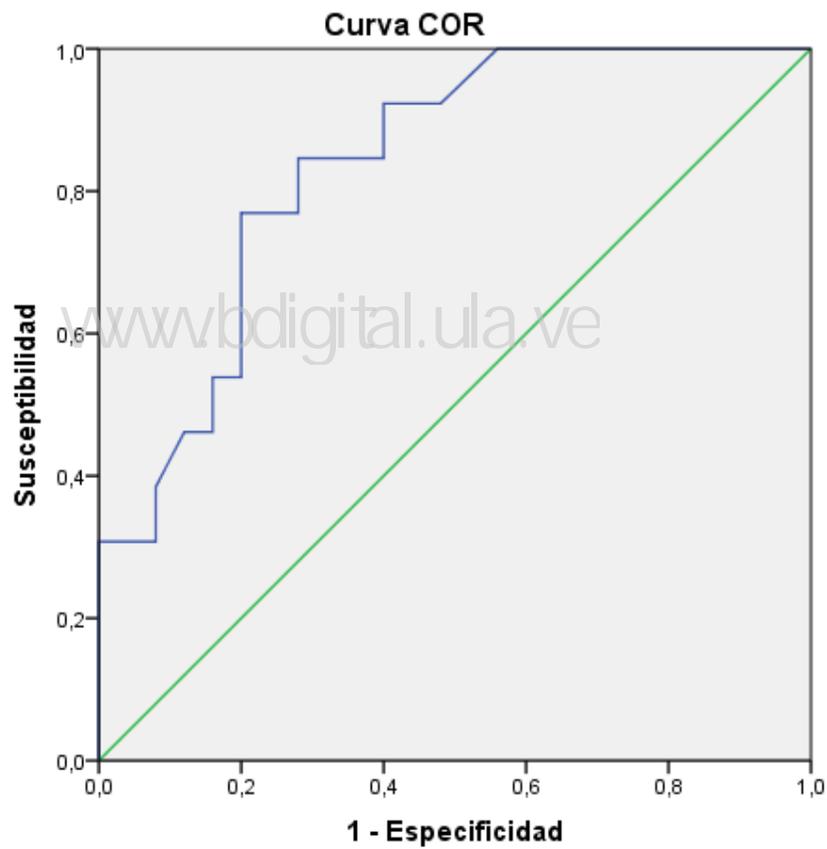
El área bajo la curva ROC del nivel sérico de PCR para predecir mortalidad fue de 0,70 (IC95%: 0,53 – 0,88). La sensibilidad para predecir mortalidad de un valor de PCR  $\geq$  a 5 ng/ml fue del 100% con baja especificidad (20 %), con un valor predictivo positivo de 0,39 y negativo de 1. Gráfico 9



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Gráfico 9: Curva ROC del nivel sérico de PCR para predecir mortalidad

El área bajo la curva ROC del nivel sérico de PCT para predecir mortalidad fue de 0,83 (IC95%: 0,70 – 0,96). La sensibilidad para predecir mortalidad de un valor de PCT  $\geq$  a 2 ng/ml fue del 77% y especificidad del 80%, con un valor predictivo positivo de 0,66 y negativo de 0,76. Gráfico 10



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Gráfico 10: Curva ROC del nivel sérico de PCT para predecir mortalidad

**COMPARACIÓN DE LA POBLACIÓN DE ACUERDO A LOS PUNTOS DE CORTE PARA PCR ( $\geq 5$ ) Y PCT ( $> 2$ ):**

No hubo diferencias significativas en el género, la frecuencia de enfermedad crónica, de neutropenia y el uso de hemoderivados en los dos grupos de acuerdo al valor de PCR. Fue más frecuente el uso de hemoderivados en los niños con PCT  $\geq$  a 2 ng/ml (39% Vs 73%;  $p=0,041$ ). Tablas 10 y 11

**Tabla 10**

**VARIABLES CATEGÓRICAS POR NIVEL SÉRICO DE PCR BINARIO**

| CARACTERÍSTICA              | Nivel sérico de PCR |                   | Total     | Valor de p |       |
|-----------------------------|---------------------|-------------------|-----------|------------|-------|
|                             | < 5<br>N (%)        | $\geq 5$<br>N (%) |           |            |       |
| Sexo                        |                     |                   |           |            |       |
|                             | Masculino           | 3 (60)            | 17 (51,5) | 20 (52,6)  | 0,552 |
| Enfermedad crónica          | SI                  | 1 (20)            | 3 (9)     | 4 (10,5)   | 0,446 |
| Neutropenia                 | SI                  | 0                 | 3 (9)     | 3 (8)      | 0,647 |
| Indicación de hemoderivados | SI                  | 1 (20)            | 19 (57,6) | 20 (52,6)  | 0,139 |

