

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACION PARA OBTENER EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MEDICO ESPECIALISTA
EN CIRUGÍA GENERAL**

Proteína C reactiva elevada como predictor de sepsis en pacientes con quemaduras atendidos en el Hospital Belén de Trujillo

Área de Investigación:

Medicina Humana

Autor:

M.C. RENZO ANDREE VASQUEZ VARILLAS

Asesor:

Caballero Alvarado, José Antonio

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>

TRUJILLO – PERÚ

2022

I. PLAN DE INVESTIGACIÓN:

1. RESUMEN:

La medición de la PCR es barata, fácil y rápidamente disponible, sin embargo, se supone que el nivel elevado de PCR sérica es inespecífico, porque el nivel alto de PCR sérica también se ve afectado por varias afecciones, como traumatismos y cirugía. Los valores altos de PCR se relacionan con la gravedad de la enfermedad y con frecuencia se asocian con la efectividad del tratamiento antibiótico. La PCR circulante se une a la superficie de las células dañadas y de las bacterias para activar el sistema del complemento. La provocación de la liberación de PCR se estimula por la acción de citocinas proinflamatorias, algunas de ellas son la interleucina-6 (IL-6), la IL-1 y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α). Es así que, la síntesis y secreción de PCR por los hepatocitos refleja la producción de estos mediadores¹⁶. La secreción de PCR inicia a partir de 4 a 6 horas luego de ser estimulado por estas procitoquinas, y se multiplica cada 8 horas y llegando a su pico máximo a las 36 a 50 horas. Se llevará a cabo un estudio para verificar el valor de la proteína C reactiva elevada como predictor de sepsis en pacientes con quemaduras atendidos en el Hospital Belén de Trujillo; el estudio se realizará con una muestra de 101 pacientes.

2. Planteamiento del problema:

Según un informe de la Organización Mundial de la Salud en el año 2018, cerca de 11 millones de casos de quemaduras ocurren anualmente en todo el mundo, con lesiones por quemaduras comprometiendo la mortalidad de hasta 180.000 pacientes, en retrospectiva a casi una década atrás, la mortalidad por quemaduras ha disminuido de las 300.000 muertes registradas¹.

Se ha redefinido la sepsis como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por un huésped desregulado en respuesta a la infección; en Norteamérica la incidencia de sepsis en pacientes quemados puede variar entre 3-30% para quemaduras de más del 20% del total área de superficie corporal, aproximadamente el 54 % de las muertes relacionadas con quemaduras en unidades ocurren debido a shock séptico. Un reciente estudio de autopsia mostró que más del 60% de las muertes en pacientes quemados resultaron de complicaciones infecciosas consecuencia directa de una mala evolución de la sepsis².

Las quemaduras son una de las formas de trauma más comunes y devastadoras, en China el 75% de las muertes en pacientes con las quemaduras que exceden el 40% del área de superficie corporal total se asocian con sepsis por herida por quemadura y otras complicaciones infecciosas o lesión por inhalación, a medida que los pacientes quemados pierden la principal barrera contra los ataque infecciosos bacteriano - la piel; esto da como resultado una vulnerabilidad a la infección que puede inducir sepsis³.

En el Servicio de Cirugía General del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo correspondiente a 2019 -2020 se registraron aproximadamente un total de 239 casos de pacientes con diagnóstico de quemaduras de los cuales el 32% presentaron diagnóstico de sepsis por estudios de laboratorio y resultados de hemocultivos.

Problema Científico:

¿Tiene la Proteína C reactiva elevada valor como predictor de sepsis en pacientes con quemaduras atendidos en el Hospital Belén de Trujillo en el periodo 2019 - 2020?

3. Antecedentes del problema:

Meer J, et al (Reino Unido, 2018); estimaron el valor de la PCR en pacientes con quemaduras térmicas respecto a la predicción de sepsis, en un estudio realizado prospectivamente en 60 pacientes humanos ingresados con quemaduras térmicas. Se encontró un valor significativamente mayor de proteína C reactiva en pacientes sépticos. Aumento del nivel de proteína predijo la sepsis con una eficacia del 87 %, mientras que la sensibilidad resultó ser del 93 % y la especificidad fue del 80 %, con un cociente de probabilidades significativo de 56⁴.

