



**Universidad Nacional Autónoma de México**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**CENTRO MÉDICO ABC**

**LA CINÉTICA EN LOS NIVELES DE PROCALCITONINA COMO INDICADOR DE  
RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN LOS PRIMEROS DÍAS DE  
UROSEPSIS**

**TESIS**  
**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:**

**PATOLOGÍA CLÍNICA**

**PRESENTA**  
**DR. JESÚS SONI GALLARDO**

**TUTORES:**  
**DR. CARLOS EDUARDO AGUIRRE MORALES**  
**TUTOR PRINCIPAL**  
**CENTRO MÉDICO ABC**

**DR. VIRGILIO MELGAR MANZANILLA**  
**TUTOR METODOLÓGICO**  
**CENTRO MÉDICO ABC**

**CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

1. Datos del alumno	
Apellido paterno	Soni
Apellido materno	Gallardo
Nombre	Jesús
Teléfono	8186027676
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Medicina
Posgrado	Patología Clínica
Número de cuenta	516211839
2. Datos del asesor	
Apellido paterno	Aguirre
Apellido materno	Morales
Nombre	Carlos Eduardo
Apellido paterno	Melgar
Apellido materno	Manzanilla
Nombre	Virgilio
3. Datos de la tesis	
Título	LA CINÉTICA EN LOS NIVELES DE PROCALCITONINA COMO INDICADOR DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN LOS PRIMEROS DÍAS DE UROSEPSIS
Número de páginas	37
Año	2018
Número de registro	TABC-19-08

## INDICE

<b>Concepto</b>	<b>Página</b>
<b>Resumen</b>	<b>4</b>
<b>Introducción</b>	<b>5-10</b>
<b>Justificación</b>	<b>11</b>
<b>Objetivos</b>	<b>11</b>
<b>Material y Métodos</b>	<b>12-19</b>
<b>Resultados</b>	<b>19</b>
<b>Discusión</b>	<b>27-31</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>32</b>
<b>Referencias</b>	<b>33</b>

## RESUMEN

**Introducción:** La urosepsis es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los servicios hospitalarios. Necesitamos indicadores que proporcionen información rápida para la modificación del antibiótico en los pacientes con esta patología. Un biomarcador prometedor es la procalcitonina (PCT), precursor de la hormona calcitonina. La PCT se eleva en las 6 horas siguientes desde la manifestación clínica inicial de sepsis y disminuye cuando la infección grave es controlada. Concentraciones normales en pacientes sanos son considerados en niveles de PCT  $<0,1\mu\text{g/L}$  y niveles altos de PCT ( $>0.5\mu\text{g/L}$ ) se encuentran relacionadas a infecciones bacterianas.

**Objetivos:** Relacionar en días consecutivos la cinética en los niveles de PCT en los pacientes con urosepsis y determinar que modificaciones se realizaron en los esquemas antibióticos de estos pacientes de acuerdo a los ascensos y descensos de niveles.

**Métodos.** Se realizó una revisión de los expedientes del 1 de enero de 2014 al 31 de marzo de 2018 de los pacientes que ingresaron al Centro Médico ABC con diagnóstico de urosepsis, sospechado de manera inicial con manifestaciones clínicas y exámenes de laboratorio, confirmándose con el aislamiento en cultivos. Era necesario que tuvieran más de una medición de PCT desde su ingreso. Se describieron las variables demográficas, parámetros de laboratorio, comorbilidades, historia clínica, idoneidad de tratamiento, antibiótico empírico, actitud terapéutica con PCT y microorganismos aislados.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 220 pacientes con mediana de edad de 68 años y predominio del sexo masculino. En el aislamiento de los microorganismos, la familia Enterobacteriaceae fue la predominante con 196 aislamientos. En cuanto a la actitud terapéutica con la cinética de la PCT, la mayoría de los pacientes siguieron con su mismo tratamiento empírico (72.3%), sin embargo la segunda actitud terapéutica más frecuente fue la modificación del antimicrobiano con un aumento de los niveles de PCT entre el D1 y D2 (20%). El ertapenem fue el antibiótico donde se observó una diferencia estadística significativa en su uso en los pacientes respondedores y no respondedores, siendo el de mayor proporción en elección en los pacientes respondedores en comparación con los no respondedores (61.7% versus 46%,  $p < 0.020$ ). Se encontró importancia estadística en el manejo de los médicos, realizando modificación del esquema antimicrobiano cuando hubo un tratamiento antibiótico no apropiado y aumento de niveles de PCT entre el D1 y el D2 ( $n=31$ , 53.4%) en comparación con el tratamiento apropiado y aumento de los niveles, donde sólo se decidió realizar la modificación en 13 pacientes (8%) ( $p < 0.001$ ). La magnitud de la elevación de PCT entre D1 y D2 es mayor en los pacientes a los que se administró antibioticoterapia empírica inapropiada en relación con aquellos que recibieron moléculas activas apropiadas, se demostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ). El OR de utilizar el tratamiento antibiótico apropiado cuando los niveles de PCT entre el D1 y el D2 (tabla III) disminuyeron al menos 30% fue de 3.74 (IC 95%: 1.77-7.92,  $p < 0.01$ ).

**Conclusión.** Aunque no es rutinario, los médicos tratantes de nuestro centro si utilizan los niveles de PCT como un indicador de respuesta a tratamiento antibiótico, guiando los fármacos con la cinética de los niveles de PCT en días subsecuentes.