**Tabla 11****Variables categóricas por nivel sérico de PCT binario**

| CARACTERÍSTICA              |           | Nivel sérico de PCT |              | Total        | Valor de p |
|-----------------------------|-----------|---------------------|--------------|--------------|------------|
|                             |           | < 2<br>N (%)        | ≥ 2<br>N (%) |              |            |
| Sexo                        | Masculino | 14 (61)             | 6 (40)       | 20<br>(52,6) | 0,177      |
| Enfermedad crónica          | SI        | 3 (13)              | 1 (7)        | 4 (10,5)     | 0,480      |
| Neutropenia                 | SI        | 1 (4,3)             | 2 (13,3)     | 3 (8)        | 0,340      |
| Indicación de hemoderivados | SI        | 9 (39)              | 11 (73)      | 20<br>(52,6) | 0,041      |

En las variables cuantitativas (demográficas y de laboratorio), se observó diferencias en la cuenta de leucocitos y plaquetaria, ambas más elevadas en los niños con PCR < 5 (p= 0,003 y 0,012 respectivamente). Estas diferencias no se observaron en la población de acuerdo a los valores de PCT. Tablas 12 y 13.

**Tabla 12****Variables cuantitativas por nivel sérico de PCR binario**

| Característica            | Valor de PCR | N  | Media      | Desviación típ. | Valor de p |
|---------------------------|--------------|----|------------|-----------------|------------|
| Edad en meses             | < 5          | 5  | 24,40      | 46,88           | 0,943      |
|                           | ≥ 5          | 33 | 23,00      | 39,62           |            |
| Peso en kilos             | < 5          | 5  | 9,70       | 13,03           | 0,872      |
|                           | ≥ 5          | 33 | 10,74      | 11,50           |            |
| Valor de Hemoglobina      | < 5          | 5  | 10,66      | 1,30            | 0,135      |
|                           | ≥ 5          | 33 | 9,50       | 2,14            |            |
| Valor de la cuenta blanca | < 5          | 5  | 22.100,00  | 3311,34         | 0,003      |
|                           | ≥ 5          | 33 | 14.339,39  | 9290,75         |            |
| Contaje de plaquetas      | < 5          | 5  | 513.400,00 | 194701,82       | 0,012      |
|                           | ≥ 5          | 33 | 267.060,61 | 194355,97       |            |

www.bdigital.ula.ve

**Tabla 13****Variables cuantitativas por nivel sérico de PCT binario**

| Característica       | Valor de PCT | N  | Media     | Desviación típ. | Valor de p |
|----------------------|--------------|----|-----------|-----------------|------------|
| Edad en meses        | < 2          | 23 | 14,04     | 23,08           | 0,141      |
|                      | ≥ 2          | 15 | 37,20     | 55,07           |            |
| Peso en Kilos        | < 2          | 23 | 8,12      | 6,588           | 0,168      |
|                      | ≥ 2          | 15 | 14,41     | 16,048          |            |
| Valor de Hemoglobina | < 2          | 23 | 10,03     | 1,81            | 0,167      |
|                      | ≥ 2          | 15 | 9,07      | 2,37            |            |
| Cuenta blanca        | < 2          | 23 | 16469,57  | 8647,46         | 0,360      |
|                      | ≥ 2          | 15 | 13660,00  | 9822,55         |            |
| Contaje de plaquetas | < 2          | 23 | 332304,35 | 210847,08       | 0,237      |
|                      | ≥ 2          | 15 | 249133,33 | 204075,92       |            |

**OTRAS VARIABLES RELACIONADAS CON LA MORTALIDAD EN LA  
MUESTRA DE ESTUDIO:**

La mortalidad fue superior cuando mayor era el SRIS; los niños con shock presentaron un riesgo 4,8 veces mayor de muerte, respecto a los niños con etapas previas del SRIS. Los niños que recibieron transfusión de hemoderivados presentaron mayor mortalidad (85% Vs 36%). El SCG < de 9 puntos se asoció con un riesgo de muerte de 3,5 veces superior. Tabla 14

