

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA.

**CUANTIFICACIÓN DE FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA COMO PREDICTOR DE
MORTALIDAD EN PACIENTES CON TRAUMA CRANEOENCEFÁLICO SEVERO**

ROBERTO CARLOS AUGUSTO CONTRERAS SANDOVAL

Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en
Pediatría
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en
Pediatría
Enero de 2017



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.037.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Roberto Carlos Augusto Contreras Sandoval

Carné Universitario No.: 201390051

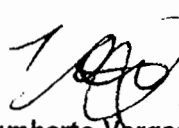
Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Pediatría**, el trabajo de tesis **CUANTIFICACIÓN DE FACTORES DE NECROSIS TUMORAL ALFA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON TRAUMA CRANEOENCEFÁLICO SEVERO**

Que fue asesorado: Dr. Eyfi Diagoberto Roca Girón

Y revisado por: Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **enero 2017**.

Guatemala, 12 de septiembre de 2016


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Guatemala, 01 de Junio de 2016

Doctor
Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc
DOCENTE RESPONSABLE
**Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad
en Pediatría**
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Berganza:

Por este medio informo a usted, **ASESOR**, a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor **Roberto Carlos Augusto Contreras Sandoval** **Carne 201390051**, de la carrera **Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría**, el cual se titula: **"CUANTIFICACIÓN DE FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON TRAUMA CRANEOENCEFÁLICO SEVERO"**.

Luego de la asesoría, hago constar que el Dr. **Roberto Carlos Augusto Contreras Sandoval**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dr. Eyn Dagoberto Roca Girón
Asesor de Tesis



Guatemala, 01 de Junio de 2016

Doctor
Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc
DOCENTE RESPONSABLE
**Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad
en Pediatría**
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Berganza:

Por este medio informo que he REVISADO a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor **Roberto Carlos Augusto Contreras Sandoval Carne 201390051**, de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **"CUANTIFICACIÓN DE FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON TRAUMA CRANEOENCEFÁLICO SEVERO"**.

Luego de la revisión, hago constar que el Dr. **Roberto Carlos Augusto Contreras Sandoval**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente



Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc
Revisor de Tesis

ÍNDICE

RESUMEN	i
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	4
III. OBJETIVOS	14
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	15
V. RESULTADOS	26
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	32
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
VIII. ANEXOS	40

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1	10
Tabla 2	17
Tabla 3	22
Tabla 4	26
Tabla 5	29
Tabla 6	29
Tabla 7	30
Tabla 8	31
Tabla 9	31

ÍNDICE DE GRÁFICAS

	Página
Grafica 1	28
Gráfica 2	28
Gráfica 3	29
Gráfica 4	30

Resumen

Cuantificación de factor de necrosis tumoral alfa como predictor de mortalidad en pacientes con trauma craneoencefálico severo.

Estudio clínico observacional para determinar sensibilidad y valor predictivo del factor de necrosis tumoral alfa en la mortalidad de pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Roosevelt, Guatemala en el año 2014.

Roberto Carlos A. Contreras Sandoval, Médico y cirujano, Maestría en Pediatría, Universidad de San Carlos de Guatemala. Hospital Roosevelt. Guatemala, Guatemala

El Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT- α) es una citoquina pro-inflamatoria cuya producción exagerada lleva a enfermedades inflamatorias, es producido principalmente por macrófagos en respuesta a daño tisular y pertenece a una familia de ligandos que activan a una familia correspondiente de receptores que inician señales para la proliferación celular y apoptosis.

Recientemente se han encontrado niveles elevados de citoquinas inflamatorias como la interleuquina seis (IL 6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) en la circulación. Estos factores pueden aumentar más sus concentraciones después del trauma cráneo encefálico, por lo tanto es importante conocer si presentar una cuantificación elevada de TNF α en pacientes pediátricos con trauma craneoencefálico severo constituye un factor de riesgo de muerte en la Unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) del Hospital Roosevelt en Ciudad de Guatemala.

Objetivos: Establecer el comportamiento de la concentración de factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con trauma craneoencefálico severo y determinar el valor predictivo que tiene el factor de necrosis tumoral sobre la mortalidad.

Métodos y procedimientos: Se realizó un estudio por observación en todos los pacientes atendidos por un año con diagnóstico de TCE severo. Obtuvo la cuantificación mediante ELISA de TNF α y a partir de dicha cuantificación se estableció un valor que combina sensibilidad tanto como especificidad a partir de una curva ROC.

Análisis de resultados: En el estudio participaron 35 pacientes durante el año 2014, de estos pacientes la edad más frecuente fue 2 años y el 50% de los pacientes tenía 4 años o menos. No se observó diferencia en la distribución del sexo de los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. La mediana de la cunatificación de TNF α fu unidades y sus valores más frecuentes estaban comprendidos entre 76 y 124 unidades, y la velocidad de sedimentación cuya mediana fue de 4 con valores más frecuentes comprendidos entre 2 y 10. El puntaje de Glasgow al ingreso fue en promedio 10 con una desciaciónestandar de 2 y la PCR 2.9 con desviación estandar 3.1. En total fallecieron 4 pacientes que constituyen el 11% del total de pacientes.

El area bajo la curva ROC es bastante cercano a 1, se induce que el factor de necrosis tumoral alfa es un muy buen predictor de mortalida. El punto de corte del factor de necrosis tumoral fue 181.5 unidades, que corresponde al valor donde se encuentra la mejor combinación de sensibilidad y especificidad.

El 67% de los pacientes que tenían valores de factor de necrosis tumoral alfa por arriba de 181.5 unidades fallecieron mientras que ninguno de los pacientes con valores iguales o más bajos falleció. El valor p de una prueba exacta de Fisher fue 2.86×10^{-4} ($p < 0.001$), lo cual indica que la asociación entre ambas variables fue estadísticamente significativa y la sensibilidad del factor de necrosis tumoral alfa como predictor de mortalidad fue del 100% con valores que en la población podrían estar comprendidos entre 87.5 y 100, la especificidad fue de 93.5 %.

Palabras clave: trauma craneo encefálico, facto de necrosis tumoral alfa, TNF α , intensivo, pediatria, trauma de craneo,TCE.

I. INTRODUCCIÓN

El Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT- α) es una citoquina pro-inflamatoria y de defensa del huésped, cuya producción exagerada lleva a enfermedades inflamatorias crónicas.

El FNT- α fue nombrado así por su habilidad para destruir células tumorales y causar necrosis hemorrágica en tumores en ratones.

Es producido principalmente por macrófagos en respuesta a daño tisular. Pertenece a una familia de ligandos que activan a una familia correspondiente de receptores que inician señales para la proliferación celular y apoptosis, y que están en casi todas las células.

El TNF α es una glicoproteína derivada de la activación de monocitos, linfocitos, astrocitos, y células de la microglia. Se ha detectado en el líquido cefalorraquídeo de individuos con meningitis

Recientemente se han encontrado niveles elevados de citoquinas inflamatorias como la interleuquina seis (IL 6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) en la circulación. Estos factores pueden aumentar más sus concentraciones después del TCE.

El factor de necrosis tumoral alfa, se caracteriza por aumentar la respuesta neuroinflamatoria. Esto afecta la plasticidad neuronal y se establece un ambiente dentro del sistema nervioso central que predispone al desarrollo de complicaciones y disminuye la capacidad de recuperación después del trauma.

Se ha documentado recientemente que en los pacientes con daño cerebral agudo la respuesta inflamatoria se desencadena rápidamente sin embargo existen estudios que indican que los pacientes con trauma severo de cráneo se desarrollara una respuesta antiinflamatoria precoz con aumento significativo de los niveles plasmáticos de la citoquinas pro inflamatoria como TNF- α . Por lo tanto se desea cuantificar los niveles séricos de TNF- α y relacionarlos con la mortalidad de los pacientes con trauma severo de cráneo en la Unidad de Cuidados intensivos Pediátricos del Hospital Roosevelt.

La función principal del factor de necrosis tumoral es la regulación de las células inmunitarias. El factor de necrosis tumoral, siendo un pirógeno endógeno, es capaz de

inducir fiebre, apoptosis, sépsis (mediante la producción de IL1 y IL6), inflamación y también es capaz de inhibir la replicación viral.

El trauma cráneo encefálico (TCE) puede definirse como la lesión directa de las estructuras craneales, encefálicas o meníngeas que se presentan como consecuencia de un agente mecánico externo y puede originar un deterioro funcional del contenido craneal.

El manejo médico actual de un TCE se enfoca en minimizar el daño secundario optimizando la perfusión y oxigenación cerebral y prevenir o tratar morbilidad no neurológica.

El TCE se clasifica en leve, moderado o severo dependiendo del nivel de conciencia objetivado a través de la escala de coma de Glasgow valorada durante la evaluación inicial de la víctima.