## INTRODUCCIÓN

La procalcitonina (PCT) es un péptido precursor de la hormona calcitonina (CT), esta última involucrada en la regulación del metabolismo del fósforo y el calcio corporal [1]. Fue identificada por primera vez por Leonard J. Deftos y Bernard A. Roos en los años setenta, donde el nombre de PCT no fue otorgado de manera inmediata, sino era reconocida como una prohormona, la cual era convertida a la hormona final calcitonina dentro de la glándula tiroides [2]. No fue hasta 1989 donde Ghillani y su grupo de trabajo demostraron la medición de la PCT como un precursor de la CT, demostrando en el curso del carcinoma medular de tiroides un aumento de los precursores de la CT y de la hormona madura (es decir CT), sin embargo era de notar que la PCT, como único precursor, solamente se elevaban en enfermedades extratiroides benignas o malignas donde las tasas de CT eran normales o estaban ligeramente aumentadas [3].

En 1993, el Dr. Assicot y su equipo de trabajo en Francia, vieron estas primeras enfermedades extratiroides benignas que causaban elevaciones de la PCT, principalmente eran infecciones bacterianas en niños, que mostraban los cambios que sufría la prohormona, desde su elevación, hasta el rápido descenso tras la administración de antibióticos. Concluyeron que las concentraciones séricas parecen tener una correlación con la severidad de la invasión microbiana [4]. Los estudios posteriores al del Dr. Assicot, describieron esta cinética tan especial que tiene la PCT en sepsis y shock séptico.

La PCT es un miembro de la superfamilia de péptidos de CT, codificada por el gen CAL-1 situado en el brazo corto del cromosoma 11 y está conformado por 116 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 14.5 kDa y su estructura se puede dividir en tres secciones: término amino, CT inmadura y el péptido 1 de la calcitonina carboxilo terminal. [5] En condiciones fisiológicas normales, la CT activa se produce y secreta en las células C de la glándula tiroides después de la segmentación proteolítica de PCT, lo que significa que, en un individuo sano, los niveles de PCT en circulación son

muy bajos (<0,05 ng / ml) [6-8]. Sin embargo, durante la inflamación sistémica secundaria a infección bacteriana, los LPS, la toxina microbiana y los mediadores inflamatorios, como la IL-6 o el TNF- $\alpha$ , inducen el gen CALC-1 en los adipocitos, pero la PCT nunca se escinde para producir una CT. En un individuo sano, la PCT en células endocrinas es producida por CALC-1 por niveles elevados de calcio, glucocorticoides, CGRP, glucagón o gastrina, y se escinde para formar CT, la cual es liberada al torrente sanguíneo [6]. En individuos tiroidectomizados que padecen una infección grave, el aumento de la PCT excluye la posibilidad de que la síntesis sea exclusiva de estas células. Las últimas investigaciones señalan a los monocitos y a los hepatocitos como las principales células encargadas de la liberación de esta prohormona [7-8].

Distinto de la Proteína C Reactiva (PCR) y otros reactantes de fase aguda, los datos existentes sugieren que los niveles de PCT raramente aumentan en respuesta a infecciones virales, lo que indica que PCT puede ser útil para la discriminación entre infecciones bacterianas y virales. Se postula que la falta de respuesta viral resulta de la síntesis estimulada por virus del interferón  $\alpha$  (IFN  $\alpha$ ) por los macrófagos, que a su vez inhibe la síntesis de TNF [21].

La concentración de PCT aumenta rápidamente, en 4-6 horas, en respuesta a la endotoxina bacteriana y las otras sustancias proinflamatorias mencionadas, y alcanza su concentración máxima en aproximadamente 18-24 horas; permanece elevado durante al menos 24-48 horas. La vida media de la PCT es de aproximadamente 24 horas en sangre periférica [9].

La cinética de la PCT en los niños y en los adultos no es comparable con los recién nacidos [7]. A diferencia de los hallazgos en lactantes, niños y adultos, se han observado niveles elevados de PCT incluso en recién nacidos no infectados y sanos en los primeros 4 días de vida. La mayoría de los estudios que han investigado la cinética de la PCT durante los primeros días de vida

(predominantemente recién nacidos a término) no han demostrado una alta concentración de PCT al nacer en recién nacidos sépticos [10].

Las sensibilidad y especificidad de la PCT para detectar infecciones bacterianas con niveles 0.2-0.25 ng/mL fue de 66-77% y 59-68%, respectivamente; y con niveles de 1.1 ng/ml, la sensibilidad y especificidad mejoraron a 97 y 78 % respectivamente. Existe una creciente evidencia que apoya el uso de la PCT como un marcador de infección para mejorar el diagnóstico de infecciones bacterianas e indicar la resolución de la infección, pero siempre acompañado del contexto clínico del paciente y nunca como una sola herramienta [11-12]. Por lo tanto, conociendo su uso como marcador de infección y no dejando de lado la resistencia bacteriana emergente a múltiples agentes antimicrobianos, surge la necesidad de implementar estrategias más eficaces para reducir el uso de agentes antimicrobianos en enfermedades auto-limitadas y no bacterianas y para acortar la duración de los tratamientos antibióticos [13].