John J, et al (Norteamérica, 2017); estimaron el valor predictivo de la proteína C reactiva en pacientes con quemaduras térmicas; la finalidad fue determinar el nivel de PCR que permitió la predicción de sepsis, en un estudio realizado prospectivamente en 60 pacientes en total ; se encontró un valor significativamente mayor de proteína C reactiva en pacientes sépticos; el aumento en el nivel de proteína C reactiva en suero predijo sepsis con una exactitud pronostica del 87%; la proteína reactiva predijo el inicio de la sepsis aproximadamente 2 días antes del inicio clínico ($p < 0.05$)⁵.

Rosanova M, et al (Argentina, 2016); determinar la capacidad predictiva de proteína C reactiva para el diagnóstico de infecciones en 48 pacientes quemados con sospecha clínica de infección, encontrando que la sensibilidad de la PCR fue de 90,6% (IC95% 75,8-96,8)⁶.

Yu Y, et al (China, 2021); se realizó para investigar el papel predictivo de la proporción de proteína C reactiva a albúmina respecto a sepsis y el pronóstico en quemaduras graves, los pacientes con lesiones graves por quemaduras se inscribieron y se dividieron en grupos sépticos y no sépticos. De todos los 196 pacientes inscritos, 83 pacientes desarrollaron sepsis dentro de los 30 días posteriores a la lesión por quemadura, con una incidencia del 42,3%, el índice proteína c reactiva albumina (OR: 2,25, IC 95 %: 1,33-3,56, P = 0,009) fue factor de riesgo independientes de sepsis en pacientes graves⁷.

4. Justificación:

La sepsis es una complicación observada con frecuencia en pacientes con diagnóstico de quemaduras; en la actualidad, se reconoce la utilidad de la proteína C reactiva en este contexto patológico específico; es por ello que deseamos investigar si efectivamente la proteína C es útil como predictor de sepsis en pacientes con quemaduras. En este sentido los beneficiarios indirectos de nuestra investigación serán los pacientes quemados, pues se podrá contar con un elemento que permitirá identificar de manera oportuna una complicación potencialmente mortal como es la sepsis para poder neutralizar esta evolución adversa con el uso de antimicrobianos, mientras que los beneficiarios directos será el personal sanitario pues al disponer de este marcador analítico para el reconocimiento de complicaciones infecciosas se podrá mejorar el pronóstico de supervivencia en estos pacientes.

5. Objetivos

Objetivos generales:

Determinar si la Proteína C reactiva elevada tiene valor como predictor de sepsis en pacientes con quemaduras atendidos en el Hospital Belén de Trujillo.

Objetivos específicos:

Determinar la sensibilidad y especificidad de la Proteína C reactiva elevada como predictor de sepsis en pacientes con quemaduras

Determinar el valor predictivo positivo y negativo de la Proteína C reactiva elevada como predictor de sepsis en pacientes con quemaduras

Determinar el área bajo la curva y el mejor punto de corte de la Proteína C reactiva elevada como predictor de sepsis en pacientes con quemaduras

6. Marco teórico:

La lesión por quemadura se asocia con una alta morbilidad, discapacidad a largo plazo y mortalidad. Este fenómeno se ve en todo el mundo, pero es más pronunciado en los países económicamente en desarrollo. El tratamiento de los pacientes quemados ha evolucionado mucho en la actualidad, pero la infección sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes quemados⁸.

La invasión de la herida por quemadura por patógenos microbianos conduce a infecciones de heridas por quemadura, el riesgo de contraer una infección potencialmente mortal es alto en pacientes quemados debido a la naturaleza de la lesión, estado inmunocomprometido, estancia hospitalaria prolongada y múltiples intervenciones⁹.

Los pacientes quemados suelen tener una estancia prolongada en la unidad de quemados, el perfil microbiológico de los organismos que invaden las heridas cambia con el tiempo; una herida por quemadura típicamente tiene grandes cantidades de exudado fluido rico en proteínas, que forma un medio saludable para el crecimiento bacteriano¹⁰. Las nuevas admisiones por

quemadura por lo general muestran el predominio de organismos grampositivos en sus heridas. Los gramnegativos se vuelven más frecuentes a medida que aumenta la duración del tratamiento; estos organismos son potencialmente más invasivos. La flora gramnegativa endógena del intestino del paciente puede colonizar las heridas a los pocos días de la quemadura. La flora grampositiva, son los habitantes naturales de la piel¹¹.

