



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

NIVEL DE PROCALCITONINA COMO PREDICTOR DE MICROORGANISMOS PATÓGENOS EN HEMOCULTIVOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

PROTOCOLO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
INFECTOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. JOSÉ IVÁN CASTILLO BEJARANO

TUTOR DE TESIS:

DR. AGUSTÍN DE COLSA RANERO

ASESORES METODOLÓGICOS:

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA

FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO



Ciudad de México, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

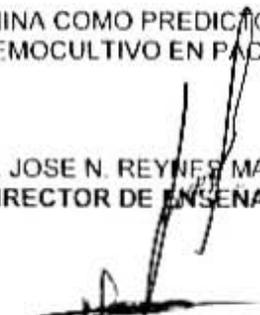
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO DE TESIS

NIVEL DE PROCALCITONINA COMO PREDICTOR DE MICROORGANISMOS
PATÓGENOS EN HEMOCULTIVO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS



DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGIA



DR. AGUSTÍN DE COLSA RANERO
TUTOR



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
ASESORIA METODOLÓGICA



FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO
ASESORIA METODOLÓGICA

ÍNDICE

Contenido	Página
1. ANTECEDENTES	1
1.1. Introducción	1
1.2. Generalidades	1
1.3. Propiedades biológicas	2
1.4. Utilidad de la PCT como marcador de infección	2
1.5. Nivel de procalcitonina como predictor de cultivos positivos y agente infeccioso	4
1.6. Procalcitonina como guía del tratamiento anti-infeccioso	5
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
2.1. Pregunta de investigación	7
3. JUSTIFICACIÓN	8
4. OBJETIVOS	8
4.1. Objetivo general	8
4.2. Objetivo específico	8
5. MATERIAL Y MÉTODOS	9
5.1. Diseño del estudio	9
5.2. Población de estudio	9
5.3. Población elegible	9
5.4. Criterios de selección	9
5.5. Tamaño de muestra	9
5.6. Procedimiento de hemocultivos	9

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	10
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS	11
8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	11
9. RESULTADOS	12
10. DISCUSIÓN	14
11. CONCLUSIÓN	15
ANEXOS	

1. ANTECEDENTES

1.1. Introducción

Las infecciones bacterianas son causa líder de morbilidad, mortalidad y costos hospitalarios en la población pediátrica ¹⁻³. El diagnóstico es un reto, ya que algunos padecimientos como pancreatitis, vasculitis o enfermedades inflamatorias pueden tener una presentación similar.

La procalcitonina (PCT) es un marcador sérico estudiado desde hace algunos años como herramienta para el diagnóstico certero de las infecciones bacterianas ⁴; sin embargo, no existen a la fecha estudios en población pediátrica que determinen un punto de corte para cada familia bacteriana, lo cual sería determinante para el inicio oportuno del antibiótico apropiado.

1.2. Generalidades

La procalcitonina es una prohormona secretada por las células C (responsables de la hipercalcemia) de la tiroides descrita en 1984 y secuenciada en 1989 con una masa molecular de 14.5 kDa. El gen asociado a la PCT conocido como Calc-1 produce dos vías de transcripción diferentes que desencadenan la formación de una terminal N de 57 aminoácidos, calcitonina de 32 aminoácidos y katalcalcina de 21 aminoácidos, terminando en la producción de procalcitonina ⁵. Los niveles séricos de preprocalcitonina son mínimos (<20 pg/mL) en condiciones normales ⁶. La PCT resiste la acción de las proteasas incrementando niveles después de 4 horas del estímulo bacteriano y puede tardar hasta dos semanas en volver a niveles basales ⁶. El mecanismo mediante el cual interfiere en la cascada inflamatoria aún no está claro; sin embargo, se ha propuesto su participación a través de las células mononucleares, activando la producción por medio de citosinas proinflamatorias ⁷. La producción de procalcitonina de las células mononucleares fue demostrado mediante citometría de flujo, como una respuesta a la estimulación inducida por *S. aureus* ⁸.

La función de la procalcitonina es desconocida; sin embargo, durante un proceso infeccioso bacteriano se incrementan más de 1,000 veces las concentraciones séricas en comparación con la calcitonina la cual no se incrementa o puede elevarse ligeramente ^{9,10}. Existen dos teorías que tratan de explicar la producción de procalcitonina; 1) activación de factores de transcripción (FT) ausentes en condiciones normales que se unen a las áreas de regulación de Calc-1 activando la formación de PCT; 2) la regulación del proceso de transcripción de PCT se mantiene de manera constante hasta el inicio de un proceso infeccioso que modificaría el FT (10). Sobre la liberación de la PCT se han propuesto dos teorías basadas en la interacción directa de los componentes estructurales de la bacteria e indirecta a través de la producción de citocinas (**Fig. 1**).

1.3 Propiedades Biológicas

Se ha propuesto que el aumento de los niveles de PCT produce diferentes cambios en el organismo. Existen reportes que asocian la elevación de PCT con un aumento en el número de muerte ^{11,12}. Nylen et al.,¹³ reportó un 90% de disminución en la mortalidad de ratones con sepsis tras bloquear los receptores de PCT. En otro estudio la sobrevivencia de una población de cerdos mejoró tras la administración de suero anti-PCT ¹⁴.

La participación de la PCT como inductor de señales a nivel intracelular fue propuesto por Wei et al. ¹⁵ quien demostró un aumento en los niveles de calcio y la expresión de CD16 y CD14, además se ha propuesto su participación en la migración de neutrófilos durante la sepsis ¹⁰. Se han reportado otras alteraciones tóxicas en el organismo como la disminución en la actividad de los neutrófilos, disminución de la fagocitosis, disminución del efecto bactericida del suero en cultivos de *E. coli*, además de disminución de la activación de linfocitos T ¹⁴.

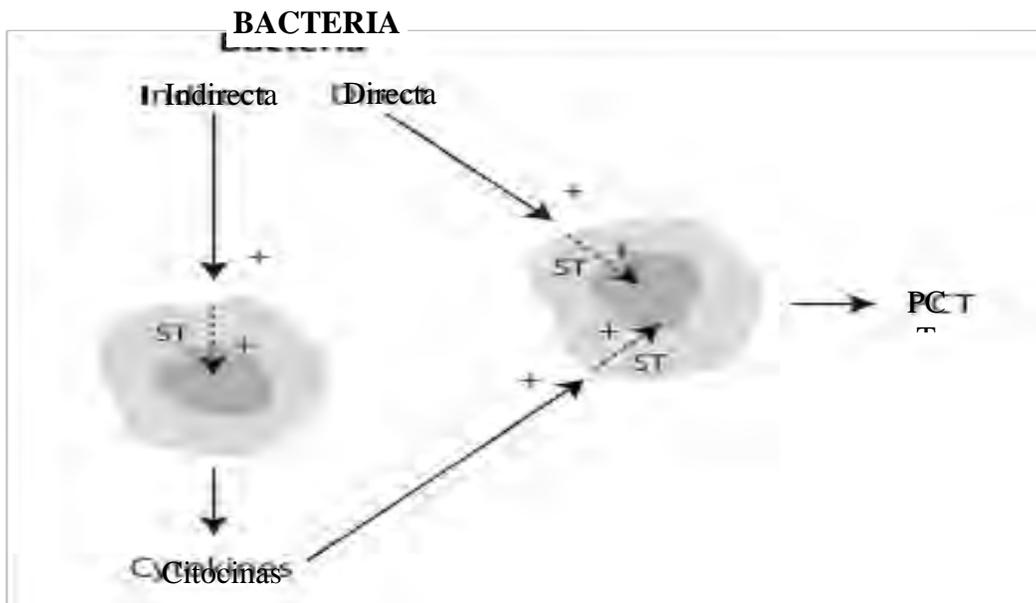


Figura 1. Inducción Bacteriana de la PCT. En la vía directa participan los componentes estructurales de la bacteria, los cuales inducen señales de transducción intracelular desencadenando la liberación de PCT. En la vía indirecta participan citoquinas proinflamatorias cuyo blanco son las células productoras de PCT. Ambas vías pueden participar de manera individual o en conjunto.

