



# BUAP

**Facultad de Medicina**

**Hospital para el Niño Poblano**

**“Procalcitonina como biomarcador de sepsis en pacientes postoperados de cirugía cardiovascular”**

**Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en Pediatría**

**Presenta:**

**Dra. Yahaira Garabet Zapiain Merino**  
**Asesores**

**Dra. Rodríguez Coello Genoveva**  
**Dra. Gutiérrez Brito Maricruz**

**H. Puebla de Z. Febrero 2018**



### **Asesor experto**

Dra. Genoveva Rodríguez Coello

Profesor adjunto de Pediatría

Médico adscrito del servicio de Infectología

### **Asesor Metodológico**

Dra. Maricruz Gutiérrez Brito

Médico adscrito del departamento de Epidemiología

### **Tesista**

Dra. Zapiain Merino Yahaira Garabet

Residente de pediatría

## **Agradecimientos**

Durante mi residencia un niño me enseñó tres cosas: a sentirme contenta sin motivo, a estar siempre ocupada, y a exigir con todas mis fuerzas lo que deseo.

Concluyó una de las mejores experiencias de mi vida, trabajé para cuidar la salud de las personas más inocentes, continué con mi formación profesional y tuve la dicha de ofrecer a un niño una nueva oportunidad de vida, exploté mis habilidades y me comprometí conmigo misma en pro de mis pacientes, innovando estrategias para el cuidado de los niños. Los niños fueron mis maestros y muy por encima de hacerme una profesionalista me enseñaron a ser humilde, responsable y comprometida. La mejor recompensa de este camino fue ver una sonrisa en la cara de un niño.

Gracias Dios por permitirme vivir esta experiencia, por llenarme de bendiciones día con día, aprendizaje y momentos de reflexión, me diste la oportunidad de conjugar la enseñanza con la humanidad, de aprender a tratar a tus almas más puras y a valorar lo que diario me regalas.

Quiero agradecer en primer lugar a mi mamá Ma. Sandra Merino Flores, quien es el pilar más grande en mi vida, su apoyo y palabras de aliento me ayudan a mantenerme firme en este camino.

A mi papá Ramiro Martín Zapiain Ríos, mi hermano Santino Jesulín Zapiain Merino y mi hermana Kassandra Ishah-Betel Zapiain Merino por su apoyo durante mi carrera universitaria, internado, servicio social y especialidad, por acompañarme a estudiar y apoyarme en mis decisiones.

Hospital para el Niño Poblano gracias por ser mi casa en estos tres años, gracias por permitirme aprender de lo más valioso que tienes: tus pacientes.

Especialmente quiero agradecer a la Dra. Genoveva Rodríguez Coello por la confianza que me otorgó, por su apoyo como médico y como ser humano.

A todos los médicos adscritos que me orientaron en este camino, Dr. Juan Domingo Porras, Dr. Guillermo Victoria, Dra. Valle, Dra. Cossio, Dr. Félix Vázquez, Dr. Jaime Sánchez, Dra. Evagelina Urbina, Dra. Hanna Marrodán, Dra Yessica Gracia, a los residentes de terapia intensiva y de cirugía, el personal adscrito del servicio de urgencias, oncología, medicina interna, cardiología, neonatología, terapia intensiva, infectología, cirugía, ortopedia, nefrología, nutrición, genética, gastroenterología, oftalmología, neurología, alergología, endocrinología, dermatología, neumología y psicología.

También quiero dar gracias al personal de enseñanza: Dra. Magdalena Molina, Dra. Rocío Cortés, Dr. Froylan Hernández, Lety, Ime y Sarita. Gracias a todos mis compañeros residentes. Al personal de laboratorio y radiología por su apoyo durante estos años. Por su paciencia gracias. A todo el personal de enfermería y administrativo.

Gracias en especial a todos los pacientes, quienes son uno de los más grandes engranes de este hospital.

Fernando Loeza Luna, gracias por todo el apoyo durante mi especialidad, por tu paciencia y comprensión.

# ÍNDICE

## **CAPÍTULO I: Introducción**

1. Antecedentes.....	8
2. Planteamiento del problema .....	25
3. Justificación.....	26
4. Objetivo.....	27
a. Objetivo general.....	27
b. Objetivos específicos.....	27

## **CAPÍTULO II: Material y métodos**

1. Diseño del estudio.....	28
2. Lugar donde se realizó el estudio.....	28
3. Población de estudio .....	28
4. Tamaño de la muestra.....	29
5. Descripción general de la muestra.....	29
6. Definición operacional de variables.....	29

a) Variables dependientes	29
b) Variables independientes	29

### **CAPÍTULO III: Resultados**

1. Análisis estadístico.....	30
------------------------------	----

### **CAPÍTULO IV: Discusión y conclusiones**

1. Discusión y conclusiones.....	40
----------------------------------	----

### **CAPÍTULO V**

Anexos.....	42
Aspectos éticos.....	44
Referencias.....	46

## **Resumen**

**INTRODUCCIÓN.** La sepsis es la primera causa de muerte en unidad de cuidados intensivos. Las principales indicaciones para el uso de procalcitonina son: diagnóstico de infección y evaluación de la respuesta terapéutica. La propia intervención quirúrgica produce respuesta inflamatoria y elevación de la proteína C reactiva y la procalcitonina en ausencia de sobreinfección. La hiperprocalcitonemia en contexto de cirugía cardiaca debe ser interpretada con cautela.

**OBJETIVO.** Evaluar la utilidad de procalcitonina como biomarcador de sepsis en pacientes postoperados de cardiopatías congénitas en el Hospital para el Niño Poblano.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Estudio observacional, de correlación, transversal y prospectivo. Se ingresaron 51 pacientes postoperados de cardiopatía congénita con o sin circulación extracorpórea que presentaran respuesta inflamatoria de causa no infecciosa o sepsis. Se siguió la evolución clínica, microbiológica y bioquímica de los pacientes. Se realizó medición de niveles de procalcitonina: prequirúrgica y 24 horas después del evento quirúrgico.

**RESULTADOS.** La cirugía que más frecuentemente realizada fue cierre de conducto arterioso. En cuanto a los datos clínicos de sepsis los pacientes presentaron más frecuentemente taquicardia y leucocitosis a expensas de neutrofilia. Los niveles de procalcitonina registrados variaron desde 0.05ng/ml hasta el máximo reportado en 146.3ng/ml. Los niveles elevados de procalcitonina se presentaron en los 3 casos que se documentó aislamiento microbiológico los cuales permanecieron elevados 24 horas del evento quirúrgico.

**CONCLUSIONES.** En cuanto al análisis estadístico se aplicó la prueba t de student con un resultado en 0.013, lo cual confirma la hipótesis propuesta. De acuerdo a lo

observado el uso de procalcitonina como biomarcador de sepsis se perfila como una buena herramienta para la detección temprana y oportuna de sepsis, sin embargo su interpretación siempre debe ir de la mano con el contexto clínico de tal forma que no sólo se emplee como cribado sino también para inicio temprano de tratamiento.



# **CAPÍTULO I: Introducción**

## **1. Antecedentes**

Se estima que de un 2 a 4% de los recién nacidos presentan malformaciones congénitas. Las cardiopatías son las más frecuentes y suponen un 30% de todas ellas.

Las cardiopatías congénitas se consideran malformaciones estructurales del corazón o de los grandes vasos, son consecuencia de alteraciones en el desarrollo embrionario. Del 10 al 25% se asocian a anomalías cromosómicas, 2 a 3% pueden ser causadas por factores ambientales tales como patologías maternas o teratógenos.

La incidencia de las cardiopatías congénitas es de 4 a 12 por cada 1 000 nacidos vivos. Alrededor del 25 al 30% de los niños con cardiopatías congénitas se presentan en el contexto de síndromes como la asociación VACTERL o CHARGE y cromosopatías como la Trisomía 21, Trisomía 18, Trisomía 13, síndrome de Turner y síndrome de DiGeorge en las cuales encontramos una incidencia asociada de 10%, 92%, 90%, 25% y 80%, respectivamente (1).

Las cardiopatías congénitas se pueden clasificar en (1):

1. Shunt de izquierda a derecha: Comunicación Interauricular, Comunicación interventricular y Ductus Arterioso Persistente.
2. Obstructivas: Estenosis pulmonar, Estenosis Aórtica y Coartación de Aorta
3. Cianosantes: Tetralogía de Fallot, Transposición de grandes vasos y Atresia Tricuspídea.
4. Con flujo pulmonar aumentado: Comunicación Interauricular, Comunicación interventricular y Ductus Arterioso Persistente, canal

aurículo ventricular, transposición de grandes arterias, ventrículo único y atresia pulmonar sin comunicación interventricular.