Las infecciones del torrente sanguíneo (ITS) son una causa importante de mortalidad mundial en los centros hospitalarios [13]. Existen importantes limitaciones a considerar cuando se utilizan marcadores diagnósticos convencionales, como el hemocultivo y los marcadores de inflamación, para pacientes con sospecha clínica de infección, particularmente en cuanto a la especificidad y sensibilidad subóptima [14]. Estas limitaciones frecuentemente dejan a los médicos con ambigüedad en cuanto a la necesidad de utilizar un tratamiento antibiótico. Como consecuencia, una innecesaria y prolongada exposición a agentes antimicrobianos afecta adversamente el desenlace de los pacientes, mientras una terapia antimicrobiana inapropiada aumenta la resistencia a antibióticos en pacientes, resultando en un problema de salud pública. Usar PCT, que refleja la probabilidad de infección bacteriana y la gravedad de la infección, para guiar la terapia con



antibióticos, es un enfoque persuasivo y basado en evidencia para un uso más racional de los antibióticos. [12, 15].

Varios estudios prospectivos han tratado de explorar si el cambio temprano de la PCT sérica puede aconsejar sobre el desenlace del paciente [13]. Esto podría extrapolarse como información para la idoneidad de la terapia antimicrobiana administrada en caso de que no se disponga de un informe microbiológico [16-18]. Un estudio multicéntrico prospectivo realizado en Grecia evaluó 289 pacientes sépticos en la sala general o la UCI; 33,4% tenían ITS. El estudio demostró que una disminución de la PCT sérica por lo menos en un 30% o su persistencia a niveles  $<0,25$  ng / mL en las primeras 48 h desde el inicio del tratamiento antimicrobiano empírico fue un indicador de supervivencia favorable [odds ratio (OR) Muerte = 0,328, intervalo de confianza del 95% (CI) 0,173-0,621; P = 0,001. Por el contrario, los valores de PCT aumentados o estables indicaron inadecuación de los antimicrobianos administrados (OR = 2,519, IC del 95%: 1,495-4,245; P = 0,003) [16]. La importancia del cambio de la PCT como indicador temprano para el pronóstico fue confirmada por un análisis retrospectivo de los datos de dos centros independientes de atención de los Estados Unidos por Schuetz et al. [13]. Una disminución de la PCT en las primeras 72 horas a partir del valor basal tenía un valor predictivo negativo del 90% para predecir la muerte, mientras que ninguna disminución o un aumento de la PCT a las 72 horas tenían un valor predictivo positivo del 50% [17].

La infección del tracto urinario (ITU), entendida como la respuesta inflamatoria del urotelio ante una invasión bacteriana, es uno de los procesos infecciosos más frecuentes en todas las edades de la vida y también es un factor común del uso de antibióticos y hospitalizaciones [19-20]. En los Estados Unidos, casi 10 millones de pacientes ambulatorios son diagnosticados con ITU cada año [20], y las ITU representan el 16% de todas las hospitalizaciones relacionadas con enfermedades infecciosas y el 6% de todas las muertes relacionadas con enfermedades infecciosas [21]. La edad

media de estos pacientes es  $56 \pm 24$  años, el 64,6% son mujeres y el 18,9% de las ITU precisan ingreso hospitalario [22]. La mayoría de los casos se tratan ambulatoriamente, pero es muy importante, desde el mismo triaje en el departamento de emergencias, detectar aquellos que requieren hospitalización [23] y los que cumplen criterios de sepsis o shock séptico, en los que el reconocimiento de la urosepsis precisa de la administración precoz y adecuada del tratamiento antibiótico junto con la realización de derivación urinaria precoz, aspectos fundamentales en el tratamiento urgente de estos pacientes [24-25]. La mortalidad en el departamento de emergencias es baja (0,4-0,6%) [22-26] pero el hecho de la existencia de bacteriemia asociada en un paciente con ITU (más frecuente en inmunodeprimidos, ancianos, diabéticos, portadores de sondaje, entre otros factores de riesgo) se relacionará con una mayor mortalidad en su evolución inmediata [22-27].

De lo descrito surge la necesidad de una sospecha y la confirmación de la existencia de bacteriemia en la evaluación de los pacientes con urosepsis, hecho que continúa siendo un reto hasta que los urocultivos y hemocultivos son procesados en microbiología [28]. Aparte, las manifestaciones clínicas son más inespecíficas en los pacientes con los factores de riesgo ya comentados, lo que los hace más susceptibles de padecer infecciones graves. Es por esto que se necesitan marcadores capaces de distinguir entre la infección y la respuesta inflamatoria sistémica [29-30]; incluso para reducir la administración inadecuada de antimicrobianos. Cualquier reducción de la exposición a antibióticos es importante para disminuir la resistencia a los antibióticos, los costos y los efectos secundarios relacionados con el fármaco [31]. El uso de biomarcadores podría mejorar el manejo antibiótico en los pacientes con urosepsis [20].