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**Tabla 14**

**Variables categóricas por mortalidad en la población de estudio**

| Característica              |                   | Mortalidad      |               | Total    | Valor de p | Riesgo             |
|-----------------------------|-------------------|-----------------|---------------|----------|------------|--------------------|
|                             |                   | Muerto<br>N (%) | Vivo<br>N (%) |          |            |                    |
| Sexo                        | Masculino         | 5 (38,5)        | 15 (60)       | 20 (53)  | 0,179      | -                  |
| Enf. Crónica                | SI                | 2 (15,4)        | 2 (8)         | 4 (10,5) | 0,424      | -                  |
| Grado de SRIS<br>al ingreso | S                 | 2 (15)          | 19 (76)       | 21 (55)  | 0,001      | -                  |
|                             | SS                | 3 (23)          | 4 (16)        | 7 (18,4) |            |                    |
|                             | Shock             | 7 (54)          | 2 (8)         | 9 (24)   |            |                    |
|                             | Shock refractario | 1 (8)           | 0             | 1 (2,6)  |            |                    |
| Shock al ingreso            | SI                | 8 (61,5)        | 2 (8)         | 10 (26)  | 0,001      | 4,48<br>(1,9-10,5) |
| Hemoderivados               | SI                | 11 (85)         | 9 (36)        | 20 (53)  | 0,005      | 1,97<br>(1,2- 3,3) |
| SCG                         | < 9               | 3 (23)          | 0             | 3 (8)    | 0,034      | 3,50<br>(2,07-5,9) |

Dentro de las variables continuas, se encontró que la edad en meses fue superior en los niños que fallecieron (Media de 41 contra 13,8 meses en los sobrevivientes). El número de órganos disfuncionantes, la duración de la terapia con catecolaminas y la duración de la VM fueron superiores en los niños que murieron. Tabla 15

**Tabla 15**

**Variables continuas por mortalidad en la población de estudio**

| Variables continuas           | Mortalidad | N  | Media     | Desviación típ. | Valor de p |
|-------------------------------|------------|----|-----------|-----------------|------------|
| Edad en meses                 | VIVO       | 25 | 13,88     | 22,423          | 0,07*      |
|                               | MUERTO     | 13 | 41,08     | 58,209          |            |
| Día Dx de sepsis              | VIVO       | 25 | 1,32      | ,690            | 0,523*     |
|                               | MUERTO     | 13 | 1,08      | ,277            |            |
| Nº órganos disfuncionantes    | VIVO       | 25 | 0,36      | 0,70            | 0,000*     |
|                               | MUERTO     | 13 | 2,23      | 1,16            |            |
| Días con vasoactivos          | VIVO       | 25 | ,24       | ,723            | 0,000*     |
|                               | MUERTO     | 13 | 2,31      | 1,974           |            |
| Días con VM                   | VIVO       | 25 | 2,60      | 5,831           | 0,002*     |
|                               | MUERTO     | 13 | 6,31      | 8,189           |            |
| Valor de Hemoglobina          | VIVO       | 25 | 9,852     | 2,1419          | 0,426      |
|                               | MUERTO     | 13 | 9,277     | 1,9837          |            |
| Valor de la cuenta blanca     | VIVO       | 25 | 15600,00  | 8616,844        | 0,826      |
|                               | MUERTO     | 13 | 14900,00  | 10333,441       |            |
| Valor absoluto de neutrófilos | VIVO       | 25 | 9054,76   | 5801,027        | 0,527      |
|                               | MUERTO     | 13 | 10748,38  | 8493,487        |            |
| Contaje de plaquetas          | VIVO       | 25 | 336960,00 | 224908,033      | 0,092      |
|                               | MUERTO     | 13 | 227384,62 | 160001,843      |            |
| Días de UCEP                  | VIVO       | 25 | 6,72      | 6,913           | 0,446*     |
|                               | MUERTO     | 13 | 8,31      | 7,750           |            |
| Días de hospitalización       | VIVO       | 25 | 13,08     | 8,215           | 0,270      |
|                               | MUERTO     | 13 | 9,69      | 10,003          |            |

- \* U de Mann- Whitney

ANÁLISIS MULTIVARIABLE DE LAS CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS  
CON MORTALIDAD EN EL ANÁLISIS BIVARIABLE:

Mediante análisis de regresión logística binaria, las variables independientes relacionadas con la mortalidad en este grupo de estudio, fueron el número de órganos disfuncionantes, los días de VM y el nivel sérico de PCT  $\geq$  de 2ng/ml. Tabla 16