La infección en el paciente quemado no es sólo una de las principales causas de mortalidad, también puede prolongar la estancia hospitalaria y retrasar procedimientos de cobertura cutánea como los injertos de piel, por lo tanto, se considera prudente determinar el perfil antimicrobiano cambiante de los pacientes quemados y su patrón de sensibilidad a lo largo del tiempo¹².

El cultivo de sangre es el estándar de oro para identificar la sepsis, pero toma de 48 a 72 h y no puede diagnosticar rápidamente la sepsis. “El uso de altas dosis de antibióticos en etapa temprana también resulta en una muy baja tasa de detección de hemocultivos positivos, lo que retrasará el diagnóstico”¹³.

Se supone que varios biomarcadores de sepsis que se originan de la respuesta del huésped a los estímulos inflamatorios podrían diagnosticar la sepsis lo antes posible para que el tratamiento de la sepsis pueda iniciarse temprano. Los estudios anteriores indicaron que la procalcitonina (PCT) y la proteína C reactiva (PCR) son biomarcadores y juegan un papel importante en la aparición de sepsis en pacientes quemados¹⁴.

La medición de la PCR es barata, fácil y rápidamente disponible, sin embargo, se supone que el nivel elevado de PCR sérica es inespecífico, porque el nivel alto de PCR sérica también se ve afectado por varias afecciones, como traumatismos y cirugía. “Los niveles altos de PCR están relacionados con la gravedad de la enfermedad y a menudo se asocian con la efectividad de la terapia antibiótica. La PCR circulante se une a la superficie de las células dañadas y de las bacterias para activar el sistema del complemento”¹⁵.

La inducción de la liberación de PCR está mediada por la estimulación de citocinas proinflamatorias, y suele reflejar la producción de citoquinas proinflamatorias¹⁶. “La secreción de PCR comienza de 4 a 6 horas después del estímulo inflamatorio, se duplica cada 8 horas y alcanzó su punto máximo a las 36 a 50 horas. La PCR tiene una vida media corta de 19 horas, por lo que tan pronto como se detiene el estímulo, desciende rápidamente. Si la causa principal de la elevación persiste, la PCR puede permanecer elevada durante largos períodos”¹⁷.

7. Hipótesis

Hipótesis nula (Ho):

La Proteína C reactiva elevada no tiene valor como predictor de sepsis en pacientes con quemaduras

Hipótesis alterna (Ha):

La Proteína C reactiva elevada tiene valor como predictor de sepsis en pacientes con quemaduras

8. Material y Metodología

a. Diseño del Estudio:

Estudio analítico, observacional, transversal de pruebas diagnósticas.

Diseño específico:

		SEPSIS	
		SI	NO
PCR	ELEVADA	A	B
	NORMAL	C	D

Sensibilidad $A/(A+C)$

Especificidad $D/(B+D)$

Valor predictivo positivo $A/(A+B)$

Valor predictivo negativo $D/(C+D)$

- EL VALOR PREDICTIVO POSITIVO O PROBABILIDAD POSTEST POSITIVA DE UNA PRUEBA:

$$VPP = \frac{Pv(Enf)x(S)}{Pv(Enf)x(S) + Pv(Enf)x(1 - E)}$$

Donde: Pv (Enf.) es la prevalencia de la enfermedad.

S: sensibilidad de la prueba

E: especificidad de la prueba.

- EL VALOR PREDICTIVO NEGATIVO O PROBABILIDAD POSTEST NEGATIVA DE UNA PRUEBA.

$$VPN = \frac{[1 - Pv(Enf)]x(E)}{[1 - Pv(Enf)]x(E) + (1 - S)xPv(Enf)}$$

Donde: Pv (Enf.) es la prevalencia de la enfermedad.

S: sensibilidad de la prueba

E: especificidad de la prueba.

b. Población, Muestra y Muestreo

Población Universo:

Pacientes quemados atendidos en el Servicio de Cirugía General del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2019 -2020.