Tomada de - GN Matwiyoff et al; Infamm. Res. (2012)

1.4. Utilidad de la PCT como marcador de infección

El aumento de los niveles de PCT en sepsis y shock séptico ha sido demostrado en múltiples estudios realizados tanto en población pediátrica como adulta, con valor pronóstico para gravedad y resolución ¹⁶⁻¹⁹. En neonatos es un marcador con buena sensibilidad y especificidad, donde en casos de sepsis neonatal temprana alcanza 92.6% y 97.5% respectivamente; sin embargo, existen estudios donde no se encontró beneficio con el uso de PCT ²⁰, además es importante recalcar que existe una elevación natural al nacimiento con pico máximo entre las 18 y 30 horas de vida con disminución a niveles basales entre las 42 a 48 horas, tomando como referencia los valores basales de la población adulta es necesario que el recién nacido alcance las 72 horas de vida (este fenómeno no ha sido posible explicarlo por paso transplacentario), puede elevarse también en encefalopatía hipóxico isquémica y aspiración de meconio ^{21,22}. En los pacientes pediátricos la PCT alcanza una especificidad del 90% para bacteriemia con punto de corte de 2 ng/L, mostrando mejores resultados en comparación con la biometría hemática y la proteína C reactiva ⁶. Se han reportados buenos resultados en población adulta, Guven et al., ²³ reportó una sensibilidad de 78.9%, especificidad de 100%, valor predictivo positivo de 100% y valor predictivo negativo de 78.9%, muy superior a lo mostrado por la proteína C reactiva (PCR) cuya sensibilidad fue de 68.42%. En otro estudio realizado en población adulta de la unidad de cuidados intensivos neurológicos se encontró una diferencia significativa en la elevación de PCT para diferenciar sepsis de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, alcanzando mayor sensibilidad con punto de corte de 2 ng/mL, concordando con la sensibilidad de 94.4% reportada por Anand et al., con punto de corte de 2.49 ng/mL ^{24,25}. En pacientes con bacteriemia Yonsei et al., ²⁶ reportaron un incremento de los valores de PCT en comparación con la población no-bacteriémica (11.9 ± 25.1 ng/mL en el grupo con bacteriemia vs 2.5 ± 14.7 ng/mL, $p < 0.001$), con un valor predictivo negativo de 95.4% tras un punto de corte de 0.4 ng/mL. De acuerdo al punto de corte recomendado por el fabricante de 0.5 ng/mL la sensibilidad fue de 74.2%, 70.1% de especificidad, 26.1% de valor predictivo positivo y 95.1% de valor predictivo negativo.

En pacientes con infección urinaria es el marcador con mejor especificidad (26.1% PCR vs 82.6% PCT) para el diagnóstico de pielonefritis con punto de corte de 0.5 ng/mL (niveles por debajo de 0.5 ng/mL son suficientes para descartar la patología) y es un mejor predictor de cicatrices renales (aunque 30% de los pacientes con cicatrices renales tienen niveles normales de PCT) (6,21).

La población con padecimientos hematológicos es un área de interés particular, donde los marcadores serológicos son necesarios para regular la actividad infecciosa, independientemente de los niveles de leucocitos. En población adulta está demostrada la capacidad de producción de PCT durante infecciones graves de origen bacteriano o fúngico ^{21,27,28}. Autores como Fleischhack et al., demostraron que la PCT proporciona mejores parámetros de sensibilidad y especificidad en relación a otros marcadores, sin alterar sus concentraciones por factores como la quimioterapia, neutropenia o la patología oncológica de base ^{29,30}.

La comparación con otros marcadores como la PCR, interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8) se ha reportado en algunos estudios. Harbarth et al., realizó un estudio comparativo sobre el valor diagnóstico de estas moléculas en pacientes críticamente enfermos, encontrando la sensibilidad de la PCT por encima de los demás marcadores como indicador de sepsis. En algunos reportes se ha utilizado la relación PCT/PCR como valor predictivo de mortalidad donde un nivel de 5.24 ± 4 se asocia a pronóstico desfavorable (31). En pacientes con trasplantes de órgano sólido el aumento del nivel de los marcadores mencionados previamente ha dado buenos resultados en la predicción de procesos infecciosos ($p < 0.05$) (32).

1.5. Nivel de procalcitonina como predictor de cultivos positivos y agente infeccioso

La necesidad de implementar herramientas diagnósticas más eficaces como apoyo para el inicio del antibiótico apropiado, ha llevado a realizar estudios en búsqueda del mejor marcador capaz de predecir un resultado positivo en los hemocultivos, donde la PCT resalta como la mejor opción sobre la PCR en la búsqueda de los puntos de corte para predecir desde la positividad de un cultivo hasta los microorganismo probables de acuerdo a la tinción de Gram Caffarini et al.,³³ reporto una sensibilidad del 75%, especificidad de 72%, valor predictivo positivo y negativo de 20% y 97% respectivamente, en pacientes adultos con edad media de 59 años y diagnóstico de bacteriemia utilizando un nivel de 3.61 ng/mL de PCT como punto de corte; sin embargo, la predicción global del estudio fue baja con niveles de AUC de 0.49 (95% CI 0.40-0.56) (34). En un estudio de pacientes con hemocultivo positivo se observaron valores de PCT de 4.53 ng/mL contra 0.49 ng/mL en casos negativos ($p < 0.001$), aunque la sensibilidad y especificidad del estudio con punto de corte de 1.46 ng/mL concuerda con lo descrito en la literatura (70% y 64.5% respectivamente) (35).

Al dividir los microorganismos de acuerdo al resultado de la tinción de gram se han observado resultados diversos (36). Las especies de bacilos Gram negativos (BGN) que predominan en la mayoría de las series son enterobacterias (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonella* spp) y no fermentadoras como *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, en relación con los cocos Gram positivos (CGP) predominan especies como *Staphylococcus* spp, *Streptococcus* spp y *Enterococcus* spp (35,37,38). En general la sensibilidad y especificidad de la PCT en infecciones del torrente sanguíneo causadas por es de 73% y 74% respectivamente, lo que sugiere un sesgo diagnóstico del 27% (39). Yu Ying et al., encontró un nivel más alto de PCT para BGN (6.99 ng/mL vs 2.96 ng/ml, $p < 0.001$). En otra investigación publicada por Charles et al., se reprodujo el mismo resultado del protocolo mencionado previamente donde los valores para BGN fueron significativamente más altos en relación a los CGP (71.27 [116.42], media = 39.00 [rango: 0.41–746.0] y 16.85 [37.34], media = 5.42 [rango: 0.07–169.00] ng/mL, respectivamente), esta diferencia no fue reflejada en la biometría hemática y la PCR, además se reportó que la elevación de PCT se asocia a un aumento en el riesgo de bacteriemia por BGN independientemente del sitio de infección (OR =4.17). La sensibilidad del protocolo fue de 74% y la especificidad de 83% con un punto de corte más alto de lo descrito en 16.0 ng/mL.