**Tabla 16**

**Variables relacionadas con la mortalidad según análisis de regresión**

logística binaria

| Variabes                   | B      | E.T.  | Wald  | gl | Sig. | Exp(B) |
|----------------------------|--------|-------|-------|----|------|--------|
| Nº órganos disfuncionantes | -2,593 | 1,107 | 5,482 | 1  | ,019 | ,075   |
| Paso 3 DiasVM              | -,267  | ,121  | 4,824 | 1  | ,028 | ,766   |
| PCT $\geq$ 2 ng/ml         | 3,972  | 2,014 | 3,889 | 1  | ,049 | 53,092 |
| Constante                  | 3,450  | 1,822 | 3,587 | 1  | ,058 | 31,499 |

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluó de manera prospectiva el desempeño de dos biomarcadores como predictores de shock séptico y mortalidad en niños con sepsis. La PCT, es el biomarcador que obtiene la mayor precisión para el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, etiología bacteriana, presencia de bacteriemia y en la monitorización de la respuesta a la terapia antibiótica<sup>39, 40, 41</sup>. En este estudio, la PCT sérica medida en las primeras 24 horas del diagnóstico de la sepsis demostró ser útil para predecir mortalidad en niños con sepsis. Los niveles séricos de PCR medidos simultáneamente con la PCT, no se relacionaron con la evolución clínica y la frecuencia de muerte en este grupo de estudio.

La mortalidad en esta muestra aumentó significativamente con el nivel sérico de PCT, encontrando un punto de corte de 2 ng/ml, donde la mortalidad fue del 23% en niños con  $PCT \leq 2$  y del 76,7% con  $PCT > 2$  ( $p=0,001$ ), con un riesgo para mortalidad de 2,60 (IC95%: 1,25 – 5,42). La  $PCT > 2$  en este estudio, predice mortalidad con un con un VPP de 0,66 y VPN de 0,76, sensibilidad del 77% y especificidad del 80%; muy semejante a lo reportado por Rey et al<sup>42</sup>; en un estudio con 254 niños, donde encontraron que

concentraciones de PCT > 2,05 ng/mL en las primeras 12 horas de ingreso a UCI logran identificar a los niños con mayor riesgo de mortalidad, con una sensibilidad y especificidad del 80%.

El área bajo la curva ROC del nivel sérico de PCT para predecir mortalidad reveló un poder discriminativo favorable de 0,83 (IC95%: 0,70 – 0,96), coincidiendo con lo reportado por Bustos R, et al <sup>26</sup>, quienes reportan un AUCROC de 0,80 (IC95%: 0,69-0,88) para la PCT para predecir mortalidad en la UCI en una cohorte de 81 niños que ingresaron a UCI.

www.bdigital.ula.ve

La mortalidad observada en los niños con PCT > a 2 fue una mortalidad temprana, con una mediana de sobrevivencia de escasos nueve días (ocho de los diez niños que murieron en este grupo lo hicieron en los primeros nueve días). Velandia J, et al <sup>43</sup>; en una población de adultos con sepsis ingresados a UCI, encontraron que los pacientes con niveles más elevados de PCT fallecieron antes de los cinco días de hospitalización.

La relación encontrada entre PCT sérica y mortalidad está en relación con la severidad del SRIS al momento del diagnóstico de la sepsis, puesto que se

encontró asociación directa entre el valor de PCT y el grado de SRIS al momento de obtención de la muestra. Para el método de laboratorio usado en este estudio, un valor de PCT > a 2 ng/ml, traduce “infección presente”, grupo en el que al ingreso, ya el 73,4% de los niños tenía grados avanzados de SRIS (Sepsis severa y shock séptico) y disfunción orgánica (n=11), de los cuales, seis tenían disfunción de tres o más órganos (p=0,030).

En el presente estudio, el nivel sérico promedio de PCT se elevó progresivamente con la mayor severidad de la sepsis, aunque no alcanzó significancia estadística (p=0,108); en la etapa inicial (sepsis), la media de PCT fue de 1,7 ng/ml y de 3,2 ng/ml para los niños con shock séptico (p=0,108). Bustos R, *et al*<sup>26</sup> encontraron que las concentraciones de PCT aumentaron significativamente con la gravedad de la sepsis (1,96 ng/ml para sepsis; 7,5 ng/ml en sepsis grave y 58,9 ng/ml para shock séptico, p=0,006).

Por su parte, Angeletti S, *et al*<sup>44</sup>, evaluaron PCT y pro-adrenomodulina a la admisión y al tercer día del tratamiento antibiótico en 182 adultos con infección bacteriana; la PCT resultó significativamente más elevada en los pacientes con sepsis respecto a aquellos que tenían infección localizada y disminuyó notablemente en los dos grupos de pacientes.