Poblaciones de Estudio:

Pacientes quemados atendidos en el Servicio de Cirugía Plástica del Hospital Belén de Trujillo 2019 -2020

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 15 años.
- Pacientes de ambos sexos.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con quemaduras de primer grado
- Pacientes con desnutrición
- Pacientes con fibrosis quística

MUESTRA:

Unidad de Análisis

Cada paciente quemado atendido en el Servicio de Cirugía Plástica del Hospital Belén de Trujillo 2019 -2020

Unidad de Muestreo

Cada historia clínica de cada paciente quemado atendido en el Servicio de Cirugía Plástica del Hospital Belén de Trujillo 2019 -2020

Tamaño muestral:

Formula¹⁸:

$$n_0 = \frac{Z^2 \alpha pe qe}{E^2}$$

Donde:

Z α : 1.96

pe: Sensibilidad de PCR en la predicción de sepsis según referencias bibliográficas: (93%)⁴

qe= 1-pe

peqe: Variabilidad estimada.

E: 0.05 (5%).

OBTENEMOS:

$$n_0 = \frac{(1.96)^2 (pe) (qe)}{(0.05)^2}$$

n = 101 pacientes

c. Definición operacional de variables:

Sepsis: Corresponde a la evidencia clínica y analítica de infección en un paciente quemado, se tomará en cuenta el resultado del hemocultivo positivo con más de 105 unidades formadoras de colonias⁴.

Proteína c reactiva elevada: Corresponde a valores de proteína c reactiva por encima de 10 UI/dl considerando el valor registrado durante el ingreso al paciente por emergencias⁷.

Operacionalización de variables:

VARIABLE	DIMENSIÓN	DEF. OPERACIONAL	TIPO	ESCALA	INDICADOR	CRITERIO
DEPENDIENTE Sepsis	Clínica		Cualitativa	Nominal	Cultivo + >10 ⁵ unid.	Si - No
INDEPENDIENTE PCR elevada	Analítica	Valor de proteína c reactiva mayor a 10	Cualitativa	Nominal	Proteína c reactiva > 10 UI/dl	Si - No

d. Procedimientos y Técnicas:

Luego de la aprobación del proyecto, se solicitará a la Dirección del Hospital autorización para la realización de la investigación; luego se solicitará a la Oficina de Estadística del Hospital el acceso a las Historias Clínicas luego se procederá a:

1. Seleccionar a los pacientes según la presencia o ausencia de sepsis el cual se documentará por medio del perfil clínico y analítico correspondiente, así como el resultado del cultivo.
2. Recoger los datos pertinentes correspondientes a los factores predictores de interés (Ver Anexo 3).
3. Continuar con el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar el tamaño muestral.

e. Plan de análisis de datos

Los datos se analizarán en el programa SPSS V..26

Estadística Descriptiva:

Los resultados serán presentados en cuadros de entrada simple y doble.

Estadística analítica:

Se aplicará el test de chi cuadrado considerando significancia si el p es menor al 5% ($p < 0.05$), se realizará el cálculo del área bajo la curva de la proteína C, así como su mejor punto de corte

Estadígrafo de estudio:

Se determinarán los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y reactiva respecto a la aparición de sepsis en pacientes quemados. Se obtendrá los valores predictivos positivo y negativo con ajuste Bayesiano.

f. Aspectos éticos:

Se tomará en cuenta la declaración de Helsinki II¹⁹ y la ley general de salud²⁰

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

N°	Actividades	Personas responsables	Tiempo												
			JUL 2019 - JUN 2020												
			1s	2s	3s	4s	5s	6s	7s	8s	9s	10s	11s	12s	
1	Planificación	INVESTIGADOR	X												
2	Presentación	INVESTIGADOR		X											
3	Recolección	INVESTIGADOR -			X	X	X	X	X	X	X	X			
4	Procesamiento	INVESTIGADORES											X		
5	Elaboración	INVESTIGADOR													X

10. PRESUPUESTO:

Naturaleza del Gasto	Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio Total
Bienes				Nuevos Soles
1.4.4.002	Papel Bond A4	01 millar	0.01	100.00
1.4.4.002	Lapiceros	5	2.00	10.00
Servicios				
1.5.6.030	INTERNET	100	2.00	200.00
1.5.3.003	Movilidad	200	1.00	200.00
			TOTAL	510.00