Existen otras líneas de investigación donde los resultados no fueron reproducibles, autores como Arai T., concluye que el uso de la PCT sola como predictor de un cultivo positivo no tiene el suficiente valor, por lo que son necesarios más estudios para determinar la mejor conducta ⁴⁰. A nivel microbiológico, Yan et al., reporto distintos niveles dependiendo de cada bacteria (**Tabla 1**). Yu Ying et al., describieron un nivel más alto de PCT en las infecciones causadas por *E. cloacae* seguido de *K. pneumoniae* (10.17 ng/mL y 8.96 ng/mL respectivamente) por encima de la media reportada para gram positivos (GP) como *S. aureus* de 2.37 ng/mL y *E. faecium* de 5.6 ng/mL ³⁵. Los valores de PCT se han utilizado como referencia para diferenciar microorganismos contaminantes en hemocultivos. Shomali et al., reportaron niveles más altos de PCT en *Staphylococcus aureus* en comparación con *Staphylococcus coagulasa negativo* (media de 0.85 ng/mL vs 0.25 ng/mL); sin embargo, en la población de pacientes con *Staphylococcus coagulasa negativo* la PCT fallo en diferenciar infección real de la contaminación de los hemocultivos (41). En el 63% de los pacientes estudiados por W. Shomali et al., con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* y en el 36% con *Staphylococcus coagulasa negativo* se encontraron valores de PCT > 0.5 ng/mL, aunque con una sensibilidad baja del 63%. Estos hallazgos contrastan con el estudio de Schuetz et al., donde la PCT presento valores significativamente más bajos en el grupo con hemocultivos contaminados (0.08 vs 0.5, 95% IC AUC de 0.87), la sensibilidad fue de 100% y la especificidad de 80% con un punto de corte de 0.1 ng/mL tras 24 horas de iniciado el proceso infeccioso ⁴². En los procesos infecciosos ocasionados por especies de candida la PCT es una herramienta rentable para el diagnóstico, con sensibilidad de 86.8% y especificidad de 87.4% con valores de corte de 6.08 ng/mL ⁴³. Yan et al., reporto una media de PCT de 1.11 para *Candida albicans*, 0.79 para *Candida parapsilosis* y 5.37 para *Candida tropicalis* ⁴⁴.

1.6. Procalcitonina como guía del tratamiento anti-infeccioso

Los niveles de procalcitonina ascienden de manera rápida tras el inicio del proceso infeccioso y descienden de la misma forma al resolverlo, por lo que el uso de este marcador como pauta para el inicio o la suspensión de antibióticos ha sido estudiado por diversos autores ⁴⁵. Un metaanálisis encontró una disminución del costo hospitalario y de la exposición a antibióticos con el uso de PCT para el seguimiento de a evolución clínica; sin embargo, no fue posible demostrar un impacto positivo en la mortalidad ⁴⁶. En un estudio publicado por Fabian Muller et al., con el seguimiento seriado de PCT en neumonía adquirida en la comunidad se produjo un ahorro de 100,000 dólares, además utilizando un punto de corte de 0.1 mcg/L, 0.25 mcg/L y 0.5 mcg/L, se redujo la toma de hemocultivos en un 12.6%, 37% y 52% respectivamente, afectando solo un 12% la posibilidad de identificación bacteriana con un punto de corte de 0.5 mcg/L ⁴⁷. En un estudio retrospectivo se encontró una mejor valoración de la respuesta al tratamiento con antibióticos utilizando PCT en comparación con la PCR y/o biometría hemática ⁴⁸.

Tabla 1. Niveles de procalcitonina correspondientes a los microorganismos aislados de uno o más hemocultivos en infecciones monomicrobianas.

Patógeno	No. de hemocultivos	Media de PCT
BACILOS GRAM NEGATIVOS		
<i>Escherichia coli</i>	97	4.48
<i>Acinetobacter baumannii</i>	39	0.94
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	36	3.42
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17	1.48
<i>Burkholderia cepacia</i>	18	0.44
<i>Enterobacter cloacae</i>	13	1.5
<i>Serratia marcescens</i>	6	1.06
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	8.32
<i>Acinetobacter iwoffii</i>	2	0.45
<i>Proteus mirabilis</i>	4	0.44
<i>Salmonella spp.</i>	2	1.90
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4	9.54
<i>Aeromonas hydrophila</i>	2	2.54
<i>Paratyphi C</i>	2	0.20
COCOS GRAM POSITIVOS		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	39	0.31
<i>Staphylococcus aureus</i>	35	1.18
<i>Staphylococcus hominis</i>	35	0.21
<i>Enterococcus faecium</i>	25	3.36
<i>Enterococcus faecalis</i>	18	1.24
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	11	0.41
<i>Staphylococcus capitis</i>	9	0.44
<i>Streptococcus mutans</i>	2	0.12
<i>Streptococcus viridans</i>	2	4.19
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	7.39
<i>Streptococcus mitis</i>	2	0.17
<i>Streptococcus oralis</i>	3	0.05
<i>Streptococcus salivarius</i>	2	31.97
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	9.36
HONGOS		
<i>Candida albicans</i>	19	1.11
<i>Candida parapsilosis</i>	5	0.79
<i>Candida tropicalis</i>	2	5.37

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso de reactantes de fase aguda como marcadores predictores de infección han permitido un avance en el diagnóstico oportuno de patologías como la sepsis. El enfoque de utilizar la procalcitonina como predictor de un cultivo positivo y de la identificación bacteriana ha sido promisorio de acuerdo a algunas investigaciones realizadas en población adulta. Tanto en México como a nivel mundial, no se cuenta con estudios realizados en pacientes pediátricos. Además de tener un impacto en el tratamiento oportuno, algunos autores han reportado una disminución del gasto hospitalario con la implementación de puntos de corte en procalcitonina como seguimiento de la evolución clínica.

Es por esto que en el presente estudio se realizó un análisis de los valores de procalcitonina en pacientes con hemocultivo positivo, con el fin de identificar los valores de corte que puedan orientar a un tratamiento más oportuno.

2.1. Pregunta de Investigación

¿Cuál es la relación entre los niveles de procalcitonina y las distintas especies de bacterias identificadas en pacientes pediátricos hospitalizados del Instituto Nacional de Pediatría?

3. JUSTIFICACIÓN

Las infecciones bacterianas en pediatría representan una causa importante de morbilidad y mortalidad. A nivel socioeconómico representa un impacto negativo debido a los altos costos del tratamiento. Tan solo en México de acuerdo a la última Encuesta Intercensal 2015 residen 39.2 millones de niñas, niños y adolescentes de 0 a 17 años, por lo que es importante realizar protocolos de investigación que orienten al clínico para el tratamiento más adecuado.

La mortalidad infantil es uno de los indicadores internacionalmente utilizados para medir el progreso, en México la tasa del trienio 2011-2013 fue de 14.3 defunciones de menores de un año por cada 1,000 nacidos vivos. En el año 2015 murieron 16,000 niños menores de 5 años cada día por causas evitables o prevenibles como algunos procesos infecciosos, lo que concuerda con datos de la UNICEF donde más del 70% de las muertes infantiles que se producen a nivel mundial se deben a seis causas, de las cuales cuatro son infecciosas: diarrea, paludismo, infecciones neonatales y neumonía, por lo que instaurar herramientas más precisas y efectivas en la detección de procesos infecciosos es una urgencia global.