5. Cardiopatías con flujo sanguíneo pulmonar disminuido: Estenosis Valvular pulmonar, Estenosis Valvular aórtica, Coartación de Aorta, Interrupción del Arco aórtico, Tetralogía de Fallot, Ventrículo derecho hipoplásico y Atresia Tricuspídea.
6. Cardiopatías Ductus dependiente: Estenosis crítica de la válvula pulmonar, atresia pulmonar sin comunicación interventricular o con comunicación interventricular sin colaterales, atresia de la arteria pulmonar, anomalía de Ebstein, coartación crítica de la aorta, transposición de grandes vasos, interrupción del arco aórtico.

Actualmente el curso de la historia natural de muchas de las cardiopatías congénitas ha cambiado gracias al advenimiento de la cirugía paliativa y la cirugía abierta, que día a día crece en enormes proporciones.

Las cardiopatías congénitas corregidas con cirugía (sin circulación extracorpórea) son Ductus Arterioso Persistente, Coartación Aórtica con o sin disfunción del ventrículo izquierdo, en cuanto a las cardiopatías congénitas corregidas con cirugía con circulación extracorpórea se encuentran comunicación interventricular, comunicación interauricular, Tetralogía de Fallot (sin colaterales ni hipoplasia acentuada de arterias pulmonares), comunicación interventricular con estenosis subvalvular pulmonar o estenosis subvalvular aórtica, Drenaje venoso pulmonar anómalo total sin hipoplasia de venas pulmonares, Transposición de grandes arterias con o sin comunicación interventricular, Doble salida de ventrículo derecho con o sin estenosis pulmonar, Estenosis subaórtica o subpulmonar circunscritas, Canal Atrioventricular con ventrículos bien balanceados, Reemplazos valvulares en

pacientes mayores de 2 años, Estenosis supravalvular aórtica, Ventana Aortopulmonar, Origen anómalo de coronaria desde arteria pulmonar.

Mediante Cateterismo Intervencionista se puede corregir la Estenosis valvular pulmonar y valvular aórtica, Coartación Aórtica, Dilatación de recoartación aórtica y Ductus arterioso permeable (2).

Gracias al avance en los diferentes tipos de intervención con cateterismo, nuevas técnicas quirúrgicas y el cuidado postoperatorio que implica, estos tipos de tratamiento han ido en aumento y así el incremento de la exposición a los pacientes a dichos procedimientos. El paciente cardiópata tiene un alto riesgo de presentar infecciones generalizadas como sepsis por las características particulares de los mismos como la turbulencia que generan las comunicaciones intracavitarias, las cuales lesionan el endotelio, o el poco aporte de nutrientes y oxígeno en las cardiopatías cianógenas (3).

La sepsis es la primera causa de muerte por infección, especialmente si no es reconocida y tratada inmediatamente. La identificación de un estado séptico demanda atención oportuna y un actuar inmediato.

La sepsis depende de factores patógenos y del hospedero (edad, sexo, raza, determinantes genéticos, y comorbilidades), representa una respuesta del huésped aberrante o desregulada y la presencia de disfunción de diferentes órganos.

La clínica y el fenotipo biológico de la sepsis se pueden modificar por la preexistencia de enfermedad agudizada, larga estancia hospitalaria, medicación e intervenciones quirúrgicas.

La disfunción orgánica puede ser identificada como un cambio agudo en la puntuación SOFA (evaluación del fallo orgánico secuencial) consecutivo a la infección. Una puntuación SOFA mayor de dos puntos refleja aumento de la mortalidad aproximadamente 10%. La sepsis se mantiene como una de las principales causas de muerte en el mundo. Es una de las patologías más comunes y menos reconocidas de manera temprana, tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo.

El aumento de los casos de sepsis es secundario a supervivencia a diferentes patologías, incremento de procedimientos invasivos de alto riesgo, desarrollo de infecciones más virulentas y las nuevas resistencias a medicamentos.

En los países en vías de desarrollo como México la pobreza, la falta de acceso a inmunizaciones y tratamientos, la malnutrición, entre otros contribuye a incrementar la mortalidad de pacientes con un proceso infeccioso (4).

Se estima que se producen 27 millones de casos anuales, de los que mueren al menos 8 millones: cada 3 segundos, una persona muere a causa de sepsis en el mundo (5).

Cuando la sepsis evoluciona a choque séptico y disfunción orgánica múltiple, su mortalidad llega a ser de 27 a 59 %, con estancias hospitalarias prolongadas y elevados costos de atención. Angus y colaboradores analizaron 6 millones de altas hospitalarias en Estados Unidos de Norteamérica: encontraron 751 mil casos de sepsis por año, con una tasa de mortalidad de 26.6 %, lo que representó un costo promedio de 22 100 dólares americanos por enfermo, con un costo anualizado por el número de casos de 16.7 billones de dólares americanos. En el estudio epidemiológico en el que se revisó el comportamiento de las hospitalizaciones en Estados Unidos en un lapso de 22 años, se identificó que de 750 millones de

hospitalizaciones, 10 319 418 correspondieron a sepsis, con un incremento en el número de casos de sepsis de 82.7 por 100 mil habitantes en 1979 a 240.4 casos por 100 mil habitantes en 2000 (6).

A la sepsis grave se le suma disfunción orgánica o hipoperfusión tisular. El choque séptico se define como hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de la reanimación adecuada con fluidos (7).

Los datos para sospecha de sepsis según el consenso internacional de sepsis son:

- Infección, documentada o sospechosa, y los siguientes factores:
  - Variables generales:
    - Fiebre ( $> 38.3^{\circ}\text{C}$ ).
    - Hipotermia (temperatura base  $< 36^{\circ}\text{C}$ ).
    - Frecuencia cardíaca  $> 90/\text{min}$  o más de dos desviaciones estándar por encima del valor normal según la edad.
    - Taquipnea.
    - Equilibrio positivo de fluidos ( $> 20\text{mL}/\text{kg}$  ml/kg durante más de 24h).
    - Hiperglucemia (glucosa en plasma  $> 140\text{mg}/\text{dL}$  o  $7,7\text{ mmol}/\text{l}$ ) en ausencia de diabetes.
  - Variables inflamatorias:
    - Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos  $> 12\ 000\ \mu/\text{L}$ ).
    - Leucopenia (recuento de glóbulos blancos  $< 4\ 000\ \mu/\text{L}$ ).
    - Recuento de leucocitos normal con más del 10% de formas inmaduras.

- Proteína C reactiva en plasma superior a dos desviaciones estándar por encima del valor normal.
- Procalcitonina en plasma superior a dos desviaciones estándar por encima del valor normal.
- Variables hemodinámicas:
  - Presión arterial sistólica < 90mm Hg o menor de dos desviaciones estándar para la edad.
  - Presión arterial media < 70mm Hg.
  - Disminución de la presión arterial diastólica > 40mm Hg inferior a dos desviaciones estándar para la edad.
- Variables de disfunción orgánica:
  - Hipoxemia arterial ( $P_{aO_2}/F_{IO_2} < 300$ ).
  - Oliguria aguda (diuresis < 0,5ml/kg/h durante al menos 2 horas a pesar de una adecuada reanimación con fluidos).
  - Aumento de creatinina > 0,5mg/dL o 44,2  $\mu$ mol/L.
  - Anomalías en la coagulación (INR > 1,5 o aPTT > 60 s).
  - Íleo.
  - Trombocitopenia (recuento de plaquetas < 100 000).
  - Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma > 4mg/dL o 70  $\mu$ mol/L).
- Variables de perfusión tisular:
  - Hiperlactatemia (> 1 mmol/L).
  - Reducción en llenado capilar o patrón cutáneo reticular

Como se mencionó anteriormente los procedimientos invasivos han incrementado en los últimos años, un ejemplo de ello son las cirugías cardiovasculares en pacientes pediátricos para la corrección de defectos congénitos, secundario a lo mencionado anteriormente la estancia hospitalaria es más prolongada por las complicaciones propias de los procedimientos quirúrgicos.

La cirugía cardíaca en sí, provoca una respuesta inflamatoria vigorosa con implicaciones clínicas importantes que hace necesario se descarte principalmente procesos infecciosos, esto se debe al sometimiento a bomba extracorpórea, hipotermia moderada y profunda, hemodilución, bajas presiones de perfusión y en ocasiones paro cardíaco lo cual afecta la función de diversos órganos durante y después de la circulación extracorpórea. Además de lo anterior, otros factores que influyen en las complicaciones son la respuesta metabólica con variaciones significativas de la glucosa y catecolaminas, los efectos deletéreos de la hipoxia mantenida, sobrecarga crónica de volumen, dificultad para la inserción de cánulas (en aorta y venas cavas) y la presencia de colaterales aorto-pulmonares en pacientes cianóticos (8).