En el TCE grave o severo el paciente tiene un estado comatoso, no puede abrir sus ojos, seguir órdenes y sufre de lesiones neurológicas significativas. Estos pacientes requieren ingreso a la unidad de cuidados intensivos y la toma de medidas urgentes para el control de la vía aérea, ventilación mecánica, evaluación o intervención neuroquirúrgica y monitorización de la presión intracraneal (PIC). La recuperación es prolongada y generalmente incompleta. Un porcentaje significativo de pacientes con TCE grave no sobrevive más de un año.

El TCE es causado por fuerzas externas a la cabeza que pueden clasificarse como fuerzas de contacto y de inercia. Cuando la inercia actúa sobre la cabeza causa aceleración por traslación o rotación con o sin una fuerza de contacto.

Para el año 2013, de forma mensual en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) del Hospital Roosevelt en Ciudad de Guatemala, se atendieron un promedio de 5 pacientes con diagnóstico de trauma craneoencefálico (TCE) severo. Por ser dicho hospital un centro de referencia para pacientes críticamente enfermos se reciben pacientes de diversas regiones geográficas del país, siendo en su mayoría originarios de la ciudad capital y área metropolitana como del norte del país.

Cuando ocurre un trauma severo a nivel cráneo encefálico una serie de reacciones inflamatorias se lleva a cabo y por consiguiente se libera una serie de sustancias proinflamatorias que favorecen la migración celular y la apoptosis, entre estas destaca el factor de necrosis tumoral alfa.

Recientemente se ha observado en una elevación en los niveles de dicha citoquina pro inflamatoria en pacientes adultos que presentan patologías como infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardiaca o evento cerebro vascular. Sin embargo, no se ha documentado completamente la relación entre el TNF alfa y el trauma craneoencefálico severo en adultos ni en niños y en esto radica la importancia del estudio del comportamiento del TNF alfa en pacientes con TCE severo con el objeto de relacionar su cuantificación y la mortalidad de los pacientes pediátricos críticamente enfermos en el Hospital Roosevelt.

Se realizó la cuantificación de dicha citoquina en 35 pacientes a lo largo del año 2014 junto con la caracterización demográfica y clínica de estos pacientes. La edad más frecuente fue 2 años y no se observó diferencia en la distribución del sexo de los pacientes.

En base a las mediciones realizadas se logró determinar que el factor de necrosis tumoral alfa es un muy buen predictor de mortalidad y el 67% de los pacientes que tenían valores de factor de necrosis tumoral alfa por arriba de 181.5 unidades fallecieron, mientras que ninguno de los pacientes con valores iguales o más bajos falleció.

La cuantificación de este factor, como predictor, es de suma importancia ya que permite en un país donde los recursos son limitados manejar de forma eficaz los servicios que un hospital de tercer nivel tiene para ofrecer a los pacientes afectados con esta patología. Además establece un precedente para la investigación posterior de la cascada inflamatoria y su relación con TCE severo en pediatría.

II. ANTECEDENTES

Factor de necrosis tumoral

Factor de necrosis tumoral es una citoquina implicada en la inflamación sistémica y pertenece a un grupo de citoquinas que estimulan la reacción de fase aguda. El factor de necrosis tumoral es producido principalmente por los macrófagos activados, aunque puede ser producido por muchos otros tipos de células como neuronas células NK, linfocitos CD4+.¹

La función principal del factor de necrosis tumoral es la regulación de las células inmunitarias. El factor de necrosis tumoral, siendo un pirógeno endógeno, es capaz de inducir fiebre, apoptosis, sepsis (mediante la producción de IL1 y IL6), inflamación y también es capaz de inhibir la replicación viral.

El TNF es producido principalmente como una proteína ácida larga transmembrana de tipo II con 212 aminoácidos dispuestos en homotrímeros estables. A partir de esta membrana de forma integrada la citoquina homotrimérica soluble (sTNF) se libera a través de la escisión proteolítica por la metaloproteasa TNF alfa enzima convertidora (TACE, también llamado ADAM17). Los solubles 51 kDa trimérica sTNF tiende a disociarse en concentraciones por debajo del intervalo nanomolar, perdiendo así su bioactividad. La forma secretada de TNF adquiere una forma de pirámide triangular, y pesa alrededor de 17-kD. Tanto el secretado y las formas unida a la membrana son biológicamente activos, aunque las funciones específicas de cada uno es controvertido. Sin embargo, ambas formas tienen actividades distintas superposiciones y biología.²

La evidencia clínica y experimental que demuestra los efectos del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en pacientes con insuficiencia cardíaca continúa acumulándose. Está bien establecido que las concentraciones elevadas de TNF- α aparecen en la circulación de pacientes con insuficiencia cardíaca y que dichas concentraciones tienen una correlación directamente proporcional con la clase funcional en la que éstos se encuentran; asimismo existe una relación lineal como factor pronóstico. Dichas concentraciones circulantes son las responsables de la disminución en la expresión de receptores miocárdicos de TNF- α observada en la insuficiencia cardíaca. Por lo demostrado en animales de experimentación, suponemos que el TNF- α es deletéreo para la función miocárdica en seres humanos, al inducir un estado inotrópico negativo en pacientes no trasplantados de corazón. Para sustentar esta suposición está el hecho de que sabemos que la resolución o mejoría de estados de sobrecarga de presión (cardiomiopatía hipertrófica obstructiva, con ablación con

etanol) y de volumen (cardiomiopatía dilatada terminal, con asistencia ventricular) va acompañada de disminución de la expresión miocárdica de TNF- α . El uso de antagonistas específicos del TNF- α circulante en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática ha demostrado ser segura, en primer lugar, y posiblemente eficaz en segundo. En el momento actual se están llevando a cabo estudios multicéntricos que valoran la eficacia de este antagonismo en un número mayor de pacientes. De ser positivos dichos estudios, dispondremos de nuevos elementos terapéuticos para manejar a pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. El corazón trasplantado presenta un comportamiento diferente que el corazón nativo. Desde etapas tempranas del trasplante cardíaco se observa una expresión aumentada (muy superior a los valores encontrados en pacientes con insuficiencia cardíaca) de TNF- α miocárdico, y dicha expresión, a diferencia de los corazones nativos, no se asocia a disfunción contráctil. Sin embargo, sabemos que un corazón trasplantado desarrolla hipertrofia ventricular temprana, fibrosis, disfunción diastólica y fallo tardío del injerto aun en presencia de arterias coronarias epicárdicas normales, pudiendo implicarse en estos procesos el TNF- α , de acuerdo con la evidencia clínica comunicada.

TNF puede unirse a dos receptores TNF-R1 (TNF receptor de tipo 1) y TNF-R2 (TNF receptor de tipo 2). TNF-R1 se expresa en la mayoría de los tejidos, y puede ser completamente activado por tanto las formas triméricas unidas a membrana y soluble de TNF, mientras que el TNF-R2 se encuentra sólo en las células del sistema inmune, y responder a la forma unida a la membrana de el TNF homotrímero. Como más información con respecto a la señalización de TNF se deriva de TNF-R1, el papel del TNF-R2 está subestimado³.

Al entrar en contacto con su ligando, los receptores de TNF también forman trímeros y sus puntas encajan en las ranuras formadas entre los monómeros del TNF. Esta unión provoca un cambio conformacional que se produce en el receptor, lo que lleva a la disociación de la proteína inhibidora Sodd desde el dominio de muerte intracelular. Esta disociación permite que la proteína adaptadora TRADD se enlace con el dominio de muerte, que sirve como plataforma para la posterior unión a proteínas. Después de la unión de TRADD, tres vías pueden ser iniciadas².

Se pensó que el TNF era producido principalmente por los macrófagos, pero se produce también por una amplia variedad de tipos de células incluyendo las células linfoides, mastocitos, células endoteliales, miocitos cardíacos, tejido adiposo, fibroblastos, y las

neuronas. Grandes cantidades de TNF se liberan en respuesta al lipopolisacárido, otros productos bacterianos, y la interleucina-1 (IL-1)².

Tiene un número de acciones en diversos sistemas de órganos, por lo general junto con la IL-1 y la interleucina-6 (IL-6):

En el hipotálamo, la estimulación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, estimulando la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH)³.

En el hígado, la estimulación de la respuesta de fase aguda, que conduce a un aumento de la proteína C reactiva y un número de otros mediadores. También induce resistencia a la insulina mediante la promoción de la fosforilación de la serina-sustrato receptor de insulina-1 (IRS-1), lo que perjudica la señalización de insulina

Es un potente quimioatrayente para los neutrófilos, y promueve la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, para ayudar a los neutrófilos a que migren.

En los macrófagos: estimula la fagocitosis, y la producción de IL-1 oxidantes y la prostaglandina E2 (PGE2)⁵.