Innovar el uso de herramientas ya existentes como la procalcitonina para el inicio de tratamiento oportuno en los procesos infecciosos es una alternativa viable. El objetivo de este estudio de observación retrospectiva es determinar si existe un punto de corte en los valores de procalcitonina para predecir la identificación bacteriana de un hemocultivo positivo. Los datos generados serían una herramienta rápida para la instauración temprana de una terapia antimicrobiana dirigida, consecuentemente esperaríamos un impacto positivo en la sobrevida y de acuerdo a algunos reportes una disminución de los costos intrahospitalarios.

4. OBJETIVO GENERAL

Determinar el punto de corte para la predicción de cada grupo de microorganismos en un hemocultivo positivo.

4.1. Objetivos específicos

Determinar puntos de corte para la predicción de un hemocultivo positivo.
Correlacionar los valores de la biometría hemática con la predicción de un hemocultivo positivo.
Determinar puntos de corte para la predicción de cada microorganismo específico.

5. METODOLOGÍA

5.1. Diseño del estudio

Estudio retrospectivo observacional con recolección de datos clínicos como la patología de base y demográficos (sexo, edad) de todos los pacientes con procalcitonina positiva y hemocultivo positivo subsecuente a partir del sistema electrónico de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo comprendido entre enero 2014 y noviembre 2017.

5.2. Población de estudio

Expedientes de pacientes con hemocultivo positivo y valor de procalcitonina previa al cultivo atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría

5.3. Población elegible

Expedientes de pacientes que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría entre enero 2011 y abril 2018.

5.4. Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Expediente clínico completo.
- Edad menor a 18 años.
- Al menos un hemocultivo positivo.
- Tener un resultado de procalcitonina que además coincida con la presencia del hemocultivo positivo en el proceso infeccioso del ingreso hospitalario.
- Solo un episodio infeccioso por paciente. Definido como el periodo asociado con uno o más hemocultivos positivos del mismo organismo.

Criterios de exclusión

- Pacientes con hemocultivo negativo.
- Hemocultivos duplicados.

5.5. Tamaño de la muestra

Al ser un estudio descriptivo como tamaño de la muestra se incluyeron todos los expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

5.6. Procedimiento de hemocultivos

Cada muestra fue inoculada en frascos de hemocultivos aeróbicos, incubándose en un sistema automatizado. La identificación de los microorganismos que se consideraron clínicamente relevantes utilizaron los siguientes criterios: 1) Detección en dos o más cultivos con la referencia del clínico como la causa del proceso infeccioso; 2) Detección en un set de hemocultivo pero consistente con el foco infeccioso del mismo paciente durante el mismo tiempo del episodio; 3) Detección de una especie relacionada a la etiología del proceso infeccioso en un solo set de hemocultivo. Especies de *Staphylococcus coagulasa* negativos, *Corynebacterium*

spp. u otros comensales de la piel serán considerados contaminantes si sólo crecieron en un hemocultivo.

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las pruebas estadísticas se realizaron a través del programa SPSS versión 21. Los valores fueron representados en medias y porcentajes. Se otorgó significancia estadística a las pruebas con valores de $p < 0.05$. La prueba de X^2 se utilizó como prueba para la asociación de las variables categóricas. Las comparaciones múltiples se realizaron con la prueba de Krukal-Wallis. El análisis de la curva de características operativas del receptor (curva ROC) se realizó para determinar los puntos de corte de la PCT, además del índice de Youden para los puntos de corte discriminatorios.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo fue diseñado observando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecido en las normas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975, la 35a Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41a Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48a Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52a Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Puesto que se trató de un estudio retrospectivo, no se requirió el consentimiento/asentimiento informado.

8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Se especifica en el **Anexo 2**.

9. RESULTADOS

9.1. Características demográficas

Entre Enero 2011 y Abril 2018 se obtuvieron 41,836 hemocultivos, de los cuales 5,059 fueron positivos. De un total de 311 hemocultivos, se excluyeron; 2 polimicrobianos, 68 contaminados y 121 duplicados (**Fig. 1**). Para el análisis de este estudio, se obtuvo una muestra de 120 hemocultivos positivos, de los cuales fueron 65 (54%) masculinos, edad media de 55 ± 67 meses. El 44.2% de los casos presentó inmunodeficiencia como diagnóstico de base. La media general de PCT fue de 15.3 mcg/L.

9.2. Niveles de PCT por Inmunodeficiencia

La media de PCT de los casos con inmunodeficiencia fue 26.68 mcg/L (0.1-243 mcg/L) vs. 8.78 mcg/L (0.3-130 mcg/L) en población inmunocompetente. Al comparar la media de PCT entre ambos grupos encontramos significancia estadística ($p < 0.05$, IC 95%).

La distribución de los valores de PCT en los casos de inmunodeficiencia se muestran en la **tabla 1**. Los tipos de inmunodeficiencia más prevalentes fueron; hematológica en 28 casos (53.8%) e inmunodeficiencia primaria en 5 casos (9.6%). Los casos con inmunodeficiencia hematológica (leucemia aguda, síndrome hemofagocítico, etc.) presentaron una media de PCT más alta con un valor de 31.4 mcg/L, seguidos de los pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas con 16.9 mcg/L. Solo se presentó un caso de inmunodeficiencia por fármacos en una paciente con artritis idiopática juvenil tratada con metrotexate, con un valor de PCT de 180 mcg/L. No encontramos una diferencia significativa al comparar las medias de PCT de acuerdo al tipo de inmunodeficiencia ($p \geq 0.05$).

9.3. Niveles de PCT por microorganismos

Los niveles de PCT media de cada microorganismo se ilustran en la **figura 2**. De acuerdo a los microorganismos, los bacilos Gram negativos (BGN) fueron los más prevalentes con un 65.8% (79) de los casos, seguidos de un 24.2% (29) y 10% (12) de casos ocasionados por cocos Gram positivos (BGP) y levaduras respectivamente. No encontramos diferencias entre las edades de infección para cada grupo ($p=0.192$). Las diferencias en las medias de PCT de acuerdo a los grupos de microorganismos fueron significativas ($p= < 0.001$). El nivel medio de PCT fue más alto en las BGN con una media de 18.2 ± 34.2 vs 13.1 ± 36 mcg/L en las CGP. La media para las levaduras fue de 1.9 ± 1.69 mcg/L con un rango de 0.2-5.5 mcg/L.

Los niveles de PCT para cada bacteria se observan en la **tabla 2**. Al desglosar los valores de PCT por tipo de bacteria encontramos los niveles más altos en:

1) *Streptococcus beta hemolitico* 39.3 mcg/L, 2) *Klebsiella pneumoniae* 28.4 mcg/L (0.46-243.4 mcg/L) y 3) *Streptococcus pneumoniae* 25.8 mcg/L (1.2-50.4 mcg/L).

9.4. Comparación de la sensibilidad y especificidad para cada grupo de microorganismos

Para evaluar la agudeza diagnóstica de la PCT en la identificación de un microorganismo patógeno en hemocultivos se realizaron curvas ROC (**Fig. 3**). Al establecer un punto de corte de 0.5 mcg/L encontramos una sensibilidad de 58% y una especificidad de 35% con área bajo la curva de .639 (IC 95%, 0.519-0.760, $p \leq 0.05$). Al dividir la población en subgrupos, encontramos en los casos con inmunodeficiencia una sensibilidad de 82% y especificidad de 53% (AUC 0.635, IC 95%. 0.457-0.812) vs 55% de sensibilidad y 20% de especificidad en inmunocompetentes (AUC 0.660, IC 95%, 0.506-0.813) para la predicción de un hemocultivo positivo.