La circulación extracorpórea puede activar la respuesta inflamatoria a través de tres mecanismos distintos: el primero, activación del sistema inmune por medio de la “activación de contacto” debido a la exposición de la sangre a superficies extrañas de los circuitos de la circulación extracorpórea, el segundo, daño por isquemia y reperfusión al cerebro, corazón, pulmones, riñones e hígado como resultado del pinzamiento aórtico y el tercer mecanismo por activación del complemento formando complejos heparina-protamina que activan las cascada del complemento por la vía clásica. En los primeros cinco días después de la cirugía cardíaca hay un segundo aumento en los productos de la activación del complemento (9).

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica constituye un hallazgo frecuente en los pacientes quirúrgicos, por lo que hace más difícil el diagnóstico de sepsis, especialmente en ciertos procedimientos, incluyendo la circulación extracorpórea. De tal forma que esto ha obligado a realizar esfuerzos terapéuticos y diagnósticos enfocados a reducir la respuesta inflamatoria así como distinguirla de la sepsis después de la intervención quirúrgica (10).

### **Procalcitonina**

Además de la clínica una manera de valorar el estado séptico del paciente es por medición de procalcitonina, la cual sirve como marcador biológico.

La procalcitonina se descubrió en 1975 por un grupo de investigadores españoles, fue medida por primera vez en 1989 por Ghillani et al (9). Es una prohormona (péptido de 116 aminoácidos, con un peso de 12 kDa) derivada de las células C de la tiroides. Se regula por el gen CALC-I localizado en el brazo corto del cromosoma 11, que da lugar al CGRP (calcitonin gene related peptide) en células del sistema nervioso central y a la pre-pro-calcitonina en las células C del tejido tiroideo. Es la precursora de la calcitonina y sus niveles son indetectables o menores a 0.1 mg/mL. La ketalcina es la proteasa encargada de fraccionar la procalcitonina en calcitonina y un residuo n-terminal. La vida media en suero de la procalcitonina es de 25 a 30 horas, se eleva en estados de inflamación sistémica y en respuesta a infección en 2 a 4 horas, con pico de las 8 a 24 horas.

En estados de inflamación sistémica la principal fuente de procalcitonina son las células parenquimatosas de todo el cuerpo. Assicot y colaboradores fueron los primeros en describir, en 1993, que en pacientes con infección bacteriana se elevan las concentraciones plasmáticas de procalcitonina. En estados de inflamación sistémica sin infección hay traslocación de lipopolisacáridos y otros productos



bacterianos desde el tracto gastrointestinal a la circulación sistémica, eso produce elevación de la procalcitonina (11).

Existen otras causas de hiperprolactoninemia como tumores neuroendocrinos, cáncer medular de tiroides, cáncer pulmonar de células pequeñas, síndrome carcinoide entre otras.

El valor de corte de la procalcitonina para el diagnóstico de infección bacteriana es de 0.2 ng/ml; sin embargo, el rendimiento diagnóstico de la procalcitonina por sí sola no es lo suficientemente alta, mostrando una sensibilidad de 74.4% y una especificidad de 86.7% para infecciones bacterianas a este valor de corte. Para el diagnóstico de sepsis grave y choque séptico con un valor de corte por arriba de 0.5 ng/ml a 1.0 ng/ml, respectivamente, mostró una sensibilidad de 93.7% y una especificidad del 75.2%.

Las principales indicaciones para su uso y aplicación son: diagnóstico de infección con respuesta inflamatoria sistémica y evaluación de la respuesta terapéutica.

La medición de procalcitonina se realiza en plasma o suero, los niveles de referencia base son los siguientes:

- <0.5 ng/ml: es considerada como advertencia del inicio de algún proceso séptico
- >0.5 a 2 ng/ml: es posible una infección sistémica, con riesgo moderado de infección a sepsis, el paciente deberá ser monitorizado.
- 2 a 10 ng/ml: alto riesgo de progresión a sepsis.
- >10 ng/ml: alta probabilidad de choque séptico

Es bien conocida su gran especificidad en comparación con la proteína C reactiva la cual se incrementa en estados de inflamación sistémica sin necesidad de tener aunado un proceso infeccioso.

Las indicaciones para la determinación de procalcitonina son los siguientes:

1. Diagnóstico de inflamación sistémica: concentraciones mayores de 0.5 ng/ml indican infección aguda acompañada de reacción inflamatoria sistémica
2. Monitorización del tratamiento y curso de infecciones bacterianas: las determinaciones seriadas de procalcitonina pueden ser utilizadas para monitorear el curso de la enfermedad y el seguimiento de un régimen terapéutico.
3. Diagnóstico diferencial de enfermedades inflamatorias: como pancreatitis, trastornos inmunológicos.

El diagnóstico de infección después de cirugía cardiaca es difícil, no existe un marcador 100% sensible y específico. La propia intervención quirúrgica produce inflamación sistémica y elevación consecuente de marcadores de inflamación no específicos.

Existen pocas publicaciones que avalen el uso de procalcitonina como marcador de sepsis posterior a la realización de una cirugía cardiaca. Las infecciones son una complicación mayor posterior a una cirugía cardiaca, induce respuesta inflamatoria que puede llegar a síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y sepsis. La propia intervención quirúrgica produce un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y elevación consecuente de marcadores de inflamación como la procalcitonina en ausencia de sobreinfección. La hiperprocalcitonemia en contexto de cirugía cardiaca actualmente debe ser interpretada con cautela.

González D.C. en Bogotá Colombia demostró que la procalcitonina (utilizando 274 muestras) es más eficiente al momento de predecir un proceso séptico en comparación de la proteína C reactiva, leucocitos y recuento de neutrófilos absolutos. Aouifi et al evaluó una serie de 20 pacientes que fueron sometidos a cirugía de revascularización cardíaca o cambio valvular y que tuvieron un curso clínico postoperatorio sin complicaciones; se midieron los niveles basales de procalcitonina y en los días subsecuentes a la intervención se observó una elevación significativa en los niveles de procalcitonina en comparación con los niveles basales con un pico máximo en el primer día del postoperatorio. En todos los pacientes los niveles de procalcitonina regresaron a los niveles basales al tercer día postoperatorio. En su fase 2 se incluyó a una serie de 97 pacientes tras cirugía cardíaca de los cuales 54 cumplieron criterios de infección. En los pacientes con infección los niveles de procalcitonina variaron entre: 0.25 hasta 356 ng/mL en comparación con los pacientes sin datos de infección con rangos de 0.08- 1.67 ng/mL. Tras 3 series de pacientes postoperados de cirugía cardíaca realizado por Aouifi y cols encontró que niveles de procalcitonina  $> 1$  ng/mL, después de las primeras 48 horas del postoperatorio son altamente sugerentes de infección con buena sensibilidad y especificidad; y que niveles  $>10$  ng/mL en presencia de choque son específicos para diferenciar choque séptico (12).

Werra y colaboradores demostraron que la procalcitonina es el mejor marcador con el que contamos hasta la fecha para diferenciar choque cardiogénico del choque séptico. Hensel reportó una elevación similar de Procalcitonina a la reportada por Aouifi en pacientes postoperados de cirugía cardíaca y los comparó con pacientes complicados con sobreinfección reportando un valor de corte de 4 ng/ mL (13).

En un estudio realizado en Colombia en el año 2009, se evaluaron 119 pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en las primeras 72 horas del

posoperatorio, se midieron los niveles séricos de procalcitonina de manera semicuantitativa, y se realizó el seguimiento de los pacientes para clasificarlos con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con sepsis y síndrome de respuesta inflamatoria sin sepsis, el resultado fue que la sensibilidad para el diagnóstico de sepsis con procalcitonina de  $> 2$  ng/ml fue de 28% y especificidad de 68%. La mortalidad global de la población fue 11,7% encontrándose asociación con los niveles de procalcitonina dado por un OR 5.20 (IC 95% límites 1.42 – 19.86).

Los resultados difieren de la literatura probablemente por el uso de procalcitonina semicuantitativa, por lo tanto concluyeron que la medición de procalcitonina semicuantitativa no es una herramienta útil para discriminar pacientes sépticos de los no sépticos en posoperatorio temprano (14).