En otros tejidos, aumenta de resistencia a la insulina. Un aumento local de la concentración de TNF hará que los signos cardinales de la inflamación se produzcan.

Considerando que las altas concentraciones de TNF inducen síntomas de choque-como, la exposición prolongada a bajas concentraciones de TNF puede dar lugar a la caquexia³.

El TNF-alfa provoca una inhibición de IL-10 que dependen de la expansión de las células T CD4 y la función de regulación hasta que PD-1 en los niveles de monocitos que conduce a la producción de IL-10 por los monocitos después de la unión de PD-1 de PD-L⁴.

Trauma cráneo encefálico

El trauma cráneo encefálico (TCE) puede definirse como la lesión directa de las estructuras craneales, encefálicas o meníngeas que se presentan como consecuencia de un agente mecánico externo y puede originar un deterioro funcional del contenido craneal.⁶

El manejo médico actual de un TCE se enfoca en minimizar el daño secundario optimizando la perfusión y oxigenación cerebral y prevenir o tratar morbilidad no neurológica. Tiene un buen pronóstico si se usan medidas terapéuticas basadas en evidencias científicas.^{7 8}

Clasificación:

El traumatismo cráneoencefálico se clasifica en leve, moderado o severo dependiendo del nivel de conciencia objetivado a través de la escala de coma de Glasgow valorada durante la evaluación inicial de la víctima.^{2 5 7 9 11 12 13 14}

Leve

En el TCE leve los pacientes han experimentado una pérdida de la conciencia menor a treinta minutos y las quejas que se presentan incluyen dolor de cabeza, confusión y amnesia. Existe una recuperación neurológica completa a pesar de que algunos de estos pacientes tienen dificultades de concentración o memoria pasajeras.¹⁵

Moderado

En el TCE moderado el paciente se encuentra letárgico o estuporoso. Clínicamente, los pacientes con TCE moderado requieren hospitalización y pueden necesitar una intervención neuroquirúrgica además están asociados con una mayor probabilidad de hallazgos anormales en las técnicas de neuroimagen. Estos pacientes también pueden desarrollar un síndrome post conmoción. El síndrome post conmoción se refiere a un estado de inestabilidad nerviosa después de un TCE leve o moderado. Las características principales son fatiga, mareo, cefalea y dificultad para la concentración.⁷

Grave

En el TCE grave o severo el paciente tiene un estado comatoso, no puede abrir sus ojos, seguir órdenes y sufre de lesiones neurológicas significativas. Estos pacientes requieren ingreso a la unidad de cuidados intensivos y la toma de medidas urgentes para el control de la vía aérea, ventilación mecánica, evaluación o intervención neuroquirúrgica y monitorización de la presión intracraneal (PIC). La recuperación es prolongada y generalmente incompleta. Un porcentaje significativo de pacientes con TCE grave no sobrevive más de un año.^{7 5}

Patogenia

El TCE es causado por fuerzas externas a la cabeza que pueden clasificarse como fuerzas de contacto y de inercia. Cuando la inercia actúa sobre la cabeza causa aceleración por traslación o rotación con o sin una fuerza de contacto.

La fisiopatología del TCE se divide en dos fases. En la primera fase, el daño inicial ocurre como resultado directo del evento traumático. La segunda fase se da por múltiples procesos neuropatológicos que pueden seguir de días a semanas después del traumatismo inicial. Uno de los objetivos del tratamiento es intervenir de manera oportuna para evitar el daño secundario.^{8 14}

Daño primario

El daño primario es inmediato y no puede prevenirse o tratarse ya que se ha completado el daño antes de recibir atención médica. Si es grave, el paciente puede fallecer de manera simultánea. La mejor manera de mitigar el daño primario es la prevención con medidas como el uso del casco en motociclistas.⁸

Existen dos tipos de daño primario: el traumatismo craneal cerrado (TCC) y el traumatismo craneal penetrante (TCP). En el TCC el impacto directo del cerebro contra el cráneo y el corte de las estructuras neurovasculares por las fuerzas de rotación o de rebote dan como resultado el daño en el cuerpo celular y los axones.⁶

En el traumatismo craneoencefálico penetrante, la bóveda del cráneo es violada por un cuerpo extraño. El cuerpo invasor puede ser grande y moverse lentamente, como un cuchillo, o puede ser pequeño y en movimiento rápido, como una bala. En ambos casos el cuerpo intruso lesiona las estructuras neuronales, vasculares y estromales a medida que atraviesa el cerebro. Si el objeto se mueve a una velocidad muy alta, el vacío creado por la estela del proyectil da lugar a la cavitación del tejido.⁸

Clasificación del daño primario

Las lesiones causadas por un TCE pueden ser clasificadas como focales o difusas. Las lesiones focales se producen en el lugar del impacto y los déficits neurológicos son atribuibles a estas áreas. Las áreas más propensas a recibir lesiones de este tipo son las lesiones orbitofrontales y en la región anterior del lóbulo temporal ya que se encuentran sobre la superficie rugosa en la base del cráneo. Debido a la tendencia de que un trauma en la cabeza se produzca en una dirección antero-posterior, el cerebro se mueve de manera similar y se lesiona a medida que se desliza sobre la base del cráneo.^{8 5}

La lesión difusa se circunscribe básicamente a la lesión axonal difusa (LAD) y a algunos casos de tumefacción cerebral difusa. Una LAD es el corte de los axones en la sustancia

blanca cerebral lo que causa la aparición de déficits neurológicos no lateralizados como la encefalopatía. Las consecuencias de este tipo de lesión pueden tener un retraso de aparición de hasta 12 horas después del trauma.⁷

Daño secundario

Esta fase de la lesión comienza rápidamente después de la fase primaria y puede continuar durante un período prolongado. La lesión cerebral secundaria es la principal causa de muerte hospitalaria tras un TCE; la mayoría son causadas por la inflamación del cerebro, con un aumento de la presión intracraneal (PIC) y la consiguiente disminución de la perfusión cerebral que conduce a isquemia. Involucra disfunción y muerte de las neuronas y la glía y de estructuras de soporte. Se cree que la carga más importante de la lesión neurológica después de un TCE tiene que ver con esta lesión secundaria. Una amplia gama de mecanismos están implicados en la lesión secundaria e incluyen hipoxia, isquemia, radicales libres, los aminoácidos excitatorios, desequilibrio de iones (como el calcio), la desregulación de temperatura y la inflamación. Esta respuesta cerebral también puede determinar cambios patológicos sistémicos como distrés respiratorio, diabetes insípida, síndrome de pérdida cerebral de sal o pirexia central. Horas después del TCE, el líquido que se acumula en el cerebro causa edema cerebral, aumenta la PIC y reduce el umbral de la presión arterial sistémica de la isquemia cerebral.⁹

La hipoxia y la hipoperfusión son reconocidas como los principales factores que contribuyen a la lesión cerebral secundaria. El daño cerebral es más susceptible a estados hipóxico-isquémicos, porque los estados de alteración de la autorregulación vascular cerebral. Las áreas más susceptibles son el hipocampo y las regiones distales de la corteza. La fiebre, los estados sépticos y las crisis comiciales aumentan el metabolismo cerebral por lo que los efectos de la isquemia serían, teóricamente, aún más devastadores. Se han asociado resultados desastrosos en pacientes con TCE grave que presentan un episodio de hipotensión (con presión sistólica por debajo de 90 mmHg). El daño microvascular difuso se asocia con pérdida de la autorregulación vascular cerebral y la pérdida de integridad de la barrera hematoencefálica. La laceración de la microvasculatura exacerba esta lesión. El daño microvascular contribuye al edema vasogénico observa después de un TCE. La hiponatremia, a menudo asociada por diferentes mecanismos al TCE, es un factor determinante de mal pronóstico dado que promueve edema intracelular.^{8,5}

Diagnóstico

Existen varios criterios clínicos orientados al diagnóstico de TCE. La concusión o TCE leve se define como la pérdida de la conciencia menor a 30 minutos o amnesia menor a 24 horas, o cualquier periodo de estado mental alterado, ECG=13-15 y neuroimagen normal. Una ECG menor se define como TCE moderado (9-12) o grave (3-8).¹⁶

Tabla 1

Escala de coma de Glasgow

APERTURA OCULAR	Pts.	RESPUESTA VERBAL	Pts.	RESPUESTA MOTORA	Pts.
Espontánea	4	Orientada	5	Obedece órdenes	6
A la orden	3	Lenguaje confuso	4	Retira al dolor	5
Al dolor	2	Palabras inapropiadas	3	Flexiona al dolor	4
No los abre	1	Sonidos incomprensibles	2	Flexion anormal al dolor	3
		Ninguna	1	Extensión al dolor	2
				Ninguna	1

Tomado de manual Harriet Lane (2008).