Se incluyeron en este análisis pacientes con PCT negativa (n=4), tres de los cuales tenían además PCR negativa, lo que en teoría se corresponde con ausencia de infección bacteriana; sin embargo, estos niños tenían infección demostrada (dos infecciones abdominales, una neumonía y otra del SNC) con criterios de SRIS y por criterio clínico ingresaron a UCEP y les fue indicada antibioticoterapia; Schuetz P, et al <sup>45</sup>, concluyen que el umbral o punto de corte de la PCT depende del tipo de infección y del escenario clínico y recomiendan no esperar el resultado de PCT en pacientes de alto riesgo (graves) para iniciar antibióticos.

www.bdigital.ula.ve

La utilidad de la PCT como predictor de shock séptico reportada en el estudio de Bustos R, et al <sup>26</sup> con un área bajo la curva ROC de 0,91 (IC95%: 0,83-0,97), no fue observada en este estudio, debido probablemente a que solo cuatro niños en esta muestra desarrollaron shock séptico luego de la hospitalización, la mitad de los cuales tenía PCT al ingreso  $>$  a 2 ng/ml ( $p=0,306$ ).

Una evaluación indirecta de la evolución de la sepsis y disfunción orgánica, mostró que los niños con PCT  $\geq$  2 ng/ml, ameritaron mayor número de días con infusión de catecolaminas (1,87 Vs 0,35 días en niños con PCT  $<$  de 2;

$p=0,016$ ), sin embargo no hubo diferencias en la duración de la ventilación mecánica. Rey C, et al <sup>42</sup>, reportan que un valor de PCT de 4,12 ng/ml tiene una sensibilidad del 61% y especificidad del 88% para predecir disfunción orgánica.

En cuanto a la utilidad de la PCR para predecir evolución clínica de la sepsis, se encontró que la PCR (mg/L) no permitió estratificar a los pacientes de acuerdo a la severidad de la sepsis al ingreso, pues no mostraron elevación progresiva con la mayor severidad del SRIS; Bustos R, et al <sup>26</sup> también demostraron que la PCR no fue útil para diferenciar el SRIS de etapas más avanzadas del síndrome séptico. Sin embargo, estos autores encontraron que una PCR de 116 mg/dl tiene una sensibilidad del 62% y especificidad del 74% para predecir shock séptico. Aplicando estos desplazamientos del punto de corte para la muestra aquí analizada, se encontró que un valor de PCR de 13,2 mg/L predice shock séptico con una sensibilidad y especificidad del 75%.

El área bajo la curva ROC de la PCR para predecir mortalidad fue de 0,70 (IC95%: 0,53 – 0,88), con un valor predictivo positivo de 0,39 y negativo de 1,00, lo que indica que el valor de PCR es más útil con un valor negativo o normal puesto que se relaciona con una sobrevida del 100%. Bustos R, et al

<sup>26</sup>, encontraron un AUCROC discretamente superior a la del presente estudio (0,65; IC95%: 0,54- 0,76; p=0,1).

La mortalidad observada en esta muestra de niños con sepsis fue del 34%, mortalidad elevada respecto a lo reportado en la literatura en niños con sepsis (4% en Australia<sup>46</sup>, 11% Beijing<sup>47</sup>, 18% Italia<sup>48</sup>, 19% Japón<sup>49</sup>, 16% Colombia<sup>50</sup>), sin embargo en esta cohorte diez casos presentaban shock desde el ingreso al IAHULA, condición que independientemente se relaciona con mayor mortalidad; los niños con shock presentaron un riesgo 4,8 veces mayor de muerte, respecto a los niños con etapas previas del SRIS. Shime N, et al <sup>49</sup> en su estudio prospectivo, multicéntrico, con tres años de registros de niños con sepsis severa en nueve UCIs japonesas, encontraron que la tasa de mortalidad fue superior en los niños con shock (28 %) comparada con la mortalidad en los niños sin shock (5 %), con un OR de 5.35 (IC95%: 1.04-27.44). En el estudio italiano la mortalidad en los niños con shock fue del 50%<sup>48</sup>.