Otro estudio realizado en Madrid en el año 2010, por D. Crespo-Marcos, donde exponen que en el postoperatorio de la cirugía cardíaca se produce una respuesta inflamatoria sistémica que dificulta la identificación de complicaciones. En este estudio se comparó el comportamiento de la proteína C reactiva y la procalcitonina, valorando su relación con la gravedad y analizando su utilidad para detectar complicaciones. Se estudiaron prospectivamente a 59 niños intervenidos mediante cirugía cardíaca abierta. Se determinaron los niveles de proteína C reactiva y la procalcitonina al ingreso en una unidad de cuidados intensivos pediátricos, a las 24, a las 48 y a las 72h para valorar el desarrollo de complicaciones hemodinámicas e infecciosas. Los dos reactantes de fase aguda aumentaron en las primeras 24h, disminuyendo progresivamente en los 2 días posteriores. La proteína C reactiva no se relacionó con la gravedad ni con la aparición de complicaciones. La procalcitonina tras la cirugía, a las 24 y a las 48 horas presentó una moderada correlación asociación a sepsis. Se obtuvieron unos puntos de corte para la procalcitonina  $>0,17$ ng/ml (sensibilidad del 73,3%, especificidad del 72,2%) al

ingreso y  $>1,98\text{ng/ml}$  (sensibilidad del 57,1%, especificidad del 87%) a las 48h para detectar complicaciones. Como conclusión la procalcitonina se correlaciona con la gravedad y puede detectar complicaciones posquirúrgicas (15).

Es importante mencionar un estudio realizado en México en el servicio de terapia intensiva en el año 2013, un artículo de revisión donde se incluyeron 31 artículos, siete metaanálisis, siete revisiones sistemáticas, cuatro estudios de no inferioridad, cuatro estudios de cohorte multicéntricos longitudinales, cuatro estudios observacionales experimentales y cinco estudios de casos y controles.

Con base en los estudios evaluados, la procalcitonina mostró ser un marcador útil para el diagnóstico de infecciones y sepsis, con una sensibilidad del 75% (95% IC 67-76), especificidad del 80% (95% IC 76-91) con un área bajo la curva de 0.78 (95% IC 0.73-0.83). La especificidad se incrementa a 93.7% (95% IC 0.85- 0.97) con puntos de corte por arriba de 2 ng/ml. La terapia antimicrobiana dirigida por PCT disminuye de manera significativa los días de exposición a antibiótico (16).

La procalcitonina se ha posicionado como un buen marcador para la evaluación y seguimiento de enfermos en los que se sospeche un proceso infeccioso. Es un biomarcador temprano sensible, pero en especial específico en diferentes infecciones principalmente de origen bacteriano. Los escenarios en los cuales la procalcitonina se ha evaluado son múltiples, pero destacan la discriminación entre la enfermedad inflamatoria y una complicación infecciosa, monitoreo de la eficacia de la terapéutica antimicrobiana, la identificación temprana de sepsis grave, choque séptico y para desescalar y suspender los antimicrobianos (17).

Un estudio prospectivo se llevó a cabo en la India en un centro de atención de tercer nivel a partir de octubre de 2006 a diciembre de 2008, fueron incluidos un total de

100 pacientes. Se dividieron en tres grupos: pacientes con sepsis, pacientes con sepsis severa y pacientes con shock séptico, basado en criterios estandarizados. En este estudio, la procalcitonina demostró ser un excelente indicador de la sepsis con una sensibilidad del 94% (18).

Sin embargo debemos considerar que los pacientes quienes están sometidos a procesos quirúrgicos cardiovasculares pueden llegar a presentar niveles de procalcitonina diferentes a los pacientes que ingresaron por alguna situación no quirúrgica.

La corrección de defectos congénitos a nivel cardiovascular requiere procedimiento quirúrgico y aproximadamente el 30% se realiza con circulación extracorpórea (19), este procedimiento es una práctica común gracias al desarrollo de dispositivos mecánicos que sustituyen las funciones cardiacas y pulmonares, además de sus efectos benéficos como hipotermia, sin embargo es frecuente la presencia de respuestas que el paciente presenta durante la circulación extracorpórea, las más destacadas se mencionan a continuación:

- Hiperglicemia
- Hipoglucemia
- Respuesta metabólica al trauma
- Liberación de hormonas (catecolaminas, cortisol, hormona del crecimiento, prostaglandinas, complemento, glucosa, insulina, endorfinas)
- Disminución de la presión oncótica debido a la hemodilución
- Activación del sistema de complemento (principalmente C3a)
- Degranulación leucocitaria
- Activación plaquetaria
- Activación del sistema renina angiotensina aldosterona

- Reacción inflamatoria sistémica

La respuesta inflamatoria se inicia durante la cirugía cardíaca por diversos mecanismos como el contacto de la sangre con el aparato de derivación cardiopulmonar, desarrollo de isquemia, así como liberación de endotoxinas.

Es importante mencionar la activación por contacto del sistema inmune seguido de la exposición de la sangre a las superficies extrañas del circuito de circulación extracorpórea. También se ha mencionado el daño de isquemia por reperfusión a los órganos vitales secundario al pinzamiento aórtico. El despinzamiento aórtico también está asociado con activación de mediadores de respuesta inflamatoria.

La endotoxemia sistémica resultante de la hipoperfusión esplácnica, una característica común durante y después de la circulación extracorpórea puede dañar la barrera mucosa y dar lugar a la translocación intestinal de endotoxinas que estimulan indirectamente la activación de la cascada inflamatoria.

Procesos de respuesta inflamatoria sistémica a la circulación extracorpórea:

- Activación del complemento
- Liberación de endotoxinas
- Liberación de citosinas proinflamatorias (TNF alfa, IL-1B, IL-6, IL-8)
- Liberación de radicales libres de oxígeno
- Liberación de óxido nítrico
- Fibrinólisis
- Liberación de endotelinas
- Activación de plaquetas
- Activación endotelial
- Activación leucocitaria

Entre los factores que influyen para tener una mayor respuesta inflamatoria a la cirugía con bomba se encuentran enfermedades preexistentes mal controladas, disfunción ventricular, inestabilidad hemodinámica, síndrome de bajo gasto cardíaco, sepsis, reoperación en el postoperatorio inmediato, hipertrofia miocárdica e hipoxemia.

Si se llega a presentar una sobrecarga hemodinámica como en el cortocircuito intracardíaco de izquierda a derecha llevará a insuficiencia cardíaca congestiva o hipoxemia, lo cual estimula la producción de factor nuclear kappa B, y condiciona esto a una mayor producción de efectos proinflamatorios. Después de la cirugía en niños con hipoxia preoperatoria las concentraciones de IL-6 permanecen altas, por lo que observamos una respuesta inflamatoria mayor (19).

En un estudio Japonés realizado en el 2014 se evaluó la utilidad de la procalcitonina en pacientes con sospecha de infección bacteriana tras la cirugía cardiovascular. De enero a diciembre de 2012, 150 pacientes después de la cirugía cardiovascular fueron estudiados retrospectivamente, concluyendo que la procalcitonina es el mejor biomarcador disponible para el diagnóstico clínico de la hemoinfección después de la cirugía cardiovascular (20).

Un estudio reciente (2017), realizó un control de casos en el que participaron 423 pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. Los pacientes se clasificaron retrospectivamente (con sepsis severa o con shock séptico) durante el periodo postoperatorio. Se tomaron muestras de reactantes de fase aguda como leucocitos en sangre, procalcitonina y proteína C reactiva cada 24 horas durante 10 días. Encontraron que la media del valor de procalcitonina y leucocitosis fue



significativamente mayor en los pacientes con infección. El punto de cohorte fue de elevación tres veces el valor basal de procalcitonina (21).

A pesar de los estudios, el diagnóstico de sepsis de manera temprana sigue siendo un reto para el personal de salud, debido a la respuesta inflamatoria sistémica inducida por la circulación extracorpórea, se estudió de manera prospectiva a 100 pacientes, concluyeron que un valor mayor de 7ng/ml tenía un 95% de sensibilidad y 80% de especificidad para diagnóstico de sepsis, teniendo así una exactitud diagnóstica bastante alta pudiendo identificar de manera segura a grupos de alto riesgo (22).

## **2. Planteamiento del problema**

Un paciente séptico aumenta su gravedad de manera exponencial al presentar condiciones que incrementen el mal pronóstico del mismo, tal es el caso de los pacientes postoperados de cirugía cardiaca. Diferentes estudios corroboran que la sepsis se asocia en forma significativa a complicaciones hemodinámicas, respiratorias, renales y neurológicas.

La sepsis en el área intensiva durante el postoperatorio de cirugía cardiaca delimita una población de mayor morbimortalidad.

En el instituto Nacional de Cardiología se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional de todos los neonatos cardiópatas operados en un periodo de siete años; se enfatizó en la morbimortalidad posquirúrgica inmediata y en los factores de riesgo de mortalidad operatoria. Se estudiaron 484 neonatos operados por conexión anómala de venas pulmonares, transposición de grandes arterias, atresia pulmonar y coartación aórtica. Las causas de morbilidad más frecuentes fueron la falla cardiaca, hipertensión arterial pulmonar, sepsis de foco pulmonar y arritmias.