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)

Esta condición consiste en un estado inflamatorio que afecta a todo el cuerpo, con frecuencia una respuesta del sistema inmunológico a la infección, pero no es necesariamente así. En su

mayoría se relación con sépsis aunque un porcentaje de importancia esta relacionad con causas ni infecciosas¹⁰.

SIRS es una condición grave relacionada con la inflamación sistémica, disfunción e insuficiencia orgánica. Se manifiesta por una liberación excesiva de citoquinas, durante la cual existe una regulación anormal de las mismas¹².

Para establecer que un paciente se encuentra cursando con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se deben de cumplir los siguientes criterios:

- Temperatura $<36^{\circ}\text{C}$ (96.8°F) o $>38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F)
- La frecuencia cardíaca $>90/\text{min}$
- Frecuencia respiratoria $>20/\text{min}$ o $\text{PaCO}_2 <32\text{ mmHg}$ ($4,3\text{ kPa}$)
- WBC $<4 \times 10^9 / \text{L}$ ($<4000/\text{mm}^3$), $>12 \times 10^9 / \text{L}$ ($>12.000 / \text{mm}^3$), o el 10% bandas¹¹.

El SIRS fue descrito por primera vez por el Dr. William R. Nelson, de la Universidad de Toronto, en una presentación ante la Reunión de Micro Circulación en Geilo, Noruega en febrero de 1983. En su momento no había intención de fomentar una definición que se ocupara de las múltiples etiologías asociadas con la disfunción de órganos y el fracaso después de un episodio de choque hipotensivo. Las vías activas que conducen a tales sucesos pueden incluir la deposición de fibrina, la agregación plaquetaria, coagulopatías y la liberación liposomas leucocitarios. La implicación de tal definición sugiere que la activación de uno de tales vías es a menudo indicativa de que procesos fisiopatológicos adicionales están también activados y que estas vías son sinérgicamente destructivas. El cuadro clínico puede conducir a insuficiencia renal, síndrome de dificultad respiratoria, disfunción del sistema nervioso central, entre otras manifestaciones¹³.

En 1992 se establecieron criterios para SIRS por parte de la American College of Chest Physicians y a Society of Critical Care Medicine Consensus Conference, los cuales concluyeron que las manifestaciones de SIRS incluyen, pero no se limitan a:

- La temperatura corporal inferior a 36°C (96.8°F) o superiores a 38°C (100.4°F).
- La frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto.
- La taquipnea (frecuencia respiratoria alta), con más de 20 respiraciones por minuto, o, una presión parcial arterial de dióxido de carbono de menos de $4,3\text{ kPa}$ (32 mmHg).

- Leucocitos de menos de 4.000 células / mm³ (4 x 10⁹ células / L) o mayor que 12.000 células / mm³ (12 x 10⁹ células / L), o la presencia de más de 10% de neutrófilos inmaduros (formas en banda)¹⁶.

Dos o más de estos criterios deben estar incluidos para diagnosticar SIRS.

El Consenso Internacional de Sepsis Pediátrica ha propuesto algunos cambios para adaptar estos criterios a la población pediátrica.

La fiebre y la leucocitosis son características de la reacción de fase aguda, mientras que la taquicardia es a menudo el primer signo de compromiso hemodinámico. La taquipnea puede estar relacionado con el aumento del estrés metabólico debido a algún proceso infeccioso o inflamatorio, pero también puede ser una señal de mal pronóstico acerca de la perfusión inadecuada dando por resultado la aparición de metabolismo celular anaerobio¹⁷.

En los niños, los criterios de SIRS se modifican de la siguiente manera:

- La frecuencia cardíaca es superior a 2 desviaciones estándar por encima de lo normal para la edad en ausencia de estímulos tales como el dolor y/o la administración de drogas, o elevación persistente inexplicable de dicha variable durante más de 30 minutos a 4 horas.
- La temperatura corporal obtenida por vía oral, rectal, desde la sonda catéter de Foley, o de sonda de catéter venoso central de menos de 36 ° C o superior a 38,5 ° C. La temperatura debe ser anormal para calificar como SIRS en pacientes pediátricos.
- La frecuencia respiratoria mayor que 2 desviaciones estándar por encima de lo normal para la edad o la necesidad de ventilación mecánica no relacionada con enfermedad neuromuscular o la administración de la anestesia.
- Conteo de glóbulos blancos elevado o deprimido para la edad, esto no debe estar relacionado con quimioterapia, o superior a 10%, además de bandas de formas inmaduras.

Causas

Las causas de la SIRS son ampliamente clasificados como infecciosos o no infecciosos. Como anteriormente, cuando SIRS es debido a una infección, se considera la sepsis. Las causas no infecciosas de SRIS incluyen trauma, quemaduras, pancreatitis, la isquemia y

la hemorragia. Otras causas incluyen situaciones como complicaciones quirúrgicas, insuficiencia suprarrenal, embolia pulmonar, anafilaxia, o taponamiento cardiaco por mencionar alguna¹⁶.

Tratamiento

Generalmente, el tratamiento para el SRIS se dirige hacia el problema subyacente (es decir, sustitución adecuada de líquidos para hipovolemia, epinefrina, esteroides, tratar la anafilaxia). El selenio, glutamina, y ácido eicosapentaenoico han mostrado eficacia en la mejora de los síntomas en los ensayos clínicos. Otros antioxidantes como la vitamina E puede ser útil también¹⁵.

Kit ELISA para TNF

Para la elaboración del presente trabajo de investigación se utiliza un kit de microplacas y conjuntos de reactivos para ELISA de tipo sándwich de TNF alfa humano.

El kit que se utilizara necesita títulos emparejados de recubrimiento para la detección de anticuerpos con el objeto de lograr una medición sensible y precisa en las muestras de 50 a 100µL por tubo.

Información sobre el producto a utilizar:

Fabricante: Thermo Scientific.

Formato colorimétrico ELISA (sustrato TMB) en la placa clara franja de 96 pocillos

Rango Ensayo: 15,6 a 1000pg/mL.

Sensibilidad: <2pg/mL.

Precisión: dependiendo del tipo de muestra y el nivel.

Especificidad: no hay reacción cruzada significativa con la IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL -11, IL-12, IL-12p40, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, TNFβ, eotaxina, RANTES, GROα, GRO, MCP-1, MCP-2, MCP -3, MCP-4, el VEGF, GCSF, GMCSF, MIP-1α, MIP-1β, TGF, IFN, IFNa, ratón TNF; rata TNF y TNF bovina. Tipos de receptores TNF 1 y 2 ensayados a 40mg/ml no interfieren en este ensayo.

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERALES

3.1.1 Determinar el valor predictivo que tiene el factor de necrosis tumoral sobre la mortalidad de pacientes con trauma craneoencefálico severo en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Roosevelt durante el año 2014

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Cuantificar el nivel de factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con trauma craneoencefálico severo en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Roosevelt.

3.2.2 Establecer el número de pacientes con trauma craneoencefálico severo en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Roosevelt que fallecen con un valor por arriba de los límites considerados como normales.

3.2.3 Determinar si existe alguna diferencia entre las características de los pacientes con Trauma Cráneo Encefálico Severo que pudiesen determinar un mayor riesgo de mortalidad.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Para cumplir con los objetivos plateados por esta investigación se realizó un estudio por observación ya que no es posible manipular de ninguna forma a los individuos que participan o a las variables involucradas.

4.2 POBLACIÓN

Se toman en cuenta a todos los pacientes en todos los pacientes atendidos por un año con diagnóstico de TCE severo en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del hospital Roosevelt en el año 2014.

4.3 SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Dada que la cantidad de pacientes que se registraron a lo largo del año 2014 es baja (35 pacientes anuales) se toma en cuenta a toda la población de pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de TCE severo, por lo que no se calcula una muestra.

No se calculara muestra pues se trabajara con toda la población de pacientes con trauma craneoencefálico severo para contar con un valor representativo ya que según estadísticas propias de la Unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) del Hospital Roosevelt, se atiende un promedio mensual de 8 pacientes con esta afección.

4.4 UNIDAD DE ANÁLISIS

Riesgo de presentar una cuantificación elevada de factor de necrosis tumoral.

4.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión.

- a) Paciente masculino o femenino que cuenta con una escala de coma de Glasgow que clasifique como TCE severo.
- b) Paciente con TCE severo del cual se puede obtener una muestra sanguínea e las primeras 24 horas de estancia hospitalaria.

Criterios de exclusión.

- a) Paciente con TCE que haya sido referido de ningún otro centro asistencial hacia el Hospital Roosevelt.
- b) Pacientes que cuenten con procesos infecciosos documentados junto con el trauma craneoencefálico severo.

- c) Paciente que cuente con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica dentro de sus diagnósticos diferenciales.
- d) Pacientes que estén bajo efecto de esteroides.
- e) Pacientes con diagnóstico previo de enfermedades que disminuyan la capacidad de montar una respuesta inmune.