Para determinar las variables relacionadas con mortalidad en esta población de estudio, se realizó un análisis de regresión logística binaria que arrojó que el biomarcador PCT > de 2 ng/ml, el número de órganos disfuncionantes y

los días de ventilación mecánica (VM) fueron los factores independientes que aumentaron la mortalidad. Los dos primeros factores han sido ampliamente discutidos arriba. Respecto a la VM, el grupo colaborativo para el estudio de la sepsis en PICUs en Beijing, analizó 1.531 admisiones a las UCIs de dos hospitales pediátricos durante un período de 14 meses; el análisis de regresión logístico múltiple mostró que la depresión en UCI y el uso de ventilación mecánica fueron los factores de riesgo de muerte.

La principal limitación del presente estudio, fue el escaso número de pacientes incluidos, atribuido al déficit de recursos económicos para costear los análisis de laboratorio más que a un déficit de pacientes con impresión diagnóstica de sepsis. Por lo tanto los resultados aquí obtenidos deben ser validados con poblaciones con mayor número de pacientes. La limitación económica también obligó a un diseño del estudio sin pruebas controles del biomarcador a las 48 a 72 horas, ya que el adecuado aclaramiento de los niveles séricos tanto de PCT como de PCR ha mostrado mayor utilidad que una medición estática de los mismos<sup>34</sup>.

## CONCLUSIONES

- 1.- Los resultados obtenidos en este análisis apoyan el uso de la cuantificación de la PCT sérica en el momento del diagnóstico de la sepsis en niños ingresados al IAHULA, ya que sus niveles permiten categorizar la severidad de la respuesta inflamatoria sistémica y constituyen un buen predictor de mortalidad, utilizando como punto de corte 2 ng/ml.
2. La PCT sérica fue superior a la medición de la PCR como biomarcador de sepsis y para predecir mortalidad. Ambos marcadores mejoran su especificidad para predecir mortalidad cuando el nivel sérico aumenta.
3. La mortalidad en esta muestra de niños con sepsis fue elevada respecto a lo reportado en la literatura mundial, relacionada directamente con una elevada frecuencia de niños con shock séptico, disfunción de órganos y utilización de ventilación mecánica, además de los valores de PCT superiores a 2 ng/ml.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salas A, Vicente J, Gil A, Pinto I, Quintilla J, Sánchez J. Documento de consenso SECIP-SEUP sobre manejo de sepsis grave y Shock séptico en pediatría. Disponible en [seup.org/pdf\\_public/pub/consenso\\_sepsis\\_shock .pdf](http://seup.org/pdf_public/pub/consenso_sepsis_shock.pdf)
2. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International Pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2-8.
3. Singer M, Deutschman C, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):801-10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
4. Kissoon N, Carcillo J, Espinosa V, Argent A, Devictor D, Madden M, *et al.* Global Sepsis Initiative Vanguard Center Contributors. World Federation of Pediatric Intensive Care and Critical Care Societies: Global Sepsis Initiative. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12(5):494-503.
5. Ruth A, McCracken C, Fortenberry J, Hall M, Simon H, Hebbar K. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15(9):828-38. doi: 10.1097/PCC.0000000000000254.
6. Minderhoud T, Spruyt C, Lomax M, Huisman S, Schuit S, Levin M. Presence of bacterial infection and duration of antibiotic therapy in patients with standardized sepsis detection in the emergency department. *Crit Care*. 2014; 18(Suppl 2): P29. Published online 2014 Dec 3. doi: 10.1186/cc14032.
7. Jaimes F, Garcés J, Cuervo J, Ramírez F, Ramírez J, Vargas A, *et al.* The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to identify infected patients in the emergency room. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1368- 1371.

8. Hernández-Bou S, Álvarez C, Campo M, García M, Gené A, Giménez M, *et al.* Blood cultures in the pediatric emergency department. Guidelines and recommendations on their indications, collection, processing and interpretation. *An Pediatr* 2016; 84 (5):294. DOI: 10.1016/j.anpedi.2015.06.008.
9. Terradas R, Grau S, Knobel H, Alvarez-Lerma F, Riu M, Salvado M. Bacteriemia comunitaria tratada o identificada en forma ambulatoria tras el alta de un servicio de urgencias. *Med Clin (Barc)* 2007;129:652–4.
10. Tudela P, Mòdol JM, Giménez M, Prat C, Vilaseca B, Tor J. Bacteriemia en pacientes no hospitalizados: tendencias evolutivas en los últimos 10 años. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129:770–2.
11. Soares V, Póvoa P, Soares M, Lapa e Silva J, Prata A, Figueira J. Uso de biomarcadores na sepse pediátrica: revisão de literature. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016; 28(4):472-482. DOI: 10.5935/0103-507X.20160080.
12. Reyna J, Lagunas A, Martínez P, Madrid V. Procalcitonin as a diagnostic biomarker of sepsis in children with cancer, fever and neutropenia: literature review. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(1):46-52.
13. Rodriguez- Tobon, FA, Henao-Lopez AI, Osorno- Upegui SC, Jaimes Barragan FA. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of sepsis in adults' emergency room. *IATREIA [online]* 2007; 20(3).
14. Downes K, Weiss S, Gerber J, Klieger S, Fitzgerald J, Balamuth F, *et al.* A Pragmatic Biomarker-Driven Algorithm to Guide Antibiotic Use in the Pediatric Intensive Care Unit: The Optimizing Antibiotic Strategies in Sepsis (OASIS) to Guide. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* pp. 1–8, 2016; DOI:10.1093/jpids/piw023.
15. Weiss S, Fitzgerald J, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo J, Salloo A, *et al.* Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: The Sepsis