11. BIBLIOGRAFIA

- 1.-Zhang P. The pathogenesis and diagnosis of sepsis post burn injury. *Burns & Trauma* 2021; 9: 047.
- 2.-Li W, Wang M, Zhu B, Zhu Y, Xi X. Prediction of median survival time in sepsis patients by the SOFA score combined with different predictors. *Burns Trauma* 2020;8: tkz006.
- 3.-Cheng Y. Trends in microbial profile of burn patients following an event of dust explosion at a tertiary medical center. *BMC Infectious Diseases* 2020; 20:193.
- 4.-Meer J. C-reactive protein: an early predictor of sepsis in patients with thermal burns. *Int Surg J.* 2018;4(2):628-632.
- 5.-John J. C-reactive protein: an early predictor of sepsis in patients with thermal burns. *International Surgery Journal* 2017; 4(2): 628-632.
- 6.-Rosanova M. Evaluación del valor de la proteína C reactiva y de la procalcitonina en la predicción de infección y mortalidad en los niños quemados / Assessment of C-reactive protein and procalcitonin levels to predict infection and mortality in burn children *Arch. argent. pediatr* 2016; 113(1): 36-41.
- 7.-Yu Y, Wu W, Dong Y, Li J. C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio Predicts Sepsis and Prognosis in Patients with Severe Burn Injury. *Mediators Inflamm.* 2021:6621101.
- 8.-Devrim I, Kara A, Duzgol M, Karkiner A, Bayram N, Temir G, et al. Burn-associated bloodstream infections in pediatric burn patients: time distribution of etiologic agents. *Burns.* 2017; 43:144–8.

9.-Ramirez C. Infection in burn patients in a referral center in Colombia. *Burns*. 2017;43: 642–53.

10.-Smolle C, Cambiaso J, Forbes AA, Wurzer P, Hundeshagen G, Branski LK, et al. Recent trends in burn epidemiology worldwide: a systematic review. *Burns*. 2017; 43:249–57.

11.-Shoja S, Moosavian M, Rostami S, Farahani A, Peymani A, Ahmadi K, et al. Dissemination of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in patients with burn injuries. *J Chin Med Assoc*. 2017; 80:245 –52.

12.-Lin TC, Wu RX, Chiu CC, Yang YS, Lee Y, Lin JC, et al. The clinical and microbiological characteristics of infections in burn patients from the Formosa fun coast dust explosion. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018; 51:267 – 77.

13.-Yan JY, Hill WH, Rehou S, Pinto R, Shahrokhi S, Jeschke MG. Sepsis criteria versus clinical diagnosis of sepsis in burn patients: A validation of current sepsis scores. *Sugerí*. 2018;164(6):1241-5.

14.-Yichao X, Jin X, Shao X, Zheng F, Zhou H. Valuable prognostic indicators for severe burn sepsis with inhalation lesion: Age, platelet count, and procalcitonin. *Burns and Trauma*. 2018; 6:29.

15.-Hamsa BT, Srinivasa SV, Raveesha A. C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of 28 day mortality in patients with sepsis. *Int J Res Med Sci* 2020; 8:503-7.

16.-Song D. C-reactive protein elevation is associated with increased morbidity and mortality in elderly burned patients, *Burns* 2018; 5(2):1-7

17.-Putra ON, Saputro ID, Nurrahman ND, Herawati ED, Dewi LK. Effects of empirical antibiotic administration on the level of C-Reactive protein and

inflammatory markers in severe burn patients. *Ann Burns Fire Disasters*. 2020;33(1):20-26.

18.- Garcia J. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Inv Ed Med* 2013;2(8):217-224.

19.-Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2011.

20.-Ley general de salud. N.º 26842. Concordancias: D.S. N.º 007-98-SA. Perú :20 de julio de 2011.

12. ANEXOS

ANEXO N° 1

Proteína C reactiva elevada como predictor de sepsis en pacientes con quemaduras atendidos en el Hospital Belén de Trujillo

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Numero de ficha:

Fecha:

N° de H.C.:

I. Datos generales del paciente:

Edad:.....años

Lugar de nacimiento Procedencia:

Sexo: masculino () femenino ()

II. Datos relacionados con variable independiente:

PCR elevada: Si () No ()

III. Datos relacionados con la variable dependiente:

Sepsis: Si () No ()