4.6 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Tabla 2. Operacionalización de las variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE Y ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
<i>Puntaje Glasgow al momento de la toma de la muestra</i>	Escala diseñada para evaluar el nivel de conciencia en los seres humanos	Valor obtenido a partir de criterios de respuesta motora, verbal y ocular obtenida al tomar la muestra sanguínea para la cuantificación del TNF.	Cuantitativa / discreta	3- 15 Puntos.
<i>Puntaje Glasgow al momento del ingreso</i>	Escala diseñada para evaluar el nivel de conciencia en los seres humanos	Valor obtenido a partir de criterios de respuesta motora, verbal y ocular obtenida de la historia clínica al momento del ingreso hospitalario	Cuantitativa / discreta	3-15 Puntos.

<i>Cuantificación de factor de necrosis tumoral (TNF)</i>	Proteína del grupo de las citocinas liberadas por las células del sistema inmunitario que interviene en la inflamación.	Cuantificación de TNF obtenido mediante una prueba de Elisa.	Cuantitativa / continua	0 – 1000 pg/mL
<i>Cuantificación elevada de factor de necrosis tumoral (TNF)</i>	Proteína del grupo de las citocinas liberadas por las células del sistema inmunitario que interviene en la inflamación.	Cuantificación de TNF obtenido mediante una prueba de Elisa, una desviación estándar por arriba de la media de los valores obtenidos a los largo del trabajo de campo.	Cuantitativa / continua	0 – 1000 pg/mL
<i>Imagen diagnóstica</i>	Descripción gráfica de tomografía cerebral realizada al momento del ingreso.	Descripción gráfica de tomografía cerebral realizada al momento del ingreso.	Cualitativa / nominal	Hallazgo radiológico reportado por escrito en TAC.
<i>Mortalidad</i>	Proporción de personas que fallecen respecto al total de la	Número de defunciones por una cusa especifica por 100	Cualitativa / nominal	Porcentaje (%)

	población			
<i>Grupo etario</i>	Edad como carácter distintivo del paciente	Perteneciente o relativo a la edad de una persona.	Cuantitativa / discreta	Intervalo

4.7 INSTRUMENTOS UTILIZADOS PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Se realizó un instrumento de recolección de datos con el cual se obtuvo información general de cada uno de los pacientes que participó en el estudio. También se contó con una casilla en la cual se ingresó la cuantificación de TNF alfa que se obtuvo de la muestra de suero sanguíneo del paciente. Ver anexo

La calidad de los datos esta garantizada ya que las muestras fueron obtenidas por el encargado de dicho trabajo de investigación y posteriormente se procesaron en el laboratorio de inmunología. El kit para Elisa para TNF alfa fué proporcionado por el encargado de esta investigación a dicho laboratorio y se adquirió Pierce Biotechnology, Inc (3747 N. Meridian Rd. P.O. Box 117. Rockford, IL 61105. Tel: 0018159680747.Web: www.piercenet.com).

4.8 PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Para la recolección de datos de este trabajo de investigación se tomó una muestra sanguínea de cada uno de los pacientes con diagnostico de TCE severo que ingresarón a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Roosevelt durante el año 2014. Posteriormente esta muestra se centrifugó con el objeto de extraer el suero sanguíneo para realizar una prueba de ELISA para detección de TNF.

A partir de la cuantificación de TNF alfa con la prueba ELISA se estableció el valor a partir del cual se considera que el TNF alfa se encuentra elevado.

4.9 PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

Beneficencia: se debe tomar en cuenta la obligación de prevenir o aliviar el daño hacer el bien u otorgar beneficios, deber de ayudar al prójimo por encima de los intereses particulares por tal motivo es importante que mediante la cuantificación de este mediador inflamatorio se documente como una elevación del mismo por encima de valores normales puede tener repercusiones en la vida y pronostico terapéutico del paciente.

No Maleficencia: de acuerdo con la medicina hipocrática: “Primum non nocere”, es decir, no hacer daño al paciente y esto indicó la formulación negativadel principio de

beneficencia en el cual cómo se explicó previamente obliga a promover el bien. En este caso en específico en el estudio no se sometió al paciente a pruebas dolorosas o innecesarias por lo que se cumplió el criterio de no maleficiencia.

4.10 PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Se propuso para la realización de este estudio la utilización de odds ratio (OR) el cual se realizó utilizando el paquete informático SPSS 23.

El análisis OR se utilizó ya que este tipo de análisis estadístico formal que permite definir como la posibilidad que una condición de salud o enfermedad se presente en un grupo de población frente al riesgo que ocurra en otro. En este caso se interpretara como presentar un nivel elevado de factor de necrosis tumoral puede definir la posibilidad de mortalidad. Cabe destacar que durante la realización del estudio se estableció que valor sérico de factor de necrosis tumoral alfa sería interpretado como un valor por encima de lo normal y se estableció un punto de corte a partir del cual se consideró como “elevado”.

Es importante establecer que para poder utilizar este tipo de análisis estadístico la comparación que suele realizarse debe estar comprendida entre grupos que presentan condiciones de vida similares, con la diferencia de que uno se encuentra expuesto a un factor de riesgo (m_i) mientras que el otro carece de esta característica (m_o).

Para la elaboración de un odds ratio fue necesario el uso de una tabla estándar de 2x2.

Tabla 3. Odds ratio para análisis de datos.

	Casos	No casos	
Presente	a	b	Total de expuestos (m_i)
Ausente	c	d	Total de no expuestos (m_o)
	Total de casos (n_i)	Total de no casos (n_o)	Población total (n)

Se tomó el presente estudio como tipo transversal, dado que la evaluación del factor de necrosis tumoral alfa se realizó casi de forma simultánea con el fallecimiento de los pacientes y es una única toma la que se realizó en cada paciente a lo largo de la duración de la estancia hospitalaria.

Valores predictivos positivo y negativo

En el presente trabajo la determinación de los valores predictivos positivo y negativo radica en el hecho que dichos valores permiten medir la eficacia real de la prueba diagnóstica en cuestión. Estos valores dan la probabilidad de padecer o no una enfermedad una vez conocido el resultado de la prueba diagnóstica, en este caso permitieron la probabilidad de saber un riesgo de mortalidad y dependen de la prevalencia de una enfermedad, es decir, del porcentaje de una población que está afectada por determinada patología o factor.

A diferencia de la sensibilidad, especificidad y el área bajo curva los cuales son valores intrínsecos al test diagnóstico, es decir que son valores teóricos, que no varían entre poblaciones y, por tanto, no tienen utilidad práctica por sí solos. En cambio, los valores predictivos son índices que evalúan el comportamiento de la prueba diagnóstica en una población con una determinada proporción de enfermos por lo que sirven para medir la relevancia de la sensibilidad y especificidad en una determinada población.

El valor predictivo positivo (PV+) indica probabilidad de tener la enfermedad si el resultado de la prueba diagnóstica es positivo.

$$(PV+) = \frac{\text{Resultados positivos en enfermos}}{\text{Total de resultados positivos}} = \frac{VP}{FP + VP}$$

Valor predictivo negativo (PV-) muestra la probabilidad de no tener la enfermedad si el resultado de la prueba diagnóstica es negativo.

$$(PV-) = \frac{\text{Resultados negativos en sanos}}{\text{Total de resultados negativos}} = \frac{VN}{VN + FN}$$

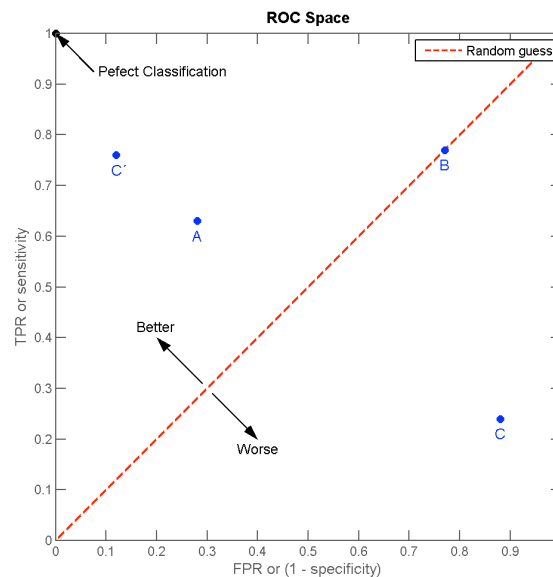
Curva ROC

Una curva ROC (acrónimo de Receiver Operating Characteristic, o Característica Operativa del Receptor) es una representación gráfica de la sensibilidad. Otra interpretación de este gráfico es la representación de la razón o ratio de verdaderos positivos (VPR = Razón de Verdaderos Positivos) frente a la razón o ratio de falsos positivos (FPR = Razón de Falsos Positivos).