Prevalence, Outcomes, and Therapies Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191 (10):1147–1157.

16. Correa, J. Fiebre en niños. CCAP, Módulo 1, 2001. Disponible en: <https://scp.com.co/precop-old/precop-files/modulo1vin1/CAPFIEBRE>.
17. Limper M, Eeftinck D, Kruif M, Wissen M, Brandjes D, Duits A, *et al.* One-year epidemiology of fever at the Emergency Department. *Neth J Med*. 2011; 69:124–8.
18. Tudela P, Prat C, Lacoma A, Mòdol J. Biomarkers and suspicion of infection in emergency departments. *Med Clin (Barc)* 2012; 139(1): 33–37. doi:10.1016/j.medcli.2011.09.018.
19. Velázquez J, Martínez N. La sepsis, ¿un problema a resolver desde la comunidad? *Rev Cubana Med Gen Integr* v.16 (2). doi:10.1016/ISSN 1561-3038.
20. González D, Camacho G, Quintero O. Procalcitonina como marcador de sepsis en niños. *Rev Fac Med*. 2016; 64(2):215-21 DOI: <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v64n2.50585>.
21. Dellinger P, Levy M, Carlet J, Bion J, Parker M, Jaeschke R, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008\*. *Crit Care Med* 2008; 36:296 – 327.
22. Vaschetto R, Protti. A. Biomarkers of sepsis in long term critically ill patients. *Minerva Anesthesiol.* Disponible en: <http://hdl.handle.net/2434/155440>.
23. Miguel V, Casanoves E, Pallás L, Sancho S, Martín L, Tormo C, *et al.* Valor pronóstico de los biomarcadores procalcitonina, interleukina 6 y proteína C reactiva en la sepsis grave. doi:10.1016/j.medin.2012.01.014.

24. Londoño J, Niño C, Hoyos N, Jaimes F. Uso de biomarcadores en el diagnóstico temprano y el tratamiento de la sepsis. *IATREIA* 2013; 26(4): 457-466.
25. Arango S. Biomarkers for the evaluation of human health risks. *Rev Fac Nac Salud Pública* 2012; 30 (1).
26. Bustos R, Padilla O. Valor predictivo de la procalcitonina en niños con sospecha de sepsis. *Rev Chil Pediatr.* 2015;(86):331-336.
27. Henriquez C, Losa J. Biomarkers for Sepsis. *BioMed Research International* 2014; Article ID 547818.  
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/547818>.
28. Scandizzo H, Lopez R, Busso L, Bernstein J, Blanco M, Zubieta M. Utility of procalcitonin and C-reactive protein in pediatric intensive care unit. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2013; 47 (4): 675-80.
29. Lautz A, Dziorny A, Denson A, O'Connor A, Chilutti M, Ross R, *et al.* Value of Procalcitonin Measurement for Early Evidence of Severe Bacterial Infections in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr* 2016; [www.jpeds.com](http://www.jpeds.com).
30. Becker K, Snider R, Nylén E. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008; 36(3):941-52.
31. Lateef A, Khoo S, Lee KH. Procalcitonin in hypoxic brain damage. *Intensive Care Med* 2005; 31(3):494.
32. Kucukgoz U, Tuncay F, Baris A, Buyukkurt S, Seydaoglu G, Ferhat I, *et al.* An analysis of C-reactive protein, procalcitonin, and D-dimer in pre-eclamptic patients. *Am J Reprod Immunol* 2012; 68(4):331-7.
33. Gutiérrez M, Iglesias J, Bernárdez I, Blanco A, Rendón M. Procalcitonina como marcador diagnóstico en infecciones bacterianas por