En cuanto de la sensibilidad y la especificidad que tiene la PCT para el diagnóstico de bacteriemia en urosepsis, un estudio realizado en Japón reportó el valor diagnóstico de PCT en urosepsis en 54 pacientes con infecciones del tracto urinario, con sospecha de tener urosepsis. Se analizaron los

resultados del urocultivo, el hemocultivo y las concentraciones séricas de PCT. En general, la sensibilidad y especificidad de la PCT para la bacteriemia fueron las siguientes: 100 y 31,6% a concentraciones > 0,5 ng / ml y 75,0 y 78,9% respectivamente a concentraciones > 10 ng / ml. Concluyeron que el nivel PCT podría ser un marcador temprano confiable que sugiera urosepsis, y puede ser útil cuando se decide si se debe realizar una intervención urológica inmediata o no [32]. Otro estudio realizado en Holanda por van Nieuwkoop et al, concluyó con un nivel de PCT > 0,25 µg / l una sensibilidad 0,95, IC del 95%: 0,89 a 0,98 y especificidad 0,50, IC del 95%: 0,46 a 0,55. El uso de la PCT como una herramienta de decisión única, daría como resultado un 40% menos de hemocultivos, al tiempo que se identifica al 94% al 99% de los pacientes con bacteriemia [27].

Por último, varias publicaciones nuevas se han centrado en la utilidad de la PCT en la infección del tracto urinario (ITU) con o sin sepsis [33-34]. Un umbral de 1.16 ng / ml fue propuesto por Julian-Jemenez et al. como el área más grande bajo la curva característica operativa en 0.993 y, por lo tanto, la más relevante para orientar la toma de decisiones médicas [33]. La utilidad de PCT en este contexto también se investigó en un estudio aleatorizado suizo [34]. El estudio mostró una reducción en el uso de antibióticos del 30% en comparación con el tratamiento estándar. El algoritmo elaborado combinó la concentración sérica de PCT y las mediciones de piuria cuantitativa [33]. Los pacientes se clasificaron con ITU no complicada o complicada y como pacientes externos versus pacientes hospitalizados, lo que dio como resultado una administración diferente de antibióticos, diferente duración del tratamiento o un enfoque controlado con medición de PCT y grado de piuria. Los autores concluyeron que un enfoque basado en PCT / piuria es seguro en términos de resultados y tiene el potencial de reducir el consumo de antibióticos. Con lo anterior descrito, este trabajo tiene como objetivo analizar la cinética de los niveles de PCT en días consecutivos de internamiento y evaluar la conducta terapéutica que tienen los clínicos con sus pacientes con diagnóstico de urosepsis.

## **JUSTIFICACIÓN**

En los pacientes con diagnóstico de urosepsis, no se puede esperar a que los resultados de los hemocultivos y las pruebas de sensibilidad sean emitidos para poder iniciar una terapia antimicrobiana, por lo que la elevación de la PCT podría ser un indicador de inicio de terapia antimicrobiana empírica en los pacientes con urosepsis y una disminución en los niveles de esta prohormona pudieran indicar un tratamiento antibiótico adecuado. Por otra parte, un mantenimiento o ascenso en los niveles de PCT indican mala respuesta al tratamiento y por lo tanto sugieren una modificación en el esquema antibiótico.

## **OBJETIVO PRINCIPAL**

1. Relacionar en días consecutivos la cinética en los niveles de PCT en los pacientes con urosepsis y determinar que modificaciones se realizaron en los esquemas antibióticos de estos pacientes de acuerdo a los ascensos y descensos de niveles.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

1. Establecer el porcentaje de descenso óptimo entre los días seriados de medición de PCT.
2. Evaluar el comportamiento en el esquema antibiótico cuando los niveles de PCT presentaron un ascenso en sus niveles.
3. Identificar en los días consecutivos (D1-D4) de medición de PCT que diferencia entre ellos es la más significativa para considerar una respuesta favorable.
4. Evaluar en los ascensos cuantos días se permitieron elevaciones antes de realizar un cambio en el tratamiento antibiótico.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Sitio de realización.**

Área de Laboratorio de Patología Clínica del Centro Medico ABC Campus Observatorio.

### **Diseño.**

Estudio Observacional, analítico, retrospectivo.

### **Universo de trabajo:**

Comprenderá los pacientes con diagnóstico de urosepsis el cual será revisado en los expedientes electrónicos del sistema TIMSA y se buscará el agente etiológico aislado en los hemocultivos, el cual deberá ser acorde con el urocultivo. Aunado a lo descrito los paciente deberán tener la medición de PCT en días seriados desde su ingreso al hospital, de preferencia desde el primero hasta el 4to día de estancia intrahospitalaria (D1-D4). La revisión se hará de Enero de 2014 a Marzo de 2018.

### **Criterios de inclusión:**

1. Paciente con diagnóstico de urosepsis, sospechado de inicio por Historia clínica, Examen General de Orina (EGO) y Criterios SOFA.
2. Confirmación de la urosepsis por aislamiento de agente infeccioso en hemocultivo y urocultivo.
3. Los pacientes deben tener como mínimo dos tomas de PCT en su primer día de ingreso hospitalarios y en los siguientes tres días de estancia intrahospitalaria.
4. Descripción de la antibioticoterapia administrada en los primeros cuatro días desde ingreso.

### **Criterios de exclusión:**

1. Pacientes con diagnóstico de urosepsis y solo una medición de PCT.
2. Pacientes con sospecha clínica por historia clínica, EGO y criterios SOFA; y hemocultivos que indiquen contaminación.

3. Paciente con sospecha clínica y el foco infeccioso es distinto al sistema genitourinario.
4. Pacientes cuyo asilamiento en urocultivo y/o hemocultivo tuvieron como resultado una levadura.

**Criterios de eliminación:**

1. Pacientes con defunción antes de cumplidas las 24 horas de internamiento con el diagnóstico de urosepsis.
2. El paciente tiene más del 10% de los datos faltantes.