El análisis de la curva ROC, o simplemente análisis ROC, proporciona herramientas para seleccionar los modelos posiblemente óptimos y descartar modelos subóptimos independientemente el coste de la distribución de las dos clases sobre las que se decide. La curva ROC es también independiente de la distribución de las clases en la población (en diagnóstico, la prevalencia de una enfermedad en la población). El análisis ROC se relaciona de forma directa y natural con el análisis de coste/beneficio en toma de decisiones diagnósticas.

En una curva ROC se elabora una tabla de contingencia la cual puede proporcionar varias medidas de evaluación. Para dibujar una curva ROC sólo son necesarias las razones de Verdaderos Positivos (VPR) y de falsos positivos (FPR). La VPR mide hasta qué punto un clasificador o prueba diagnóstica es capaz de detectar o clasificar los casos positivos correctamente, de entre todos los casos positivos disponibles durante la prueba. La FPR define cuántos resultados positivos son incorrectos de entre todos los casos negativos disponibles durante la prueba.

Un espacio ROC se define por FPR y VPR como ejes x y respectivamente, y representa los intercambios entre verdaderos positivos y falsos positivos. Dado que VPR es equivalente a sensibilidad y FPR es igual a 1-especificidad, el gráfico ROC también es conocido como la representación de sensibilidad frente a (1-especificidad). Cada resultado de predicción o instancia de la matriz de confusión representa un punto en el espacio ROC.



Fawcett T. ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Researchers.
 Technical report. Palo Alto (USA): HP Laboratories; (2004)

La interpretación se realizó de la siguiente forma: se evaluó una prueba de hipótesis con un nivel de significancia del 5% para establecer que el área bajo la curva ROC del factor de necrosis tumoral alfa varía significativamente. También se realizó un intervalo de confianza para el área bajo la curva, para determinar que este es un buen predictor. Importante mencionar que el intervalo de confianza no incluyó valores menores a 0.7. Luego se buscó la mejor combinación de sensibilidad y especificidad restando 1 menos la sensibilidad y 1 menos la especificidad en diferentes niveles del predictor hasta encontrar el menor promedio de ambas mediciones.

Encontrado el punto de corte donde se considera que haya mayor riesgo de mortalidad se creó una variable nueva categórica y dicotomizada con valores de menor y mayor riesgo y

se realizó una prueba de chi cuadrado para determinar si las proporciones poblacionales de la mortalidad varían entre los niveles bajos y altos de TNF-alfa.

Finalmente se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos de la variable predictora con sus respectivos intervalos de confianza.

V. RESULTADOS

Tabla 4. Resultados obtenidos

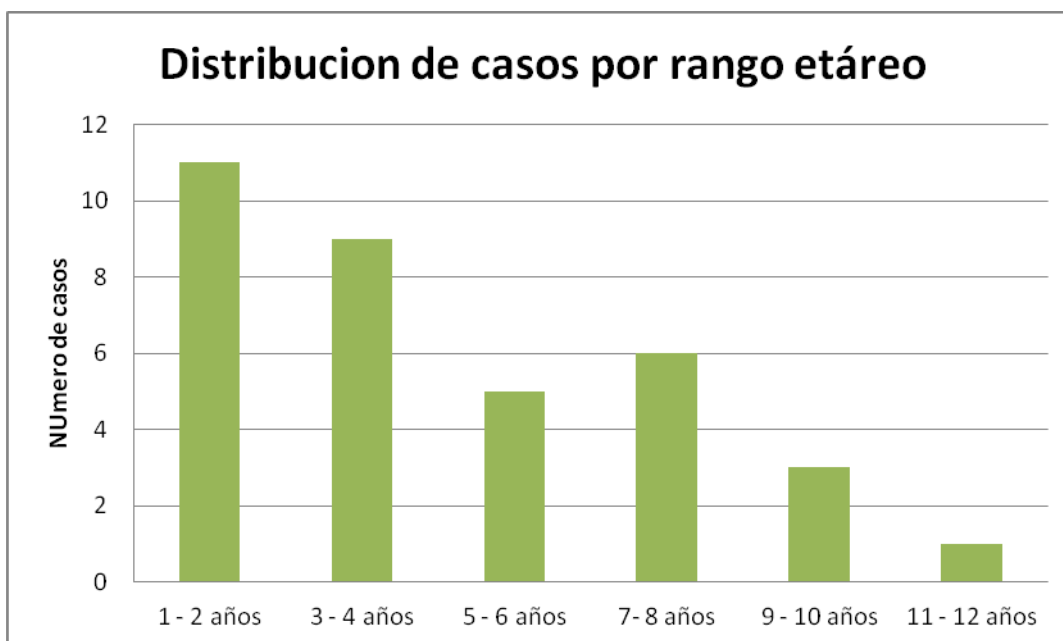
Código	Edad	Tiempo acontecido desde el trauma	Glasgow al ingreso	Glasgow al muestrear	TNF alfa	VS	PCR	Prognosis
1	10	4	6	Sedación	327	1.4	3.8	Fallecio
2	9	2	6	Sedación	316	2.6	2.4	Fallecio
3	2	1	7	Sedación	21	1.5	1.3	Vivo
4	3	1	8	Sedación	27	1	0.8	Vivo
5	8	0	9	Sedación	197	9	4.8	Fallecio
6	6	0	8	Sedación	416	24	2.7	Vivo
7	11	0	10	Sedación	91	17	3.4	Vivo
8	10	1	10	Sedación	76	11	0	Vivo
9	3	0	10	Sedación	121	3	0	Vivo
10	2	1	11	Sedación	101	3.5	0	Vivo
11	4	0	12	Sedación	114	1.5	0	Vivo
12	8	0	9	Sedación	87	24	6.3	Vivo
13	8	0	9	Sedación	77	4.5	3	Vivo
14	4	1	9	Sedación	136	10.15	2	Vivo
15	2	0	9	Sedación	124	11.3	0.5	Vivo
16	5	0	10	Sedación	84	9.6	2.7	Vivo
17	4	0	9	Sedación	79	13.2	0.6	Vivo
18	2	0	10	Sedación	25	1	5.4	Vivo
19	6	1	12	Sedación	88	1	5.7	Vivo

20	4	1	12	Sedación	66	2.1	8.9	Vivo
21	7	1	11	Sedación	54	1	0	Vivo
22	2	0	10	Sedación	82	1.3	0	Vivo
23	2	2	11	Sedación	83	1	0	Vivo
24	2	0	12	Sedación	30	1	0	Vivo
25	4	0	11	Sedación	40	2.6	0	Vivo
26	1	0	11	Sedación	54	1.4	0	Vivo
27	2	1	13	Sedación	24	8.4	10	Vivo
28	6	0	9	Sedación	97	3.4	5.3	Vivo
29	1	1	11	Sedación	84	8.4	0	Vivo
30	2	0	10	Sedación	100	9.4	7.2	Vivo
31	7	1	9	Sedación	521	10.4	8.4	Fallecio
32	4	0	11	Sedación	166	8.4	3.4	Vivo
33	7	2	12	Sedación	83	3.18	0	Vivo
34	3	2	12	Sedación	79	2.16	0	Vivo
35	5	1	12	Sedación	94	4.18	6.7	Vivo

Grafica 1. Genero de pacientes



Gráfica 2. Distribución de casos por rango etáreo.



Gráfica 3. Número de pacientes con TCE severo por mes.

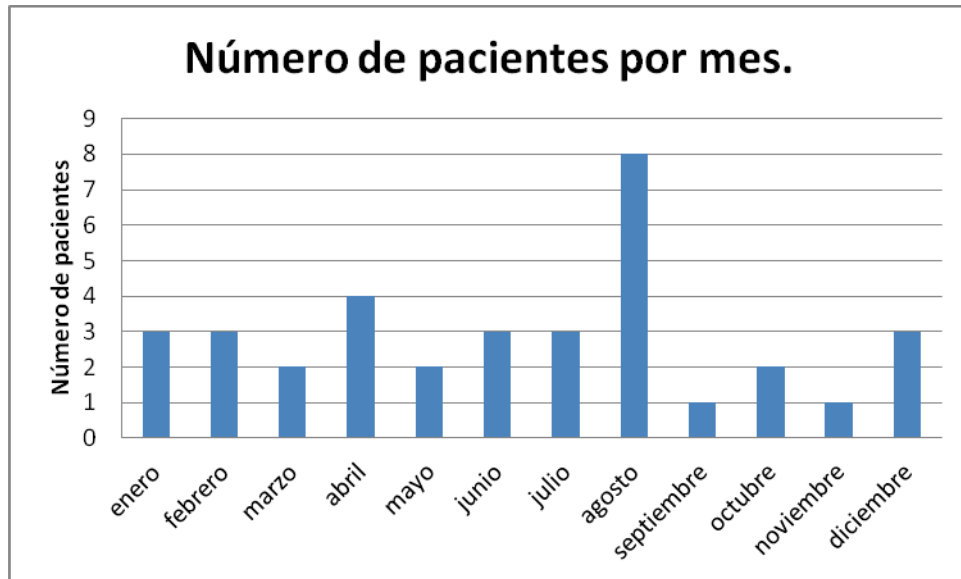


Tabla 5. Variables clínicas de pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Roosevelt, 2014.