- gramnegativos en pacientes pediátricos. *Rev Sanid Milit Mex* 2016; (70):273-279.
34. Suberviola B, Castellano A, González A, García L, Fernández B. Valor pronóstico del aclaramiento de procalcitonina, PCR y leucocitos en el shock séptico. *Med Intensiva*. 2012; 36(3):177-184.
35. Bolia R, Srivastava A, Marak R, Yachha S, Poddar U. Role of Procalcitonin and C-Reactive Protein As Biomarkers of Infection in Children With Liver Disease. *JPGN* 2016; 63: 406–411.
36. Pastor J, González J, Urán M, García B, de la Morena A, Moya M. Usefulness of procalcitonin as an early diagnostic test of neonatal sepsis in newborns with risk factors for infection. *An Pediatr* 2007; 67(6):530-5 . DOI: 10.1016/S1695-4033(07)70799-3.
37. Standage S, Wong H. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011 January; 9 (1):71–79.
38. Valbivia A, Sanchez A. Marcadores humorales en la sepsis severa. *Rev Cubana de Med Intensiva* 2010; 4(4).
39. Julián-Jiménez A, González Del Castillo J, Candel F. Usefulness and prognostic value of biomarkers in patients with community-acquired pneumonia in the emergency department. *Med Clin (Barc)* 2017;148(11):501-510. doi: 10.1016/j.medcli.2017.02.024. Epub 2017 Apr 6.
40. Fazili T, Endy T, Javaid W, Maskey M. Role of procalcitonin in guiding antibiotic therapy. *Am J Health-System Pharmacy* 2012; 69 (23) 2057-2061; DOI: <https://doi.org/10.2146/ajhp110736>.
41. Valdez R, Huerta J. Utilidad de procalcitonina en niños con infección sistémica (primera de dos partes). *Rev Mex Ped* 2011; 78 (4):147-151.
42. Rey C, García-Hernández I, Concha A, Martínez P, Botrán M, Medina A, et al. Proadrenomedullin, pro-endothelin-1, procalcitonin, C-reactive

protein and mortality risk in critically ill children: A prospective study. *Crit Care* 2013; 17 (5):R240. doi: 10.1186/cc13064.

43. Velandia J, Bermudez E, Romero P, Manrique F, Ospina J. Valores de procalcitonina en pacientes diagnosticados como sepsis bacteriana en una Unidad de Cuidado Intensivo. *Infectio*. 2014;18(3):86-92.
44. Angeletti S, Spoto S, Fogolari M, Cortigiani M, Fioravanti M, De Florio L et al. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin (PCT) and MR-pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in bacterial infections. *APMIS*. 2015;123(9):740-8. doi: 10.1111/apm.12406. Epub 2015 Jun 8.
45. Schuetz P, Leykum L. Procalcitonin. *Hospital Medicine Clinics* 2012; 1(3): e300-e31. <https://doi.org/10.1016/j.ehmc.2012.04.005>.
46. Schlapbach L, Straney L, Alexander J, MacLaren G, Festa M, Schibler A, et al. ANZICS Paediatric Study Group. Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002-13: a multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(1):46-54. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71003-5.
47. Collaborative Group for the Study of Sepsis in PICUs in Beijing Area. [Clinical study on sepsis in 2 pediatric intensive care units in Beijing]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2012;50(3):178-83.
48. Wolfler A, Silvani P, Musicco M, Antonelli M, Salvo I; Italian Pediatric Sepsis Study (SISPe) group. Incidence of and mortality due to sepsis, severe sepsis and septic shock in Italian Pediatric Intensive Care Units: a prospective national survey. *Intensive Care Med*. 2008;34(9):1690-7. doi: 10.1007/s00134-008-1148-y.
49. Shime N, Kawasaki T, Saito O, Akamine Y, Toda Y, Takeuchi M **et al**. Incidence and risk factors for mortality in paediatric severe sepsis: results from the national paediatric intensive care registry in Japan. *Intensive Care Med* 2012; 38(7):1191-7. doi: 10.1007/s00134-012-2550-z. Epub 2012 Apr 18.

50. Jaramillo J, Marín A, Fernández M, Bareño J; Epidemiology of sepsis in pediatrics: First colombian multicenter survey. CES Med. vol.23 no.1 Medellín Jan./June 2009.
51. Ruiz-Rodríguez J, Caballero A, Ruiz-Sanmartín V, Ribas M, Pérez J, Bóveda L, et al. Usefulness of procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in septic shock. A prospective pilot study. Medicina Intensiva 2012; 36 (7): 475-480

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)