En instituciones de salud de tercer nivel la cirugía cardiovascular es una piedra angular en el tratamiento de pacientes con malformaciones congénitas, en el Hospital para el Niño Poblano se realizan correcciones quirúrgicas de defectos congénitos cardiacos de manera frecuente. La sepsis es una complicación en pacientes que se someten a corrección de defectos congénitos a nivel cardiaco, es importante identificarla de manera oportuna, para ello se ha utilizado identificación clínica y apoyo de pruebas de laboratorio, una de ellas es la procalcitonina que ha demostrado apoyar al diagnóstico de sepsis.

Lo que nos lleva a la siguiente pregunta:

¿Cuál es el valor de la procalcitonina como biomarcador de sepsis en pacientes postoperados de cirugía cardiovascular?

### **3. Justificación**

Un paciente postoperado de cirugía cardiovascular tiene complicaciones potenciales por el mismo proceso de base al que se encuentra sometido, es un problema de carácter mayor cuando se agrega algún proceso séptico. La trascendencia del problema radica en la vulnerabilidad este tipo de población pediátrica.

El hospital para en niño poblano es una institución de tercer nivel para la atención integral de pacientes pediátricos, inició sus operaciones el día 14 de febrero de 1992. Cuenta con un total de 89 camas censables. Está abierto al público en general.

Entre los servicios que ofrece a sus usuarios se encuentran las cirugías para corrección de defectos cardiacos congénitos, sin embargo las complicaciones secundarias y agregadas prolongan la estancia intrahospitalaria, entre ellas se encuentran los procesos infecciosos, la procalcitonina es un adecuado marcador biológico para la detección temprana de los mismos.

En el hospital cuenta con reactivos suficientes para la realización de procalcitonina en sangre. El manejo de la procalcitonina como biomarcador de sepsis en cirugía cardiovascular tiene beneficio al establecer un protocolo para la fácil identificación de sepsis en estos pacientes.

## **4. Objetivo**

### **c) Objetivo general**

Evaluar la procalcitonina como biomarcador de sepsis en pacientes postoperados de cirugía cardiovascular.

### **d) Objetivos específicos**

- Medir procalcitonina en postoperados de cirugía cardiovascular en pacientes con y sin datos de sepsis.
- Identificar a los pacientes con datos de sepsis y sin datos de sepsis.
- Identificar los valores de la procalcitonina en los pacientes con sepsis y sin sepsis.
- Relacionar el valor de la procalcitonina en pacientes postoperados de cirugía cardiovascular con la aparición de sepsis.

## **CAPÍTULO II: Material y métodos**

### **1. Diseño del estudio**

Se diseñó un estudio observacional, puesto que solamente se observó el fenómeno sin modificar intencionalmente las variables. El estudio también fue de correlación puesto que se relacionaron los valores de la procalcitonina en pacientes postoperados de cirugía cardiovascular con datos de sepsis y sin datos de sepsis. De la misma manera el estudio fue transversal ya que solamente se examinaron las características de la población en un solo momento. Se diseñó prospectivo porque se obtuvieron las mediciones a partir de un momento dado hacia el futuro. Fue un estudio homodémico por el tipo de población y unicéntrico porque solo se llevó a cabo en el Hospital para el Niño Poblano.

### **2. Lugar donde se realizó el estudio**

Hospital para el niño poblano en el servicio de cirugía cardiovascular, terapia intensiva y hospitalización de cirugía y medicina interna.

### **3. Población de estudio**

Se incluyeron 51 pacientes, 31 femeninos y 20 masculinos, todos fueron menores de 18 años de edad, se separaron los que presentaban respuesta inflamatoria sistémica y los que no presentaban respuesta inflamatoria sistémica. 11 de los pacientes fueron eliminados por defunción en el periodo preoperatorio, transoperatorio o postoperatorio, alta voluntaria, diferimiento del proceso quirúrgico por infección de vías respiratorias o infección latente, falta de material o espacio físico en la Institución.

## **4. Tamaño de la muestra**

El tamaño de la muestra fue de 51 pacientes.

## **5. Descripción general del estudio**

El protocolo entró a revisión y autorización por el comité de investigación, ética y bioética. Se identificaron a los pacientes menores de 18 años, postoperados en el periodo inmediato por alguna alteración congénita cardiovascular, estos pacientes ingresados en el estudio no presentaban ningún foco infeccioso antes del tiempo quirúrgico. Ya ingresado al paciente en el Hospital para el niño Poblano se tomó muestra sanguínea para medir procalcitonina y tener un control basal (ver técnica para medir procalcitonina). Posteriormente se hizo el seguimiento de los pacientes durante 24 horas valorando datos de sepsis y valor de procalcitonina después del evento quirúrgico, una vez incluido los pacientes del estudio, se identificó el valor de la procalcitonina para hacer el análisis. Se concluyó el estudio y se creó una base de datos con hojas de recolección de datos, realizando de esta manera un análisis en un programa estadístico.

## **6. Definición operacional de variables**

### **\*Variables independientes**

- Cirugía cardiovascular: es el procedimiento mediante el cual se lleva a cabo la reparación de algún defecto congénito a nivel cardíaco o vascular

### **\*Variables dependientes**

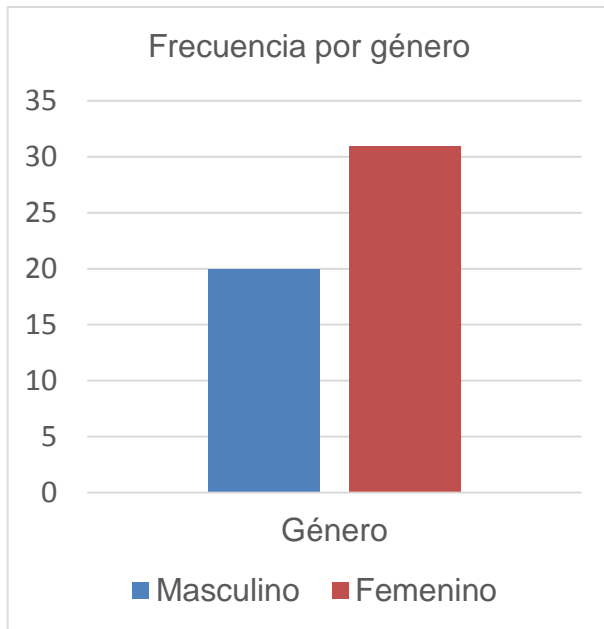
- Procalcitonina: prohormona derivada de las células C de la tiroides, que sirve como marcador biológico de infección activa.

## **CAPÍTULO III: Resultados**

### **1. Análisis estadístico**

Se incluyeron a un total 51 pacientes del Hospital para el Niño Poblano cuyas variables generales se mencionan en el siguiente cuadro:

<b>Sexo</b>	Femenino 31 (n=51)
<b>Sexo</b>	Masculino 20 (n=51)
<b>Edad promedio</b>	50.3 meses
<b>Edad menor</b>	1 día
<b>Edad mayor</b>	14 años
<b>Más de una malformación cardiaca</b>	19 (n=51)

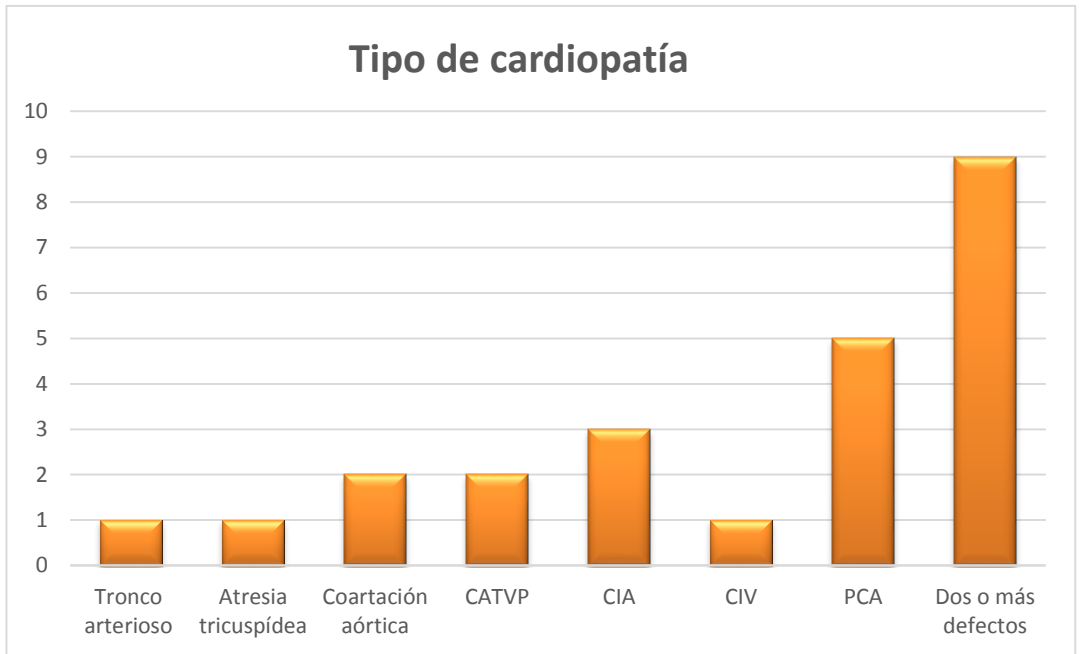


En ese estudio se observa un predominio marcado del sexo femenino, observamos pacientes con un rango de edad muy variado, desde recién nacidos hasta adolescentes (1 día de edad a 14 años de edad). El 37% de los pacientes tienen más de una malformación cardíaca (19 de 51 pacientes).