Variables	Media	Desviación estándar	Percentil		Percentil 75
			25	Mediana	
GCS al ingreso	10	2	9	10	12
Velocidad de sedimentación	6	6	2	4	10
PCR	2.9	3.1	.0	2.4	5.3
TNF_alfa	131	126	76	87	124

Tabla 6. Prognosis de pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Roosevelt, 2014.

Prognosis	Frecuencia	Porcentaje
Vivo	31	88.6
Falleció	4	11.4

OR = 106.200000 (IC 95%)

Gráfica 4. Curva ROC sobre el factor de necrosis tumoral alfa como predictor de mortalidad en pacientes con trauma craneoencefálico severo (n = 35)

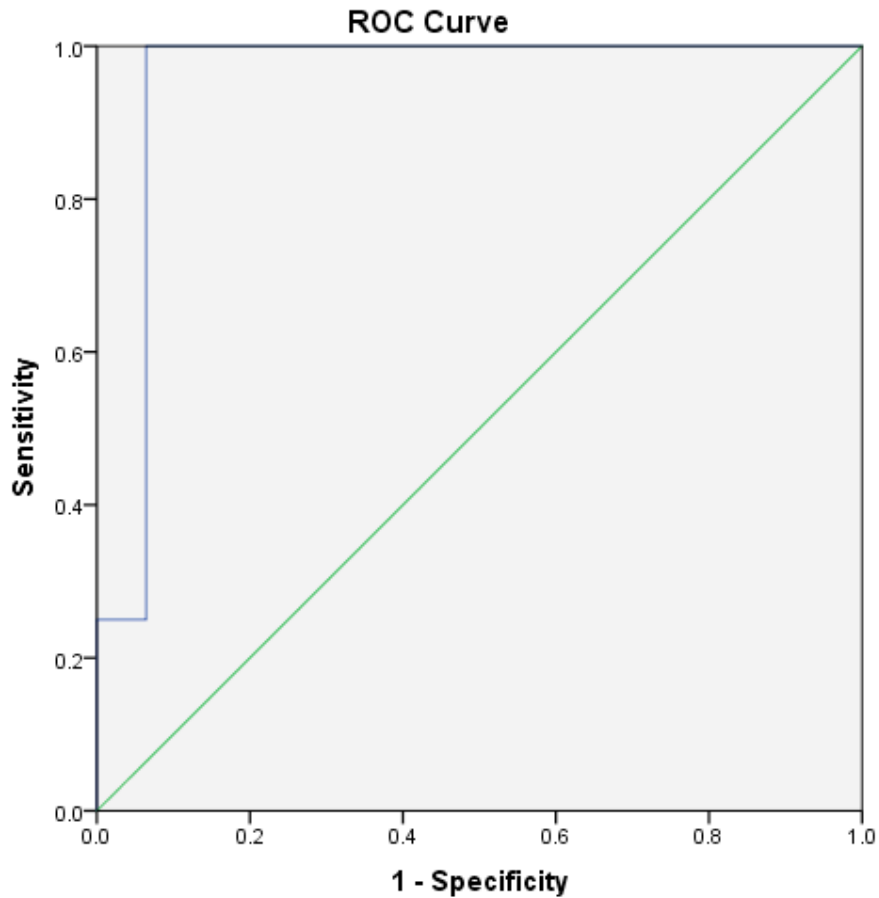


Tabla 7. Curva ROC sobre el factor de necrosis tumoral alfa como predictor de mortalidad en pacientes con trauma craneoencefálico severo.

Área bajo la curva	Valor p	Intervalo de confianza del área bajo la curva	
		Límite inferior	Límite superior
.952	.004	.879	1.000

Tabla 8. Asociación entre niveles de factor de necrosis tumoral alfa y prognosis en pacientes con trauma craneoencefálico severo.

Niveles de riesgo	Prognosis		
	Vivo	Falleció	Total
Riesgo bajo	29 100.0%	0 0.0%	29 100.0%
Riesgo alto	2 33.3%	4 66.7%	6 100.0%
Total	31 88.6%	4 11.4%	35 100.0%

Tabla 9. Desempeño del factor de necrosis tumoral alfa como predictor de mortalidad en pacientes con trauma craneoencefálico severo.

Estadístico	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad			
(%)	100	87.5	100
Especificidad			
(%)	93.55	83.29	100
Valor predictivo +			
(%)	66.67	20.61	100
Valor predictivo -			
(%)	100	98.28	100

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Como parte del manejo de los datos que a la fecha se han recopilado por completo entre los sujetos que cumplen con los criterios de inclusión del actual estudio para ser tomados en consideración para la ejecución del mismo.

Se obtuvo una muestra de 35 pacientes de los cuales 18 son de sexo masculino y 17 de sexo femenino lo que significa que se atendieron más pacientes de sexo masculino que femenino aunque la diferencia es bastante baja (tabla No. 5). Esto indica que No se observó diferencia en la distribución del sexo de los pacientes con TCE severo en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Roosevelt en el año 2014.

Los sujetos en promedio tenían 3 años de edad ya cumplidos al momento de ocurrir el trauma craneoencefálico severo, sin embargo la edad con mayor frecuencia de afectados es 2 años y debajo de a misma se encuentra el 50% de los afectados. Respecto a la edad no se reportaron menores de un año y el sujeto de mayor edad tenía 9 años cumplidos (tabla4).

En la tabla No. 4, la edad más frecuente fue la correspondiente a 2 años, poco más de una cuarta parte de los pacientes tenían esta edad. La edad mediana de la edad fue de 4 años, por lo tanto la estadística descriptiva de la variable edad de los pacientes indica que el cuartil 1 = 2 años y el cuartil 3 = 7 años.

A partir de la tabla No. 5 se puede definir la OR, la cual corresponde a 106.200000 con un IC 95% (4.353810 a 2590.475701). Este intervalo de confianza es un valor muy alto dado que aunque se trabaja con la totalidad de la población de pacientes con la patología de interés esta corresponde a una muestra pequeña, pues este dice que quienes tienen los valores de TNF por arriba del punto de corte establecido en esta investigación tienen 106 veces el riesgo de morir en relación a los otros.

Se describen las variables cuantitativas en la tabla No. 5, en los casos donde la mediana y la media varían notoriamente podría tratarse de variables que no siguen una distribución normal por tanto, su resumen resultará mejor haciendo uso de la mediana y los percentiles 25 y 75, como en el caso del factor de necrosis tumoral cuya mediana fue de 87 unidades y sus valores más frecuentes estaban comprendidos entre 76 y 124; y la velocidad de sedimentación cuya mediana fue de 4 con valores más frecuentes comprendidos entre 2 y 10.

Respecto a reactantes de fase aguda se consideraron la velocidad de eritrosedimentación y la cuantificación de proteína C reactiva. En promedio la velocidad de eritrosedimentación era de 6.25, y el 50% de los sujetos presentaron menos de 3.4 de referida variable. El valor más elevado fue 23 y el menor fue 1, este último valor también fue la cuantificación más frecuente de los pacientes lo que constituye la moda de referida distribución. La proteína C reactiva, uno de los otros reactantes de fase aguda que se considero dentro de los datos recolectados mostro un valor promedio en los 35 sujetos de 2.7 y por debajo de 2 se encontraba el 50% de los pacientes. El valor que más se cuantificó fue 0 y la más alta fue 10.

Como se mencionó con anterioridad se atendieron en total 35 casos en el año 2014, lo que promedia 3 casos mensuales aproximadamente. El mes en el cual se reportaron más casos de TCE severo fue en agosto cuando se atendieron un total de 8 pacientes con la patología ya descrita. No existió mes en el cual no se reportaran TCE severos y al igual que en el promedio el número de casos que más repitió durante el año fue de 3 mensuales.

De los 35 pacientes 4 fallecieron por diversas causas y dos pacientes fallecieron en las primeras 48 horas en la unidad. Cabe destacar que uno de estos pacientes presento una herida por proyectil de arma de fuego en cráneo. Por lo tanto el 11% de los pacientes con TCE severo falleció en esta unidad y menos del 6% (5.5%) murió en las primeras 48 horas.