En el análisis general por grupo de microorganismo, encontramos una sensibilidad de 78% y especificidad de 53% (AUC 0.581, IC 95%, 0.402-0.761) para CGP vs sensibilidad de 60.9% y especificidad de 33.3% (AUC 0.640, IC 95%, 0.429-0.851) para BGN. En el caso de levaduras, encontramos una sensibilidad de 75% y especificidad de 25%, con un área bajo la curva de 0.734 (IC 95%, 0.444-1).

Al realizar un análisis por subgrupos encontramos una sensibilidad de 87.5% y especificidad de 16.7% (AUC 0.906, IC 95%, 0.748-1) en la identificación de BGN dentro de los casos con inmunodeficiencia. En los casos inmunocompetentes encontramos una sensibilidad de 78.8% con una especificidad de 22.2% (AUC 0.744, IC 95%, 0.542-0.946) para la identificación de BGP. Ambas pruebas con una $p < 0.05$.

10. DISCUSIÓN

Nuestro estudio es el primero en evaluar el uso de PCT como método comparativo entre patógenos en población pediátrica, incluyendo pacientes con inmunodeficiencia. Los resultados de nuestro trabajo muestran una diferencia estadísticamente significativa de los valores de PCT para cada grupo de microorganismos, lo que permite correlacionar el nivel de PCT directamente. Los niveles de PCT para BGN son significativamente más altos en comparación con CGP e infecciones fúngicas con un media de 18.2 mcg/L lo que concuerda con lo descrito en la literatura para población adulta^{37,44,49}. Yan et al.⁴⁴ reportaron una sensibilidad y especificidad de 72.4% y 51% respectivamente con un punto de corte de 0.495 mcg/L, lo que corresponde con lo reportado en nuestro estudio para BGN con una sensibilidad de 75% y especificidad de 53% (AUC 0.581, IC 95%; 0.402-0.761) para un punto de corte de 0.5 mcg/L.

En este estudio encontramos una sensibilidad y especificidad para la predicción de un hemocultivo positivo de 58% y 35% respectivamente, con un punto de corte de 0.5 mcg/L (AUC de 0.639, IC95%, 0.519-0.760), el punto de corte es bajo ya que solo se incluyeron hemocultivos positivos en escenarios de sepsis; sin embargo, concordamos con la recomendación de otros autores de mantener un punto de corte bajo para PCT en áreas de urgencias, como punto de partida para el inicio del tratamiento con antibióticos³⁷.

El rol de la PCT en la predicción de BGP como *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa* negativos fue evaluado por W. Shomali et al.⁴¹ reportando niveles más altos para *S. aureus* con una media de 0.85 mcg/L vs 0.26 mcg/L respectivamente. En otro estudio realizado por S.T. Yan et al.⁴⁴ la media de *S. coagulasa* negativo fue de 0.34 mcg/L vs 1.18 mcg/L en *S. aureus*. Estos reportes contrastan con nuestro estudio donde la media de *Staphylococcus coagulasa* negativo fue significativamente más alta con una media de 17.3 mcg/L; esto probablemente secundario a un mayor número de aislamientos.

Hasta el momento son pocos los estudios que avalan el uso de PCT como marcador subrogado de infección fúngica invasiva por *Candida* spp y solo hay un reporte previo que compara *Candida* spp. y bacterias realizado en población adulta^{50,51,52}. Dentro de nuestro estudio la PCT en *Candida* spp. mostro una media de 1.9 mcg/L, con un punto de corte de 0.5 mcg/L encontramos una sensibilidad de 75% y especificidad de 25% con un área bajo la curva de 0.734 (IC 95%, 0.444-1). Cortegiani et al.⁴³ reportaron un sensibilidad de 86.8% y una especificidad de 87.4% con un punto de corte de 0.99 mcg/L. En nuestro estudio no se obtuvo la identificación de la especie; sin embargo, otros autores no han reportado diferencia significativa entre los valores de PCT al comparar *C. albicans* con otras especies de *Candida*. Los reportes comparativos de *Candida* spp contra bacterias concuerdan con el hallazgo de nuestro estudio, donde los niveles de PCT son significativamente más bajos para *Candida* spp, algunas teorías como; 1) una respuesta inmune menor en pacientes sobreinfectados por *Candida* spp durante un episodio de sepsis o 2)

una vía de respuesta inflamatoria alterna frente a levaduras han sido propuestas para justificar esta diferencia ⁴⁹. Los reportes de niveles bajos de PCT en *Candida* spp en conjunto con nuestros resultados, representan un valor predictivo negativo alto para *Candida* spp en los casos de sepsis con etiología a determinar, de manera que se podría excluir a como el agente causal.

Los estudios sobre el uso de procalcitonina en población con inmunodeficiencia o inmunosupresión son escasos en la literatura; sin embargo, no hay reportes previos del uso de PCT como predictor de identificación microorganismos patógenos en esta población ^{29,30,53-55}. En nuestro estudio, el 44% de los casos presentaron diferentes tipos de inmunodeficiencia. Al comparar la media de PCT con la población inmunocompetente, encontramos una diferencia significativa con una media de 26.68 mcg/L vs. 8.78 mcg/L respectivamente ($p < 0.05$). Los tipos de inmunodeficiencia más prevalentes fueron de tipo hematológica en 28 casos e inmunodeficiencia primaria en 5 casos. Los casos con inmunodeficiencia hematológica presentaron un nivel de PCT más alto (media de 31.4 mcg/L) en comparación con los demás tipos de inmunodeficiencia; sin embargo, al analizar la media de PCT entre cada tipo de inmunosupresión no encontramos diferencia significativa. Al realizar una curva ROC, sólo en el grupo de pacientes con inmunodeficiencia encontramos una sensibilidad de 87.5% para la detección de BGN con una área bajo la curva de 0.906 (IC95%, 0.748-1), este resultado concuerda con los reportes de población adulta donde se excluyen los casos con probable inmunodeficiencia, por lo que podría ser un marcador de utilidad en esta población.

Nuestro estudio presenta las siguientes limitaciones; 1) el diseño es retrospectivo, 2) debido a los criterios de exclusión, el tamaño de la muestra fue pequeño, sólo el 2.3% del total de hemocultivos fueron incluidos, por lo que son necesarios estudios con una muestra mayor para poder arrojar valores más representativos, 3) por último, la toma de PCT no fue seriada, por lo que el punto máximo que se obtiene después de 12 a 24 horas de iniciado el estímulo no fue registrado, este valor podría representar variaciones significativas.