**DEFINICIÓN DE VARIABLES**

<b>Variable</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Clasificación</b>
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo. Extraído de expediente clínico.	<b>Cuantitativa continua</b> <b>Unidad de medición: años</b>
<b>Sexo</b>	Genotipo XX o XY. Descrito en el expediente electrónico. Extraído de expediente clínico.	<b>Cualitativa dicotómica</b> <b>Categoría: Masculino / Femenino</b>
<b>Duración de la Fiebre</b>	Tiempo desde la instauración de la fiebre hasta la llegada al servicio hospitalario. Extraído de expediente clínico.	<b>Cuantitativa continua</b> <b>Unidad de medición: horas</b>
<b>Temperatura</b>	Determinación de la temperatura corporal hasta la llegada al servicio hospitalario. Extraído de expediente clínico.	<b>Cuantitativa continua</b> <b>Unidad de medición: grado celsius</b>
<b>Presión Arterial Media (PAM)</b>	Medición de la PAM a su llegada a urgencias. Extraído de expediente clínico.	<b>Cuantitativa discontinua</b> <b>Unidad de medición: mm/Hg</b>
<b>Frecuencia cardíaca</b>	Medición de latidos cardíacos en unidad de tiempo. Extraído de expediente clínico.	<b>Cuantitativa discontinua</b> <b>Unidad de medición: latidos por minuto</b>
<b>Shock séptico</b>	Condición clínica del paciente secundario a sepsis y con mortalidad aumentada. Extraído de expediente clínico.	<b>Cualitativa Dicotómica Nominal</b> <b>Categoría: Si/No</b>
<b>SOFA</b>	Predictor de mortalidad basado en resultados de laboratorio y datos clínicos. Extraído de expediente clínico.	<b>Cualitativa ordinal:</b> <b>Unidad de medición: puntaje de 0 a 24</b>
<b>Plaquetas</b>	Cuantificación en Biometría hemática de plaquetas. Extraído de expediente clínico.	<b>Cuantitativa discontinua</b> <b>Unidad de medición: x 10<sup>3</sup>/μl</b>
<b>Lactato</b>	Marcador de laboratorio de hipoxia tisular. Extraído de expediente clínico.	<b>Cuantitativa continua</b> <b>Unidad de medición: mmol/L</b>
<b>Creatinina</b>	Producto final del metabolismo de la creatina que se utiliza como indicador de falla renal. Extraído de expediente clínico.	<b>Cuantitativa continua</b> <b>Unidad de medición: mg/dL</b>

<b>Proteínas C Reactiva</b>	Reactante de fase aguda que aumenta su nivel durante los procesos inflamatorios. Extraído de expediente clínico.	<b>Cuantitativa continua</b> <b>Unidad de medición: mg/dL</b>
<b>PaO2/FiO2</b>	Cociente que mide indirectamente la lesión pulmonar. Extraído de expediente clínico.	<b>Cuantitativa discontinua</b> <b>Unidad de medición: mm/Hg</b>
<b>Sepsis Nosocomial</b>	Infección hospitalaria que aparece después de 48 horas desde la admisión del paciente. Extraído de expediente clínico.	<b>Cualitativa dicotómica Nominal</b> <b>Categoría: Si / No</b>
<b>Estancia Intrahospitalaria</b>	Tiempo transcurrido desde el ingreso del paciente hasta el momento actual. Extraído de expediente clínico.	<b>Cuantitativa discontinua</b> <b>Unidad de medición: días</b>
<b>Gram Negativo</b>	Bacterias color rosado en la tinción de GRAM. Extraído de expediente clínico.	<b>Cualitativa Ordinal</b> <b>Categoría: Enterobacteriaceae/Pseudomonas aeruginosa/Misceláneos</b>
<b>Gram Positivo</b>	Bacterias color azul oscuro o violeta en la tinción de GRAM Extraído de expediente clínico.	<b>Cualitativa Ordinal</b> <b>Categoría: Enterococcus/Staphylococcus/Misceláneos</b>
<b>Tipo de Hemocultivo</b>	Sitio de toma del hemocultivo. Extraído de expediente clínico.	<b>Cualitativa dicotómica Binominal</b> <b>Categoría: Periférico/Central</b>
<b>Enfermedad cardíaca coronaria</b>	Comorbilidades por: antecedente de insuficiencia cardíaca, infarto al miocardio o cateterismo. Extraído de expediente clínico. Extraído de expediente clínico.	<b>Cualitativa dicotómica Binominal</b> <b>Categoría: Si/No</b>
<b>Enfermedad vascular cerebral</b>	Comorbilidad por antecedente de infarto cerebral. Extraído de expediente clínico.	<b>Cualitativa dicotómica Binominal</b> <b>Categoría: Si/No</b>
<b>Desorden del Tracto Urinario</b>	Comorbilidad por antecedente de infecciones del tracto urinario de repetición, lesión renal aguda, lesión renal crónica y pacientes postrasplantados de riñón. Extraído de expediente clínico.	<b>Cualitativa dicotómica Binominal</b> <b>Categoría: Si/No</b>
<b>Catéter urinario</b>	Comorbilidad por antecedente de sondaje en el paciente. Extraído de expediente clínico.	<b>Cualitativa dicotómica Binominal</b> <b>Categoría: Si/No</b>
<b>Malignidad</b>	Comorbilidad por neoplasia maligna en la historia clínica del paciente. Extraído de expediente clínico.	<b>Cualitativa dicotómica Binominal</b> <b>Categoría: Si/No</b>
<b>Diabetes Mellitus (DM2)</b>	Comorbilidad por el diagnóstico de DM2 en el paciente en su historia clínica. Extraído de expediente clínico.	<b>Cualitativa dicotómica Binominal</b> <b>Categoría: Si/No</b>
<b>Inmunocompromiso</b>	Comorbilidad en el paciente por consumo de inmunosupresores de manera crónica. Extraído de expediente clínico.	<b>Cualitativa dicotómica Binominal</b> <b>Categoría: Si/No</b>
<b>Historia Clínica</b>	Primer signo/síntoma del paciente antes de su presentación a la atención hospitalaria. Extraído de expediente clínico.	<b>Cualitativa Ordinal</b> <b>Categoría: Ninguno/Tx ITU/Alt del edo mental/Escalofríos/Rigidez costovertebral</b>