Las anomalías cardíacas encontradas en el estudio fueron:

- Tronco arterioso
- Comunicación interventricular
- Atresia tricuspídea
- Comunicación interauricular
- Coartación aórtica
- Conexión anómala total de venas pulmonares
- Persistencia de conducto arterioso
- Insuficiencia tricuspídea
- Canal AV
- Dextrocardia
- Ventrículo único
- Atresia pulmonar
- Estenosis valvular pulmonar





Los pacientes estudiados por lo general contaban con una anomalía cardíaca (persistencia de conducto arterioso o comunicación interventricular), 19 de los 51 pacientes observados tenían dos anomalías congénitas al momento del diagnóstico como persistencia de conducto arterioso, drenaje pulmonar anómalo, coartación aórtica, entre otras.

# PACIENTES ELIMINADOS



11 de los pacientes fueron eliminados del estudio por alguna de las siguientes causas:

1. Defunción en el periodo preoperatorio.
2. Defunción en el periodo transoperatorio.
3. Defunción en el periodo postoperatorio (menor de 24 horas en el postquirúrgico).
4. Alta voluntaria.
5. Diferimiento del proceso quirúrgico por infección de vías respiratorias o infección latente, falta de material o espacio físico en la Institución.
6. Cirugía ambulatoria (menos de 24 horas de hospitalización).

Para corrección de los algunos de los defectos mencionados anteriormente las cirugías que más frecuentemente se llevaron a cabo fueron: cierre de defecto de

pared interventricular y cierre de conducto arterioso a través de cateterismo cardiaco intervencionista.

Solo un paciente presentó sangrado postquirúrgico como complicación inmediata posterior a la cirugía.

En todos los pacientes se midieron los niveles séricos de procalcitonina en el prequirúrgico y 24 horas después de la cirugía obteniendo de manera comparativa (ver anexo).

Los niveles de procalcitonina registrados variaron desde 0.05ng/ml hasta el máximo reportado en 146.3ng/ml en una paciente postoperada de corrección de conexión anómala total de venas pulmonares, en la cual además se demostró taquicardia sostenida, distermias, e hipotensión.

Durante el estudio se midieron los siguientes criterios de sepsis durante 24 horas de postoperatorio para identificar a los pacientes que presentaban sepsis y separarlos de los pacientes que no la presentaron:

- Variables generales:
  - Fiebre ( $> 38.3^{\circ}\text{C}$ ).
  - Hipotermia (temperatura base  $< 36^{\circ}\text{C}$ ).
  - Frecuencia cardíaca  $> 90/\text{min}$  o más de dos desviaciones estándar por encima del valor normal según la edad.
  - Taquipnea.
  
- Variables inflamatorias:
  - Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos  $> 12\ 000\ \mu/\text{L}$ ).

- Leucopenia (recuento de glóbulos blancos < 4 000  $\mu$ /L).
  - Recuento de leucocitos normal con más del 10% de formas inmaduras.
  - Trombocitopenia (recuento de plaquetas < 100 000).
  - Procalcitonina en plasma superior al valor normal
- Variables hemodinámicas:
    - Presión arterial sistólica < 90mm Hg o menor de dos desviaciones estándar para la edad.
    - Presión arterial media < 70mm Hg.
    - Disminución de la presión arterial diastólica > 40mm Hg inferior a dos desviaciones estándar para la edad.

Los resultados de las variables generales se perfilan en la siguiente tabla:

<b>Variable</b>	<b>Número de pacientes</b>
Taquicardia aislada	6 (n=40)
Polipnea aislada	0 (n=40)
Fiebre aislada	0 (n=40)
Hipotensión aislada	0 (n=40)
Distermia aislada	1 (n=40)
Más de una alteración	7 (n=40)

Durante un periodo de 24 horas se observaron cada dos horas los signos vitales reportados en la hoja de enfermería de los pacientes, 6 de los 23 pacientes presentaron taquicardia sostenida por lo menos por dos horas o en dos diferentes

tomas de la frecuencia cardiaca, sin embargo en 6 pacientes se identificaron más de una alteración siendo más frecuente taquicardia y polipnea y en segundo lugar, taquicardia, polipnea e hipotensión.

De la misma manera se identificaron las alteraciones bioquímicas que presentó el paciente y se encontró lo siguiente:

<b>Variable</b>	<b>Número de pacientes</b>
Leucocitosis con neutrofilia	9 (n=23)
Bandemia	3 (n=23)
Plaquetopenia	1 (n=23)
Más de una alteración en la biometría hemática	10 (n=23)

El reporte más alterado en una biometría hemática fue el siguiente: 28 100 leucocitos, 77%, otro hallazgo en un paciente diferente fue de 77 000 plaquetas.

Durante el estudio también se tomaron cultivos en las primeras 24 horas del postquirúrgico y se dio seguimiento acorde al grado de sospecha infectológica del paciente, el seguimiento de los aislamientos microbiológicos fue de un mes, específicamente en los pacientes a quienes se realizó cirugía con exposición de mediastino, los microorganismos documentados (en diferentes cultivo como hemocultivo central, hemocultivo periférico, aspirado bronquial, punta de catéter venoso central) fueron *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Candida Albicans*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Escherichia coli*.

Se llevó a cabo una relación del aumento de la procalcitonina y su asociación con las variables de sospecha de sepsis en las primeras 24 horas del evento quirúrgico, de esta manera se identificaron los valores de procalcitonina en pacientes con sospecha de sepsis.

<b>PROCALCITONINA PREVIA</b>	<b>PROCALCITONINA POSTERIOR</b>	<b>CRITERIO DE SOSPECHA SEPSIS</b>
0.18 ng/ml	21.16 ng/ml	taquicardia, polipnea
< 0.05 ng/ml	2.52 ng/ml	ninguno
5.29 ng/ml	46.65 ng/ml	taquicardia, polipnea, fiebre
0.13 ng/ml	32.6 ng/ml	taquicardia, polipnea, fiebre
2.94 ng/ml	2.94 ng/ml	ninguno
0.51 ng/ml	20.8 ng/ml	ninguno
<0.05 ng/ml	3.09 ng/ml	taquicardia, leucitosis, bandemia
0.19 ng/ml	38.57 ng/ml	taquicardia y leucocitosis
11.16 ng/ml	23.11 ng/ml	taquicardia, hipotension, plaquetopenia
0.05 ng/ml	3.71 ng/ml	leucocitosis
0.11 ng/ml	5.43 ng/ml	Taquicardia
<0.05 ng/ml	18.2 ng/ml	lecocitosis y bandemia
0.05 ng/ml	146.3 ng/ml	taquicardia, hipotensión, distermia, leucocitosis
0.05 ng/ml	< 0.05 ng/ml	Ninguno
2 ng/ml	0.92 ng/ml	Ninguno
0.96 ng/ml	0.21 ng/ml	Ninguno
0.05 ng/ml	< 0.05 ng/ml	Ninguno
< 0.05 ng/ml	10.86 ng/ml	Ninguno
0.08 ng/ml	0.09 ng/ml	Ninguno

0.08 ng/ml	0.08 ng/ml	Ninguno
0.05 ng/ml	73.1 ng/ml	Taquicardia, hipotensión, fiebre
0.05 ng/ml	0.17 ng/ml	Ninguno
0.19 ng/ml	0.28 ng/ml	Ninguno
1.49 ng/ml	2.35 ng/ml	Taquicardia y leucocitosis
0.07 ng/ml	65.6 ng/ml	Taquicardia y leucocitosis
< 0.05 ng/ml	0.12 ng/ml	Ninguno
0.05 ng/ml	0.05 ng/ml	Ninguno
0.05 ng/ml	0.12 ng/ml	Ninguno