11. CONCLUSIÓN

Nuestro estudio sugiere variaciones significativas de los niveles de PCT para distinguir entre cada grupo de microorganismos. Además el uso de PCT debe ser considerado en población pediátrica con inmunodeficiencia como marcador subrogado de infección bacteriana, principalmente por BGN. Es necesaria realización de más estudios con una mayor población pediátrica para confirmar nuestros resultados.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Fran Balamuth, Scott L. Weiss, Mark I. Neuman, Halden Scott, Patrick W. Brady, Raina Paul, Reid W.D. Farris, Richard McClead, Katie Hayes, David Galeski, Matt Hall S, S. Shah; Elizabeth R. Alpern. Pediatric Severe Sepsis in US Children's Hospitals. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(9):798–805.
2. Singer, M. et al., Bellomo R, Bernard GR, Chiche J, Craig M, Hotchkiss RS, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10.
3. Hawiger J, Veach RA, Zienkiewicz J. New paradigms in sepsis: From prevention to protection of failing microcirculation. *J Thromb Haemost*. 2015;13(10):1743–56.
4. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2004;39(2):206–17. Available from:
5. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an Acute Phase Marker. *Ann Clin Biochem An Int J Biochem Lab Med*. 2001;38(5):483–93.
6. Pierce R, Bigham MT, Giuliano JS. Use of procalcitonin for the prediction and treatment of acute bacterial infection in children. *Curr Opin Pediatr [Internet]*. 2014;26(3):292–8.
7. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med [Internet]*. 1999;134(1):49–55.
8. Balog A, Ocsovszki I, Mándi Y. Flow cytometric analysis of procalcitonin expression in human monocytes and granulocytes. *Immunol Lett*. 2002;84(3):199–203.
9. Assicot D, Carsin, H et al. MG. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1999;341:515–18.
10. Matwiyoff GN, Prahl JD, Miller RJ, Carmichael JJ, Amundson DE, Seda G, et al. Immune regulation of procalcitonin: Abiomarker and mediator of infection. *Inflamm Res*. 2012;61(5):401–9.
11. Georgopoulou AP, Savva A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Georgitsi M, Raftogiannis M, Antonakos N, et al. Early changes of procalcitonin may advise about prognosis and appropriateness of antimicrobial therapy in sepsis. *J Crit Care*
12. Dahaba AA. Procalcitonin for early prediction of survival outcome in postoperative critically ill patients with severe sepsis. *Br J Anaesth [Internet]*. 2006;97(4):503–8.
13. Nylen ES, Whang KT, Snider RH Jr, Steinwald PM, White JC BK. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med*. 1998;26(6):1001.
14. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: A harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol*. 2010;159(2):253–64.

15. Wei JX, Verity A, Garle M, Mahajan R W V. Examination of the effect of procalcitonin on human leucocytes and the porcine isolated coronary artery. *Br J Anaesth*. 2008;100(5):612–21.
16. Casado Flores J, Blanco Quirós a. Procalcitonina: un nuevo marcador de infección bacteriana. *An Pediatría [Internet]*. 2001;54(1):69–73.
17. Cha JK, Kwon KH, Byun SJ, Ryoo SR, Lee JH, Chung J, et al. Clinical value of procalcitonin for suspected nosocomial bloodstream infection. *Korean J Intern Med*. 2017;
18. Riedel S, Melendez JH, An AT, Rosenbaum JE, Zenilman JM. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. *Am J Clin Pathol*. 2011;135(2):182–9.
19. Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med* . 2017;1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-017-0795-7>
20. Blommendahl J, Janas M, Laine S, Miettinen A, Ashorn P. Comparison of procalcitonin with CRP and differential white blood cell count for diagnosis of culture-proven neonatal sepsis. *Scand J Infect Dis*. 2002;34(8):620–2.
21. Rossum AMC Van, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(10):620–30.
22. Auriti C, Fiscarelli E, Ronchetti MP, Argentieri M, Marrocco G, Quondamcarlo A, et al. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(5):F368–70.
23. Guven H, Altintop L, Baydin A, Esen S, Aygun D, Hokelek M, et al. Diagnostic value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis. *Am J Emerg Med*. 2002;20(3):202–6.
24. Tian G, Pan SY, Ma G, Liao W, Su QG, Gu BC, et al. Serum levels of procalcitonin as a biomarker for differentiating between sepsis and systemic inflammatory response syndrome in the neurological intensive care unit. *J Clin Neurosci*. 2014;21(7):1153–8.
25. Anand D, Das S, Bhargava S, Srivastava LM, Garg A, Tyagi N, et al. Procalcitonin as a rapid diagnostic biomarker to differentiate between culture-negative bacterial sepsis and systemic inflammatory response syndrome: A prospective, observational, cohort study. *J Crit Care*. 2015;30(1):6–11.
26. Kim MH, Lim G, Kang SY, Lee WI, Suh JT, Lee HJ. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever. *Yonsei Med J*. 2011;52(2):276–81.
27. Bernard L1, Ferrière F, Casassus P, Malas F, Lévêque S, Guillevin L LO. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. *Clin Infect Dis*. 1998;27(4):914–5.
28. Bele N, Darmon M, Coquet I, Feugeas J-P, Legriel S, Adaoui N, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin in critically ill immunocompromised patients. *BMC Infect Dis*. 2011;11(1):224.
29. Fleischhack G, Cipic D, Juettner J, Hasan C, Bode U. Procalcitonin-a sensitive inflammation marker of febrile episodes in neutropenic children with cancer. *Intensive Care Med*. 2000;26 Suppl 2:S202-11.
30. Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, Hasan C, Bode U. Procalcitonin in paediatric

- cancer patients: Its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. *Br J Haematol.* 2000;111(4):1093–102.
31. Pérez MP, Chavarría AP, Saucedo A, Sánchez JA, Franco J, Li G. Índice procalcitonina/proteína C reactiva (PCT/PCR) como predictor de mortalidad en pacientes con choque séptico. *Rev la Asoc Mex Med Crítica y Ter Intensiva.* 2015;XXIX(2):64–9.
 32. Gür ALI, Oguzturk H, Köse A, Turtay MG, Ersan V. Prognostic Value of Procalcitonin, CRP, Serum Amyloid A, Lactate and IL-6 Markers in Liver Transplant Patients Admitted to ED with Suspected Infection. *In Vivo (Brooklyn).* 2017;31(6):1179–85.
 33. Díez-Padriza N, Bassat Q, Morais L, O’Callaghan-Gordo C, Machevo S, Nhampossa T, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as predictors of blood culture positivity among hospitalised children with severe pneumonia in Mozambique. *Trop Med Int Heal.* 2012;17(9):1100–7.
 34. Caffarini EM, DeMott J, Patel G, Lat I. Determining the clinical utility of an absolute procalcitonin value for predicting a positive culture result. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(5).
 35. Yu Y, Li X-X, Jiang L-X, Du M, Liu Z-G, Cen Z-R, et al. Procalcitonin levels in patients with positive blood culture, positive body fluid culture, sepsis, and severe sepsis: a cross-sectional study. *Infect Dis (Auckl) [Internet].* 2016;48(1):63–9.
 36. Arai T, Ohta S, Tsurukiri J, Kumasaka K, Nagata K, Okita T, et al. Procalcitonin levels predict to identify bacterial strains in blood cultures of septic patients. *Am J Emerg Med.* 2016;34(11):2150–3.
 37. Liu HH, Zhang MW, Guo JB, Li J, Su L. Procalcitonin and C-reactive protein in early diagnosis of sepsis caused by either Gram-negative or Gram-positive bacteria. *Ir J Med Sci.* 2017;186(1):207–12.
 38. Guo SY, Zhou Y, Hu QF, Yao J, Wang H. Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *Am J Med Sci [Internet].* 2015;349(6):499–504. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0000000000000477>
 39. He C, Wang B, Wang Y, Shen Y. Can procalcitonin be used to diagnose Gram-negative bloodstream infection? Evidence based on a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21:3253–61.
 40. Arai T, Kumasaka K, Nagata K, Okita T, Oomura T, Hoshiai A, et al. Prediction of blood culture results by measuring procalcitonin levels and other inflammatory biomarkers. *Am J Emerg Med.* 2014;32(4):330–3.
 41. Shomali W, Hachem R, Chaftari AM, Bahu R, El Helou G, Jiang Y, et al. Can procalcitonin differentiate *Staphylococcus aureus* from coagulase-negative staphylococci in clustered gram-positive bacteremia? *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;76(2):158–61.
 42. Schuetz P, Mueller B, Trampuz A. Serum procalcitonin for discrimination of blood contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci. *Infection.* 2007;35(5):352–5.
 43. Cortegiani A, Russotto V, Montalto F, Foresta G, Accurso G, Palmeri C, et al. Procalcitonin as a marker of *Candida* species detection by blood culture and