<b>Tratamiento Empírico</b>	Antibiótico apropiado o no apropiado según resultado de antibiograma. Extraído de expediente clínico. Extraído de expediente clínico.	<b>Cualitativa dicotómica Binominal</b> <b>Categoría: Apropriado/No apropiado</b>
<b>Fármaco Empírico</b>	Primer antibiótico empírico prescrito por el médico tratante. Extraído de expediente clínico.	<b>Cualitativa Ordinal</b> <b>Categoría:</b> <b>Ertapenem/Meropenem/Linezolid/Ceftriaxona /Ciprofloxacino/Levofloxacino/Tigeciclina/ Azitromicina/Moxifloxacino/Metronidazol/ Cefuroxima/Vancomicina</b>
<b>Modifica Antibiótico con PCT</b>	Modificación o continuación del fármaco empírico con el aumento o descenso de los niveles de PCT. Extraído de expediente clínico.	<b>Cualitativa Ordinal</b> <b>Categoría: Aumenta PCT y modifica/Disminuye PCT y modifica/Continua igual el fármaco</b>
<b>Desenlace</b>	Sobrevivencia o no supervivencia de los pacientes. Extraído de expediente clínico.	<b>Cualitativa dicotómica Nominal</b> <b>Categoría: Superviviente/No superviviente</b>
<b>Procalcitonina día 1 (PCT D1)</b>	Nivel de PCT en el día 1. Extraído de expediente clínico.	<b>Cuantitativa continua</b> <b>Unidad de medición: ng/mL</b>
<b>Procalcitonina día 2 (PCT D2)</b>	Nivel de PCT en el día 2. Extraído de expediente clínico.	<b>Cuantitativa continua</b> <b>Unidad de medición: ng/mL</b>
<b>PCT D1-D2</b>	Diferencia entre los niveles de PCT del día 1 y 2. Respondedor al tratamiento empírico si disminuye 30%, no respondedor si falla en descender 30%.	<b>Cuantitativa continua</b> <b>Unidad de medición: ng/mL</b>
<b>Procalcitonina día 3 PCT D3</b>	Nivel de PCT en el día 3. Extraído de expediente clínico.	<b>Cuantitativa continua</b> <b>Unidad de medición: ng/mL</b>
<b>PCT D1-D3</b>	Diferencia entre los niveles de PCT del día 2 y 3. Respondedor al tratamiento empírico si disminuye 50%, no respondedor si falla en descender 50%.	<b>Cuantitativa continua</b> <b>Unidad de medición: ng/mL</b>
<b>PCT D4</b>	Nivel de PCT en el día 4. Extraído de expediente clínico.	<b>Cuantitativa continua</b> <b>Unidad de medición: ng/mL</b>
<b>PCT D1-D4</b>	Diferencia entre los niveles de PCT del día 1 y 4	<b>Cuantitativa continua</b> <b>Unidad de medición: ng/mL</b>
<b>PCT D3-D4</b>	Diferencia entre los niveles de PCT del día 3 y 4	<b>Cuantitativa continua</b> <b>Unidad de medición: ng/mL</b>



### **Muestreo:**

El cálculo de tamaño de la muestra se realizó utilizando la fórmula para estudios transversales y con datos Charles et al. Tomando en cuenta que por lo menos 61% de pacientes con tratamiento antimicrobiano apropiado tuvieron una disminución de por lo menos 30% en concentración de procalcitonina entre el día 2 y 3 se requieren por lo menos 180 participantes para poder detectar esta diferencia con un poder de 80% y alfa de 5%.

### **Descripción del estudio**

Se realizó un estudio observacional, analítico y retrospectivo con las siguientes características:

#### **Selección de pacientes**

Al ingreso de los pacientes al servicio de urgencias, se dio seguimiento a aquellos que por valoración clínica utilizando qSOFA (alteración del estado mental, taquipnea o presión sistólica menor a 100), fueron estudiados para descartar la presencia de sepsis. En los exámenes de laboratorio la sospecha de urosepsis se hizo evidente en el examen general de orina, donde los parámetros de nitritos, leucocitos y bacterias mostraron positividad en la tira reactiva, con una confirmación en la observación del sedimento urinario. El diagnóstico definitivo de urosepsis se realizó con los desarrollos en urocultivo y hemocultivo de organismos patógenos del tracto urinario y por último la asignación del SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) al paciente con el apoyo de los exámenes de laboratorio. En la historia clínica del paciente se extrajeron datos demográficos y clínicos descritos ya en la definición de variables.