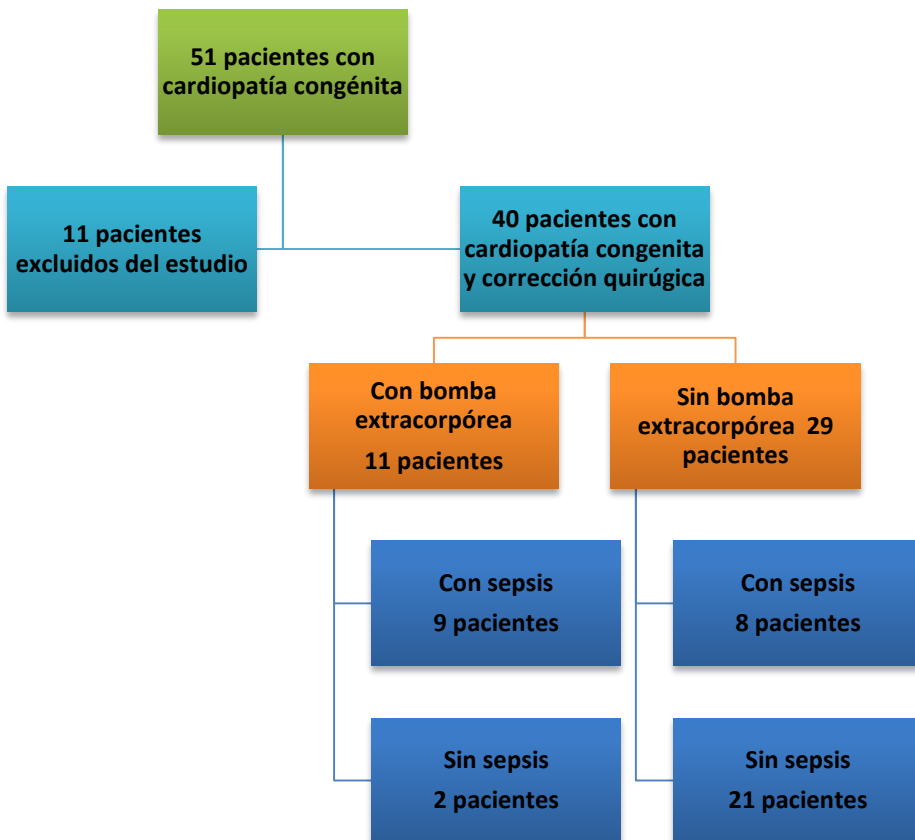
Como se observa en la tabla anterior la sospecha de sepsis y los valores de procalcitonina a las 24 horas del evento quirúrgico tienen relación para el diagnóstico temprano de algún proceso infeccioso, independientemente de la respuesta metabólica al trauma que pueda presentar el paciente. Es importante mencionar que los niveles de procalcitonina que apoyan a un diagnóstico de sepsis en pacientes postoperados de cirugía cardiovascular deben ser mayores a los de referencia de las guías de sepsis.

Se evaluó de igual manera el uso de antibioticoterapia antes y después de la cirugía. Estos fueron los fármacos aplicados:

- Amikacina
- Cefotaxima
- Vancomicina
- Meropenem
- Cefalotina
- Ceftriaxona
- Fluconazol

El antibiótico más utilizado fue la cefalotina como profilaxis quirúrgica.

Los niveles de procalcitonina reportados en el estudio en pacientes en quienes se detectó respuesta inflamatoria sistémica fueron mayores de 2ng/ml, lo suficiente para sospecha temprana de sepsis, sin embargo debemos recordar que lo pacientes quienes están sometidos a un procedimiento quirúrgico pueden tener niveles arriba de 2ng/ml como consecuencia del proceso inflamatorio secundario al propio proceso quirúrgico, por ello consideramos apropiado determinar que un nivel de procalcitonina tres veces arriba del valor prequirurgico aunado a datos de respuesta inflamatoria sistémica pueden sugerir el inicio de un proceso séptico.





## **CAPÍTULO IV: Discusión y conclusiones**

### **1. Discusión y conclusiones**

- La medición de la procalcitonina en pacientes postoperados de cirugía cardiovascular en pacientes con y sin datos de sepsis es un método de apoyo para la sospecha temprana de sepsis.
- La manera de identificar a pacientes con datos de sepsis es a través de criterios clínicos, apoyados por datos de laboratorio.
- Se observó que los niveles de procalcitonina en pacientes postoperados de cirugía cardiovascular deben ser el triple del valor inicial para considerar que el paciente cursa con un proceso séptico, aunado a alteraciones clínicas antes mencionadas.

El cuanto al análisis estadístico se aplicó la prueba “t de student” con un resultado en 0.013, lo cual confirma la hipótesis antes propuesta.

No todos los pacientes sometidos a correcciones quirúrgicas a nivel cardiovascular cuentan con procalcitonina antes y después del evento, por lo anterior es importante utilizar un reactante de fase aguda (siendo la procalcitonina el más específico) para valorar de manera temprana, en conjunto con los criterios clínicos, el proceso infeccioso con el que puede estar cursando el paciente. Existen estudios prospectivos y retrospectivos que refieren que la procalcitonina tiene alto valor como marcador biológico para detección temprana de infección, incluyendo pacientes postoperados de corrección de cardiopatía congénita sobretodo en aquel que se somete a circulación extracorpórea, permitiendo diferenciar a los pacientes con respuesta inflamatoria no infecciosa de aquellos con un proceso infecciosos (25).

Tal como se reporta en la literatura por Arkarder y cols 2004 (26) en nuestro estudio observamos picos de elevación máximos de procalcitonina dentro de las 72 horas del evento quirúrgico sometidos o no a circulación extracorpórea, no contamos con monitorización de la misma posterior a éste tiempo para discernir este comportamiento, sin embargo fue de utilidad para instauración de tratamiento temprano en aquellos pacientes en que existió persistente síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, esto en correlación con los hallazgos microbiológicos, similar a las observaciones del estudio de Michalik y cols 2006 (27).

De acuerdo a lo observado en nuestro estudio el uso de procalcitonina como biomarcador de sepsis se perfila como una buena herramienta para la detección temprana y oportuna de sepsis, sin embargo su interpretación siempre debe ir de la mano con el contexto clínico de tal forma que no sólo se emplee como cribado sino también para inicio temprano de tratamiento eficaz en pacientes postoperados de corrección quirúrgica de una cardiopatía congénita con sospecha de sepsis.

# CAPITULO V

## 1. Anexo 1

En principio de ensayo combina el método de enzimoimmunoensayo en un solo paso con una detección final de fluorescencia, el cono sirve a la vez de fase sólida y de sistema de pipeteo. Los reactivos para el ensayo están listos para su empleo y predistribuidos en los cartuchos sellados. El equipo realiza todas las etapas del ensayo de forma automática. La muestra se transfiere a los pocillos que contienen anticuerpos anti-procalcitonina marcados con fosfatasa alcalina (conjugado). Se procesa la mezcla de la muestra/conjugado por una sucesión de ciclos de aspiración expulsión en el cono varias veces. Esta operación permite que se fije el antígeno a la inmunoglobulina adherida en la pared del interior del cono y el conjugado. Los elementos que queden libres se eliminan mediante lavado. Se realizan dos etapas de detección sucesivamente. Durante cada etapa, el sustrato (4-Metil-umbeliferil-fosfato) es aspirado y expulsado del cono. La enzima del conjugado cataliza la hidrólisis del sustrato en un producto fluorescente (4-Metil-umbeliferona). La intensidad de la fluorescencia se mide en 450 nm. La intensidad de la fluorescencia es proporcional a la concentración del antígeno presente en la muestra. Al final del ensayo el equipo calcula los resultados de forma automática en relación con dos curvas de calibración correspondientes a las dos etapas de detección. Un valor umbral de fluorescencia determina la curva de calibración a emplear para cada muestra, posteriormente se imprimen los resultados.