- polymerase chain reaction in septic patients. *BMC Anesthesiol* [Internet]. 2014;14(1):9.
44. Yan ST, Sun LC, Jia HB, Gao W, Yang JP, Zhang GQ. Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. *Am J Emerg Med*. 2017;35(4):579–83.
 45. Schuetz P, Muller B C-CM. Procalcitonin to initiate or dis-continue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;
 46. Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC MJ. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med*. 2011;39:1792–9.
 47. Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: A prospective cohort trial. *Chest*. 2010;138(1):121–9.
 48. Cohen JF, Leis A LT. Procalcitonin predicts response to beta-lactam treatment in hospitalized children with community-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2012;7.
 49. Charles PE, Ladoire S, Aho S et al (2008) Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. *BMC Infect Dis* 8:38
 50. Martini A, Gottin L, Menestrina N, Schweiger V, Simion D, Vincent J-L: Procalcitonin levels in surgical patients at risk of candidemia. *J Infect* 2010,60(6):425–430.
 51. Brodská H, Malíčková K, Adámková V, Benáková H, S'tastná MM, Zima T: Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gramnegative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. *Clin Exp Med* 2012:1–6.
 52. Montagna M, Coretti C, Caggiano G: Procalcitonin: a possible marker of invasive fungal infection in high risk patients? *J Prev Med Hyg* 2011,52(1):38.
 53. Staehler M, Hammer C, Meiser B, Reichart B (1997) Procalcitonin: a new marker for differential diagnosis of acute rejection and bacterial infection in heart transplantation. *Transplant Proc* 29:584-585
 54. A1-Nawas B, Shah PM (1996) Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis. *Infection* 24:434--436
 55. Meisner M, Tschalkowsky K, Schmidt J, Schuttler J (1996) Procalcitonin (PCT) - Indications for a new diagnostic parameter of severe bacterial infection and sepsis in transplantation, immunosuppression and cardiac assist devices. *Cardiovascular Engineering* 1: 67-76

ANEXOS

Anexo1. Variables de estudio

Las variables que se incluirán en el presente estudio se enumeran a continuación:

Nombre de la Variable	Definición Operacional	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Genero	Genotipo sexual que se encuentra en la parte superior de cada hoja generada por el expediente electrónico	Cualitativa nominal dicotómica	1=Femenino 2=Masculino
Edad	Edad en meses que se encuentra en la parte superior de cada hoja generada por el expediente electrónico	Cuantitativa de escala continua	Meses
Germen	Microorganismo aislado en hemocultivo compatible con la clínica del padecimiento actual	Cualitativa nominal policotómica	Abierta
Tinción de Gram	Técnica de tinción para la identificación bacteriana	Cualitativa nominal dicotómica	1= Gram negativo 2= Gram positivo
Diagnóstico de base	Diagnóstico realizado previo a este internamiento consignado en la hoja de ingreso	Cualitativo nominal policotómica	Abierta
Procalcitonina	Reactante de fase aguda que se altera en la respuesta inflamatoria	Cuantitativo de escala continua	Mcg/L
Leucocitos	En biometría hemática al ingreso	Cuantitativo de escala continua	Cel/mm ³
Linfocitos	En biometría hemática al ingreso	Cuantitativo de escala continua	Cel/mm ³
Neutrófilos	En biometría hemática al ingreso	Cuantitativo de escala continua	Cel/mm ³
Plaquetas	En biometría hemática al ingreso	Cuantitativo de escala continua	Cel/mm ³

Anexo 2. Cronograma de Actividades

Actividad	2018 Febrero	2018 Marzo	2018 Abril	2018 Mayo	2018 Junio	2018 Julio	2018 Agosto	2018 Septiembre
Elaboración de protocolo de investigación								
Presentación de protocolo y aprobación por comité de investigación								
Revisión de expedientes y recolección de datos								
Análisis de datos								
Elaboración de informe final								
Presentación de informe final al Comité de Investigación								

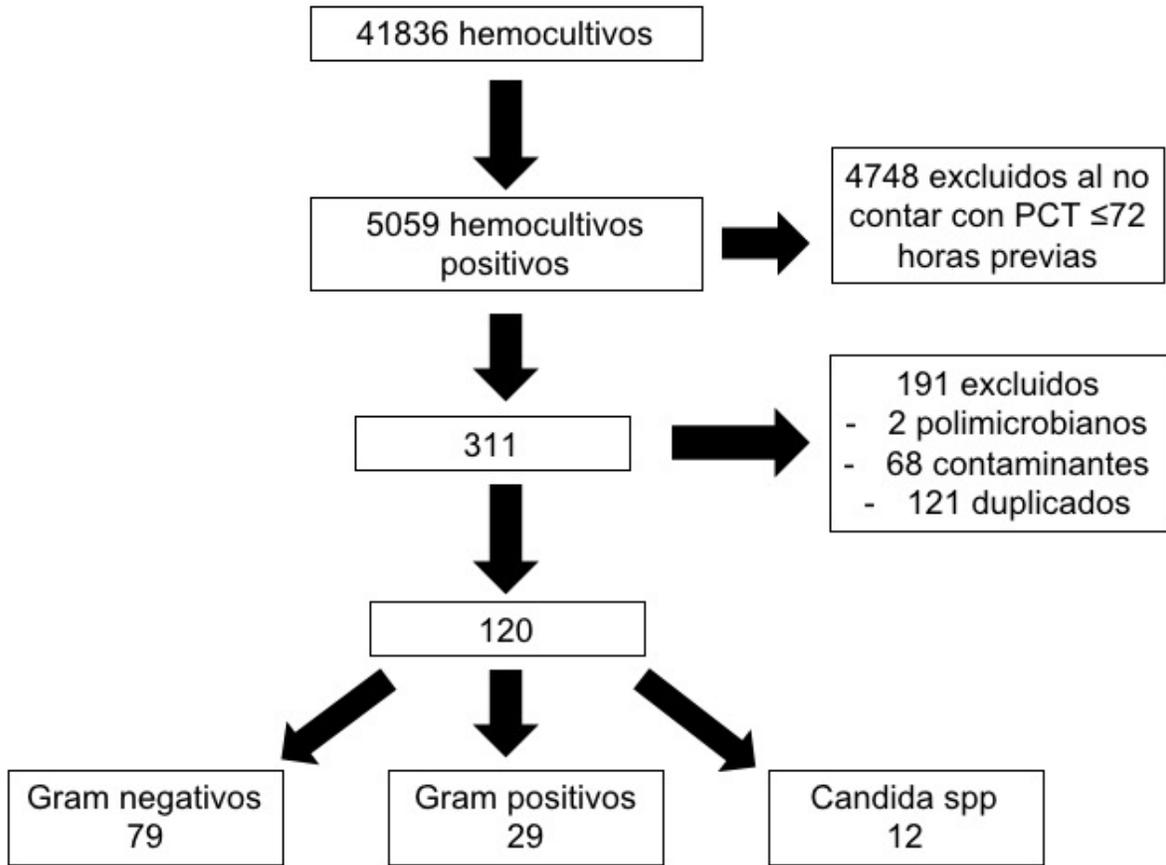


Figura 1. Selección de la muestra. Revisión retrospectiva del periodo comprendido entre Enero 2011 y Abril 2018