#### **Desarrollo de cultivo y antibiograma**

Se utilizó el medio de cultivo cromogénico CPS, BioMerioux (Marcy l'Etoile, France), diseñado para el aislamiento, enumeración e identificación directa de *E. coli*, *Proteus* y *Enterococci* y *Klebsiella*–*Enterobacter*–*Serratia*–*Citrobacter* (KESC) en un solo paso utilizando muestras de orina. La lectura

del cultivo se realizó a las 24 y/o 48 horas, dando seguimiento a las muestras de los pacientes que mostraron desarrollo. La susceptibilidad antimicrobiana se realizó con el sistema VITEK® 2, BioMerioux (Marcy l'Etoile, France), donde se utilizó tarjeta específica para Gram negativos y gram positivos dependiendo de la identificación directa del microorganismo. El procedimiento empleado fue el siguiente: se tomó una asada de cultivo fresco que se resuspendió en 1.8 mL de solución salina estéril (0.45%) para obtener una concentración correspondiente al tubo 1 en la escala de Mac Farland, para esto se utilizó un nefelómetro. Se hidrataron los pozos con 100 µl de la suspensión del microorganismo equivalente a  $1 \times 10^6$  ufc/mL, incubándolos a 37 °C. Los antibióticos probados fueron: ampicilina, amikacina, aztreonan, cefazolina, cefepima, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, ciprofloxacina, ertapenem, gentamicina, meropenem, levofloxacina, moxifloxacino, nitrofurantoina, vancomicina, piperacilina/tazobactan y trimetropin/sulfametoxazol. Los resultados de susceptibilidad y resistencia así como los de identificación realizados por el sistema VITEK fueron interpretados por el sistema experto del VITEK basándose en la concentración mínima inhibitoria.

### **Medición de Procalcitonina**

Se utilizó el ensayo VIDAS B • R • A • H • M • S PCT mide la concentración de procalcitonina en suero o plasma mediante la técnica de inmunoensayo fluorescente ligado a enzimas (ELFA). El kit de reactivos proporciona los materiales necesarios para realizar la prueba, que demora aproximadamente 20 minutos en cualquiera de los instrumentos VIDAS automatizados: VIDAS®, miniVIDAS® o VIDAS® 3. El ensayo tiene un límite de detección de 0.03 ng / mL y un rango cuantitativo de 0.05-200 ng / mL. El ensayo ha sido validado analíticamente para precisión en los puntos de corte de diagnóstico. La especificidad para PCT se validó frente a un panel de otros compuestos sin interferencia significativa en las lecturas de PCT. Se obtuvo la medición de PCT desde el ingreso del paciente y en los siguientes tres días consecutivos de internamiento.

El rango normal de PCT se considera menor a 0.05 ng / mL . Las reacciones a una lesión bacteriana sistémica inducen elevaciones en los niveles de PCT (> 0.1 ng / ml). Los niveles de PCT superiores a 0,5 ng / ml en ausencia de otras causas están fuertemente asociados con la presencia de sepsis. En casos severos, o entre pacientes en shock séptico, los niveles de PCT a menudo oscilan entre 2 y 10 ng / ml. Por lo tanto, las concentraciones de PCT pueden ayudar a diferenciar la presencia de una infección bacteriana, para la cual se justifican los antibióticos, de infecciones no bacterianas o infecciones bacterianas autolimitadas [35].

### **Medición del resto de los parámetros de laboratorio**

El conteo que de plaquetas se realizó en el laboratorio central con la utilización del equipo SYSMEX XE-5000™, que utiliza la metodología de impedancia para la cuantificación de las plaquetas. La medición de creatinina y proteína C reactiva se realizó en el equipo ABBOT ARCHITECT ci8200™, utilizando la metodologías de picrato alcalino e inmunoturbidimetría respectivamente. El lactato y el PaO2 fueron procesados en equipos point of care en las unidades de terapia intensiva o urgencias respectivamente.

### **Análisis estadístico**

Se realizó prueba de Kolmogorov-Smirnof y se determinó que las variables numéricas eran de libre distribución.

Para el análisis descriptivo de las variables numéricas se utilizó medianas y rangos intercuartiles. El análisis bivariado se realizó mediante pruebas de U de Mann-Withney. Las variables nominales fueron descritas con números y porcentajes y para el análisis bivariado se utilizó prueba de Chi-cuadrada, prueba exacta de Fisher y Chi-cuadrada de tendencia lineal según apropiado. Se utilizaron curvas de ROC para establecer puntos de corte del cambio de procalcitonina y se realizó

análisis de supervivencia mediante pruebas de Kaplan-Meier. Para el análisis multivariado utilizo regresión logística múltiple. El análisis fue realizado en el programa SPSS v.21.

### **Aspectos éticos**

El estudio correspondió a una investigación sin riesgo de acuerdo con el Reglamento del Ley General de Salud en Materia de Investigación, puesto que sólo se realizó revisión de expedientes clínicos de pacientes. Con el fin de salvaguardar el derecho de la protección de datos de los pacientes, los datos recolectados fueron identificados con número de expediente únicamente, sin darse a conocer algún dato personal que exponga la identidad del paciente. La investigación fue autorizada por el Comité Local de Ética e Investigación del hospital.