## 2. Anexo 2

<b>PROCALCITONINA PREVIA</b>	<b>PROCALCITONINA POSTERIOR</b>
0.18 ng/ml	21.16 ng/ml
< 0.05 ng/ml	2.52 ng/ml
5.29 ng/ml	46.65 ng/ml
0.78 ng/ml	0.55 ng/ml
0.13 ng/ml	32.6 ng/ml
2.94 ng/ml	2.94 ng/ml
0.51 ng/ml	20.8 ng/ml
<0.05 ng/ml	3.09 ng/ml
0.07 ng/ml	0.12 ng/ml
0.05 ng/ml	0.06 ng/ml
0.05 ng/ml	0.05 ng/ml
< 0.05 ng/ml	<0.05 ng/ml
0.19 ng/ml	38.57 ng/ml
11.16 ng/ml	23.11 ng/ml
< 0.05 ng/ml	<0.05 ng/ml
0.05 ng/ml	3.71 ng/ml
0.08 ng/ml	0.57 ng/ml
0.11 ng/ml	5.43 ng/ml
< 0.05 ng/ml	<0.05 ng/ml
<0.05 ng/ml	18.2 ng/ml
<0.05 ng/ml	<0.05 ng/ml
<0.05 ng/ml	0.06 ng/ml

0.05 ng/ml	146.3 ng/ml
0.05 ng/ml	< 0.05 ng/ml
2 ng/ml	0.92 ng/ml
0.96 ng/ml	0.21 ng/ml
0.05 ng/ml	< 0.05 ng/ml
< 0.05 ng/ml	10.86 ng/ml
0.08 ng/ml	0.09 ng/ml
0.08 ng/ml	0.08 ng/ml
0.05 ng/ml	73.1 ng/ml
0.05 ng/ml	0.17 ng/ml
0.19 ng/ml	0.28 ng/ml
1.49 ng/ml	2.35 ng/ml
0.07 ng/ml	65.6 ng/ml
< 0.05 ng/ml	0.12 ng/ml
0.05 ng/ml	0.05 ng/ml
0.05 ng/ml	0.12 ng/ml

### 3. Aspectos éticos

No se presentó conflicto de interés. En cuanto a los aspectos éticos, el estudio no afectó la evolución del paciente ya no hubo intervención por parte de los observadores. El estudio se manejó con estricto apego a los códigos de ética de la institución donde se realizó, la ley general de salud de materia de investigación en las instituciones de atención a la salud respecto a la confidencialidad y anonimato de los sujetos participantes y a la declaración de Helsinki.

El propósito principal de la investigación médica fue comprender las causas, evolución y efectos de la enfermedad para así mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos) y de esta manera sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad. Aunque el objetivo principal de esta investigación fue generar nuevos conocimientos, sin tener primicia sobre los derechos y los intereses de los pacientes.

## **4. Referencias**

1. Antonio Madrid, Juan Pablo Restrepo. Cardiopatías congénitas. Revista Gastrohnutp Año 2013 Volumen 15 Número 1 Suplemento 1 (enero-abril): S56-S72.
2. Ministerio de Salud de Santiago de Chile. Guía Clínica de cardiopatías congénitas operables en menores de 15 años. 2010. ISBN: 978-956-8823-59-7. Fecha de Actualización: Diciembre 2010.
3. Konrad Reinhart, Ron Daniels, Elaine. Declaración mundial sobre la sepsis. Barclays Bank, Hampshire, R. UNIDO/ IBAN: GB79 BARC 0043 5742 02 / SWIFTBIC: BARCGB22.
4. Phillip Dellinger; Mitchell Levy; Andrew Rhodes; Djillali Annane; Herwig Gerlach; Steven Opal; Jonathan Sevransky; Charles Sprung; Ivor Douglas; Roman Jaeschke; Tiffany Osborn; Mark Nunnally; Sean Townsend; Konrad Reinhart; Ruth Kleinpell; Derek Angus; Clifford Deutschman; Flavia Machado; Gordon Rubinfeld; Steven Webb; Richard Beale; Jean-Louis Vincent; Rui Moreno. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines. 2013 Society of Critical Care Medicine, European Society of Intensive Care Medicine.
5. Raúl Carrillo-Esper, Jorge Raúl Carrillo-Córdova, Luis Daniel Carrillo-Córdova. Estudio epidemiológico de sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. Volumen 77, No. 4, Julio-Agosto 2009.

6. Mariana De Anda Juárez, Herrera García, Adriana Cárdenas Alsina, Morales Espinosa, Sandra López García, Octavio González-Chon. Procalcitonina en cirugía cardíaca, ¿cuál es su valor actual?. Revista de investigación Médica Sur. Vol. 16, núm. 1, Enero-Marzo 2009.
7. Phillip Dellinger; Mitchell Levy; Dr. Andrew Rhodes; Djillali Annane. Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico. 10.1097/CCM.0b013e31827e83af. Febrero 2013.
8. Lamas Avila Ana. Circulación extracorpórea en la cirugía cardíaca. ED. Ciencias Médicas, 2014; 6.
9. Molina M. Fisiopatología de la circulación extracorpórea. Archivos de Cardiología de México; 74 (2): S505-S508.
10. Arkader R, Troster E., Monteiro A., Procalcitonin and c reactive Protein kinetics in postoperative Pediatric cardiac surgical patients. Journal of Cardiothoracic and vascular anesthesias 2004; 18 (2): 160-165.
11. Elías Domínguez-Comesaña Julio Roberto Ballinas-Miranda. Procalcitonina como marcador de infección. Cir Cir 2014;82:231-239.
12. Hausfater, Juillien, Madonna, Haroche, Bernard, Riou. Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. Crit Care. 2007; 11: R60



13. Aouifi, Piriou, Bastein. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 2000; 29-9: 3171-3177.
14. Hensel, Volk, Dock. Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1998 : 93-104.
15. Raúl Carrillo Esper, Ángel Augusto Pérez Calatayud. Procalcitonina como marcador de procesos infecciosos en cirugía. *Conceptos actuales*. Volumen 35, Núm. 1 Enero-Marzo 2013.
16. Eduardo Zúñiga, René Escobar. Álvaro Arango, Juan Mauricio Pardo, Ángela Fernanda Espinosa, Luz Efigenia Bernal. Serum procalcitonin levels and sepsis during the immediate postoperative period in several types of surgery. *Acta médica colombiana* vol. 34. Enero-marzo 2009.
17. D. Crespo-Marcos, C. Rey-Galán, J. López-Herce-Cid, M. Crespo-Hernández, A. Concha-Torre, D. Pérez-Solís. Kinetics of C-reactive protein and procalcitonin after paediatric cardiac surgery. 38 (2010), pp. 483-493.
18. Raúl Carrillo Esper, Ángel Augusto Pérez Calatayud. Procalcitonina como marcador de procesos infecciosos en cirugía. *Conceptos actuales*. Volumen 35, Núm. 1 Enero-Marzo 2013.
19. Ravi Kumar Venkatachalaiah, Thimmaiah Anil Kumar, Medha Yogesh Rao, and Punith Kempegowda. Significance of serum procalcitonin in sepsis. *Indian J Crit Care Med*. 2011 Jan-Mar; 15(1): 1-5.

20. Mervyn Singer, Clifford Deutschman, Christopher Warren Seymour, Manu Shankar-Hari, Djillali Annane, Michael Bauer, Rinaldo Bellomo, Gordon Bernard, Jean-Daniel Chiche, Craig Coopersmith, Richard Hotchkiss, Mitchell Levy, John Marshall, Greg Martin, Steven Opal, Gordon Rubinfeld, MD, Tom van der Poll, Jean-Louis Vincent, Derek Angus. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
21. González-Vergra AB. Circulación extracorpórea en el paciente neonato con cardiopatía congénita. Revista Mexicana de cardiología. 2004; 12 (2): 69-75
22. Maekawa Y, Abe S, Yoshimura Y, Uchida T, Kim C, Kuroda Y, Mizumoto M, Sadahiro M, Morikane K. Procalcitonin as a marker of the postoperative infection in cardiovascular surgery. 2014 Jul;67(7):519-23; discussion 523-5.
23. María Heredia-Rodríguez, Juan Bustamante-Munguira. Procalcitonina y leucocitos, factores predictivos de infección en pacientes postoperados de cirugía cardíaca. Mayo 2017 (212) 187-194.
24. Shama P. Patel K, Baria K, Lakhia K, Malhotra A, Shah K. Nivel de procalcitonina como predictor de infección postoperatoria en cirugía cardíaca. 2016 Mayo; 24 (4): 344-9.
25. Celebi S., Korner O., Menda F., Balci., et al. procalcitonin kinetic in pediatric patients with systemic inflammatory response after open heart surgery. Intensive Care med 2006;32:881-887. / Séguela p., Joram N.,

romefort b., ET AL. Procalcitonin as a marker of bacterial infection and children undergoing Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Cardiol Young* 2011; 21: 392-399./ Jordan G., Gargallo M., Torne E., et al. Procalcitonin:A useful biomarker to discriminate infection after cardiopulmonary bypass in children. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13(4): 441-445 / Nahum E., Schiller o., Livni G., Procalcitonin level as an aid for the diagnosis of bacterial infection following pediatric cardiac surgery. *Journal of critical care* 2012;27:220 e11-220 e16.

26. Arkarder R., Troster e., Monteiro a., et al, Procalcitonin and c –Reactive Protein Kinetics in postoperative pediatric cardiac surgical patients. *Journal of Cardiothoracic and vascular anesthesia* 2004; 18 (2): 160-165.
27. Michalik DE, Dunca B., Mee r., Worley S., et al. Quantitative analysis of procalcitonin after pediatric cardiothoracic surgery. *Cardiol Young* 2006; 16:48-53.