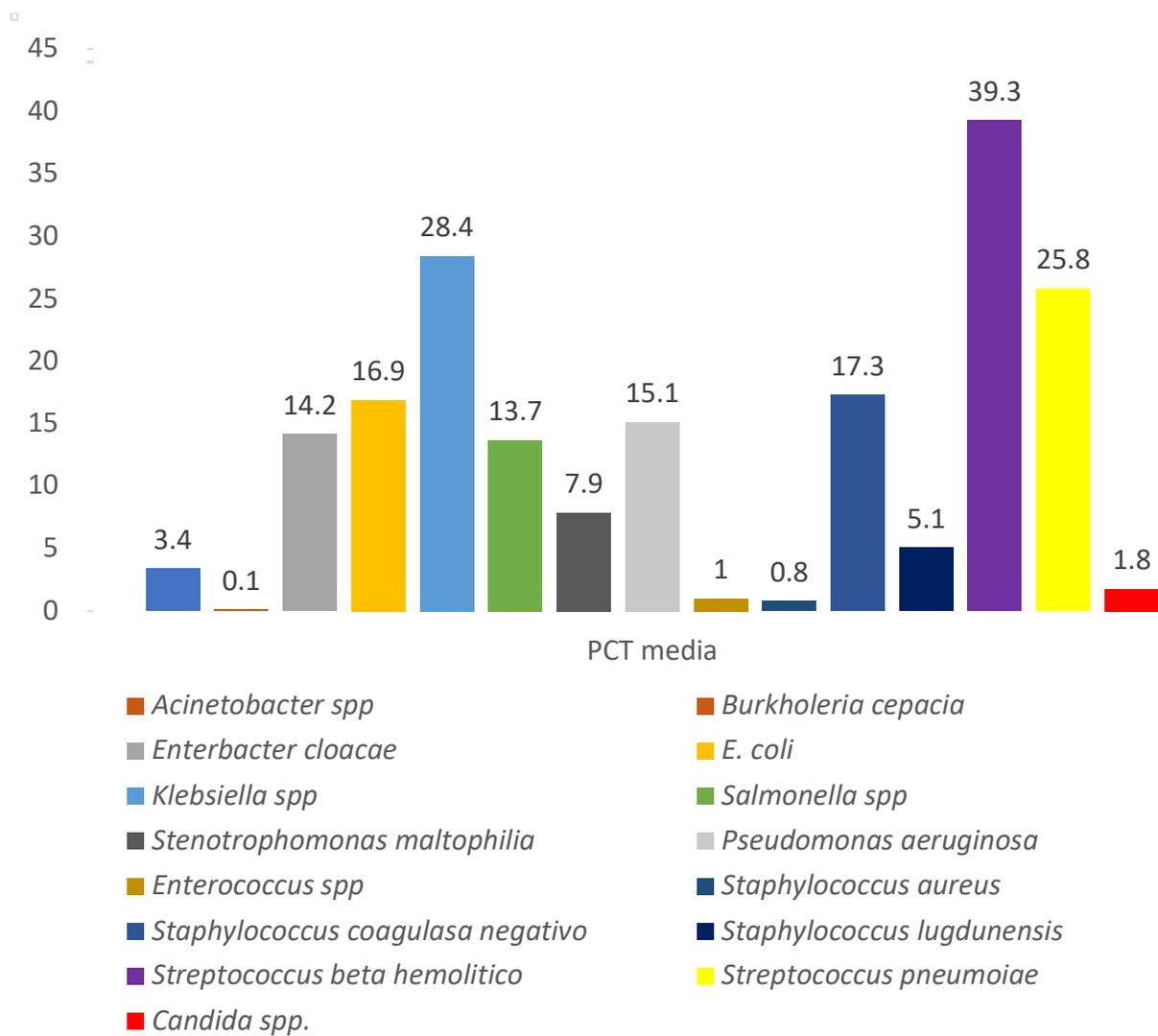
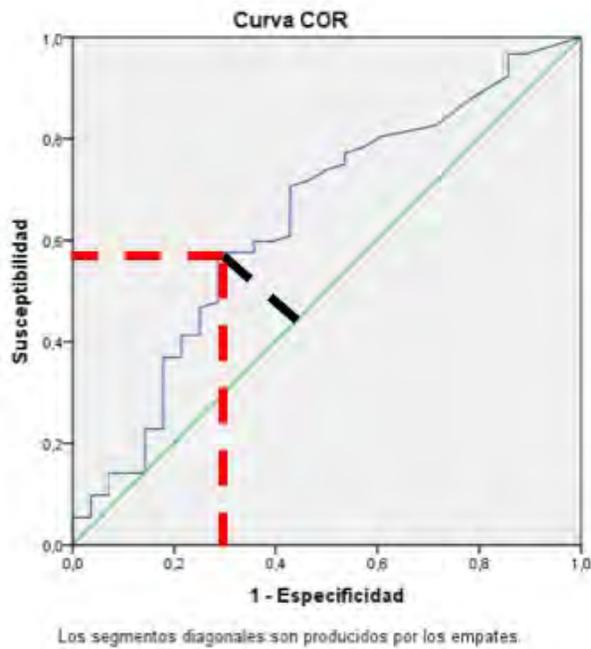


Figura 2. Nivel de PCT de acuerdo al tipo de microorganismos



Punto de corte.- 0.5
ng/ml

AUC: .639 (IC 95%, 0.519 –
0.760)
P: .026
SENS: 58%
ESP: 35%

Figura 3. Curva ROC de PCT en la muestra general

Tabla 1.
Nivel de PCT de acuerdo al tipo de inmunodeficiencia

Tipo de ID ^{a,c}	n (%)	Media de PCT (mcg/L)	Valor de P
TOS ^c	2 (3.8)	2.4	0.15
IDP ^c	5 (9.6)	3.8	
Hematológica	28 (53.8)	31.4	
TCPH	2 (3.8)	23.8	
Tumor sólido	5 (9.6)	9.3	
Sx. nefrótico	3 (5.8)	16.9	
Sx. Down	3 (5.8)	1.14	
Desnutrición severa	3 (5.8)	1.9	
Fármacos	1 (1.9)	180	

^a Del total de pacientes con inmunodeficiencia = 53

^b Prueba de Kruskal-Wallis

^c Inmunodeficiencia (ID), Inmunodeficiencia primaria (IDP), Trasplante de organo solido (TOS)

Tabla 2.
Niveles de PCT correspondientes a los patógenos aislados

Microorganismo	n (%)	Media de PCT mcg/L	Rango
BACILOS GRAM NEGATIVOS	79	18.2	0.3 – 243.4
<i>Acinetobacter spp</i>	3 (2.5)	3.4	0.99 - 8.16
<i>Burkholderia cepacia</i>	2 (1.7)	0.1	0.09 - 0.21
<i>Enterobacter cloacae</i>	7 (5.8)	14.2	0.18 - 45.8
<i>E. coli</i>	18 (15)	16.9	0.26 - 93.6
<i>Klebsiella spp</i>	25 (20.8)	28.4	0.46 - 243.4
<i>Salmonella spp</i>	3 (2.5)	13.7	0.43 - 34.9
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	6 (5)	7.9	0.03 - 40
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15 (12.5)	15.1	0.33 - 76.6
COCOS GRAM POSITIVOS	29	13.1	0.03-180
<i>Enterococcus spp</i>	3 (2.5)	1	0.4-2.2
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (6.7)	0.8	0.7-3
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	11 (9.2)	17.3	0.1-180
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	2 (1.7)	5.1	0.03-101
<i>Streptococcus beta hemolitico</i>	3 (2.5)	39.3	7.3-65
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (1.7)	25.8	1.2-50.4
LEVADURAS	12	1.9	0.2-5.5
<i>Candida spp</i>	12 (10)	1.9	0.2-5.5