La grafica No. 4 describe la Curva ROC sobre el factor de necrosis tumoral alfa como predictor de mortalidad en pacientes con trauma craneoencefálico severo, en ella se observa que el área bajo la curva es bastante cercano a 1, lo cual indica que el factor de necrosis tumoral alfa es un muy buen predictor de mortalidad. Lo cual nos indica que el área bajo la curva fue 0.95, según el valor p, este valor fue estadísticamente significativo y su intervalo de confianza va de 0.88 a 1.00, por tanto se considera un buen predictor. El punto de corte del factor de necrosis tumoral fue 181.5, que corresponde al valor donde se encuentra la mejor combinación de sensibilidad y especificidad.

Por lo tanto es importante diferenciar en este estudio que existen dos grupos de pacientes en base a la cuantificación de factor de necrosis tumoral alfa que se establece. De estos grupos de pacientes, el 67% de los pacientes que tenían valores de factor de necrosis tumoral alfa por arriba de 181.5 fallecieron mientras que ninguno de los pacientes con

valores iguales o más bajos que 181.5 falleció. El valor p de una prueba exacta de Fisher fue 2.86×10^{-4} ($p < 0.001$), lo cual indica que la asociación entre ambas variables fue estadísticamente significativa (Tabla No. 7).

Lo anterior indica que la sensibilidad del factor de necrosis tumoral alfa como predictor de mortalidad fue del 100% con valores que en la población podrían estar comprendidos entre 87.5 y 100, la especificidad fue de 93.5 %. Por otro lado la probabilidad de obtener un valor de TNF alfa mayor a 181.5 dado que el paciente falleció es igual al 66.7% y la probabilidad de tener valores de TNF alfa menores a 181.5 dado que el paciente no falleció fueron del 100%.

6.1 CONCLUSIONES

6.1.1 Se determinó que el factor de necrosis tumoral alfa como predictor de mortalidad fue del 100% con valores que en la población que podrían estar comprendidos entre 87.5 y 100, la especificidad fue de 93.5 %.

6.1.2 Los pacientes que tenían valores de factor de necrosis tumoral alfa por arriba de 181.5 fallecieron mientras que ninguno de los pacientes con valores iguales o más bajos que 181.5 falleció.

6.1.3 El 67% de los pacientes que tenían valores de factor de necrosis tumoral alfa por arriba de 181.5 fallecieron mientras que ninguno de los pacientes con valores iguales o más bajos que 181.5 falleció

6.1.4 Durante el año 2014, en la Unidad de cuidado intensivo pediátrico del Hospital Roosevelt en Guatemala, se atendieron 35 pacientes con trauma craneo encefálico severo, de los cuales el 11% (4 sujetos) de los pacientes con trauma craneo encefálico severo falleció en esta unidad y menos del 6% murió en las primeras 48 horas.

6.1.5 No se observó diferencia en la distribución del sexo de los pacientes con TCE severo en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Roosevelt en el año 2014.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Ampliar el tiempo de duración del estudio a manera de tener una muestra mayor y poder indagar sobre la veracidad de VPP

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rehman T, Ali R, Tawil I, Yonas H (2008). «Rapid progression of traumatic bifrontal contusions to transtentorial herniation: A case report» (en inglés). Cases journal
2. Menon, David K; Schwab, Karen. (November 2010). «Position Statement: Definition of Traumatic Brain Injury» (en inglés). Arch Phys Med Rehabil.
3. F. Murillo; A. Catalán; M. A. Muñoz (2002). «Capítulo 50:Traumatismo craneoencefálico». En Luis M. Torres (E-book). Tratado de cuidados críticos y emergencias.. 2. España.
4. Gilli Miner M; Murillo Cabezas F; Perrea Milla E. (2008). escrito en Madrid. Martínez Navarro F. ed. Salud Pública.. Mc-Graw Hill Interamericana.
5. Bárcena-Orbe A; Rodríguez-Arias CA; Rivero-Martín B; Mestre-Moreiro C; Calvo-Pérez JC; Molina-Foncea AF; Cañizal-García JM; Casado-Gómez J. (2008). «Revisión del traumatismo craneoencefálico.». Neurocirugía 2006 (17): pp. 495-518.
6. CENETEC Guía de práctica clínica: Manejo del traumatismo craneoencefálico en el adulto en el primer nivel de atención. (Evidencias y recomendaciones) Secretaría de Salud [México]. Consejo de salubridad general Actualización ABR 8 2010.
7. Ghajar, Jamshid. (2000). «Traumatic brain injury.»(en inglés). Lancet 2000.
8. Ling, Geoffrey (2010). (en inglés)Neurol Clin. 26. Guía de práctica clínica:)Manejo del traumatismo craneoencefálico en el adulto en el primer nivel de atención. (Guía de referencia rápida) Secretaría de Salud [México]. Consejo de salubridad general Actualización.
9. Graham, D.I.; Adams, J.H.; Gennarelli, T.A. (2003). «Pathology of brain damage». En Cooper, P.R. (en inglés). Head Injury. Baltimore: Williams and Wilkins.
10. Alan H. Ropper Concusión y otras lesiones craneoencefálicas en Fauci, Braunwald. Harrison: principios de medicina interna 17 Ed. McGrawHill.
11. Walter Videtta, Gustavo G. Domeniconi. «Capítulo 88:Traumatismo Encefalocraneano». En Alberto J Machado; Silvio L Aguilera. Emergencias (1a edición). Argentina: Edimed:Sociedad Argentina de Urgencias.

12. Matthew P. Frosch; Douglas C. Anthony; Nelson Fausto; Jon C. Aster (2010). «Sistema nervioso central». escrito en Estados Unidos. En Vinay Kumar; Abul K. Abbas. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional (Octava edición edición). España: Elsevier:Masson-Doyma.
13. Bradley: Neurology in Clinical Practice (en inglés), 5th ed.; Capítulo 54B - Trauma of the Nervous System Copyright. 2008 Butterworth-Heinemann, An Imprint of Elsevier.
14. National Center for Injury Prevention and Control (2003). «Report to congress on mild traumatic brain injury in the United States: Steps to prevent a serious public health problem» (en inglés) (PDF). Centers for Disease Control and Prevention.
15. Blyth, Brian; Bazarian Jeffrey. (2010 Ago volumen 28). «Traumatic alterations in consciousness: Traumatic Brain Injury» (en inglés). Emerg Med Clin N Am.
16. P.S. Marchio; I.J. Previgliano; C.E. Goldini; F. Murillo-Cabezas (enero 2006). «Traumatismo craneoencefálico en la ciudad de Buenos Aires: estudio epidemiológico-prospectivo de base poblacional» (pdf). Neurocirugía (España)
17. Alted López Emilio; Bermejo Aznárez Susana; Chico Fernández Mario (enero 2009). «Actualizaciones en el manejo del traumatismo craneoencefálico grave» (pdf). Med. Intensiva [revista en la Internet]. (España).
18. "ESR". MedlinePlus: U.S. National Library of Medicine & National Institutes of Health. Retrieved 8 July 2013.
19. Ibsen KK, Nielsen M, Prag J, et al. (1980). "The value of the micromethod erythrocyte sedimentation rate in the diagnosis of infections in newborns". Scand J Infect Dis Suppl. Suppl 23: 143–5.
20. Kennelly PJ, Murray RF, Rodwell VW, Botham KM (2009). Harper's illustrated biochemistry. McGraw-Hill Medical. Boston.
21. Pincus MR, McPherson RA, Henry JB (2007). Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. Saunders Elsevier. ISBN 1-4160-0287-1.
22. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Meigs JB, Manson JE, Rifai N, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB (Marzo 2005). "Plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction". J. Nutr. 135 (3): 562–6.

23. Barone MA, ed. The Harriet Lane handbook: a manual for pediatric house officers (2008)
14th ed. St. Louis: Mosby-Year Book.

VIII. ANEXOS

8.1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA.
MAESTRIA EN PEDIATRÍA.
Hospital Roosevelt.

CUANTIFICACION DE FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON YRAUMA CRANEOENCEFÁLICO SEVERO. *Estudio prospectivo realizado en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Roosevelt, Guatemala entre enero y diciembre de año 2014.*

Encargado: Dr. Roberto Contreras Sandoval email: robertoconsa@gmail.com

Nombre del paciente	_____		
Número de registro	_____	Edad del paciente	_____
Fecha de elaboración de la ficha	_____	Fecha de ingreso a UCIP	_____
Fecha de toma de muestra	_____	Glasgow al momento de la toma de la muestra (indicar si paciente se encuentra bajo efecto de sedación)	_____
Glasgow de ingreso	_____		
Fecha de toma de muestra	_____		
Cuantificacion de TNF	_____		
Velocidad de sedimentacion	_____		
Proteína C reactiva	_____		
Prognosis	_____		

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medios la tesis titulada “CUANTIFICACIÓN DE FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON TRAUMA CRANEOENCEFÁLICO SEVERO.” para pronósticos de consulta académica sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.