### **RESULTADOS**

Entre el 1 enero de 2014 y el 31 marzo de 2018 se hospitalizaron un total de 300 pacientes con urosepsis, hospitalizados en el centro médico ABC. El total de pacientes excluidos del estudio fue de 80, de estos pacientes 38 fueron excluidos por presentar mediciones insuficientes de PCT, 6 fueron excluidos por aislamiento de levaduras en el urocultivo y por último 36 fueron excluidos por presentar urocultivos sin desarrollo microbiológico. Los 220 restantes fueron considerados elegibles para el consiguiente análisis.

Las características generales iniciales de los pacientes incluidos se presentan en la Tabla 1. La mediana de edad en los pacientes fue de 68 años. Hubo predominio del sexo masculino con respecto al femenino en el total de pacientes (114 versus 106). La mediana del SOFA (sequential organ failure assessment) score fue de 2 (IQR 5) y los días de estancia hospitalaria en general tuvo una mediana de 7 (IQR 7). El shock séptico se presentó en 30% de los pacientes y la sepsis nosocomial en el 20.5%. En los signos vitales, la duración de la fiebre y la temperatura tuvieron

una mediana de 24 y 38.5 respectivamente. El desorden del tracto urinario fue la comorbilidad predominante (36.4%) en la población total, seguida de la enfermedad cardíaca coronaria (30%). En los exámenes de laboratorio, la PCT obtuvo una mediana de 6.3 con IQR 22.1. En el aislamiento de los microorganismos, la familia *Enterobacteriaceae* fue la predominante con 196 aislamientos (89.1%), donde los géneros *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus* y *Serratia* fueron los principales. En cuanto a la actitud terapéutica con la cinética de la PCT, la mayoría de los pacientes siguieron con su mismo tratamiento empírico (72.3%), sin embargo la segunda actitud terapéutica más frecuente fue la modificación del antimicrobiano con un aumento de los niveles de PCT entre el D1 y D2 (20%).

En la idoneidad del antimicrobiano empírico, el total de pacientes que recibieron una terapia antibiótica apropiada fue de 162 y no apropiada de 58. La idoneidad del tratamiento se comportó de manera muy similar entre las variables con excepción de las siguientes descritas a continuación. En los días de estancia intrahospitalaria, la administración de un tratamiento antibiótico no apropiado se relacionó con una mayor cantidad de días de internamiento en contraste con el tratamiento microbiano apropiado, 8 versus 6 ( $p 0.032$ ). Se encontró una mayor cantidad de pacientes que presentaron sepsis nosocomial a pesar del tener el antimicrobiano apropiado (27 versus 18,  $p < 0.020$ ). En cuanto a las comorbilidades, el desorden del tracto urinario mostró importancia en la idoneidad del tratamiento estando presente en 67 pacientes del tratamiento apropiado (41.4%) versus 13 del no apropiado (22.4%,  $p 0.01$ ). No hubo diferencia significativa en los signos vitales de los pacientes en ninguna de las categorías ni en el predominio de los microorganismos aislados. Las enterobacterias fueron las más aisladas en los pacientes que recibieron el antibiótico no apropiado (82.8%).

El fármaco empírico más utilizado fue el ertapenem (46%), seguido por el meropenem (30.2%). El ertapenem fue el antibiótico donde se observó una diferencia estadística significativa

en su uso en los pacientes respondedores y no respondedores, siendo el de mayor proporción en elección en los pacientes respondedores en comparación con los no respondedores (61.7% versus 46%,  $p 0.020$ ) (Gráfico I).

Se encontró importancia estadística en el manejo de los médicos, realizando modificación del esquema antimicrobiano cuando hubo un tratamiento antibiótico no apropiado y aumento de niveles de PCT entre el D1 y el D2 ( $n=31$ , 53.4%) en comparación con el tratamiento apropiado y aumento de los niveles, donde sólo se decidió realizar la modificación en 13 pacientes (8%) ( $p<0.001$ ). Por el contrario, en los descensos de los niveles de PCT se decidió cambiar el tratamiento en 8 pacientes con antimicrobiano apropiado y en 9 con tratamiento no apropiado ( $p=0.009$ ).

La magnitud de la elevación de PCT entre D1 y D2 es mayor en los pacientes a los que se administró antibioticoterapia empírica inapropiada en relación con aquellos que recibieron moléculas activas apropiadas, se demostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) (Tabla II). Por el contrario, la variación de PCT no fue significativamente distinta entre D2 y D3 (es decir,  $\Delta PCT$  D2-D3) ( $P 0.216$ ). El uso del antibiótico correcto se asoció con una disminución de por lo menos 30% en la concentraciones de procalcitonina con un OR de 3.74 (IC 95%: 1.77-7.92,  $p<0.01$ ) entre el día 1 y día 2. En el día 3, de acuerdo al tiempo de vida media de la PCT (48 horas) se buscó la reducción del 50% de los niveles y el OR de utilizar el tratamiento antibiótico apropiado cuando los niveles de PCT entre los días D1 y D3 disminuyeron al menos 50% fue de 3 (IC 95%: 1.63-5.5,  $p<0.001$ ). Al día 4 se asignó un porcentaje de descenso de 60% para considerar que responde al fármaco empírico y el OR del uso de antimicrobiano apropiado y el logro en la reducción de este porcentaje fue de 3.34 (IC 95%: 1.72-6.45,  $p<0.001$ ). Estas relaciones continuaron siendo significativos después de ajustar para edad, sexo, SOFA y sepsis nosocomial.

Finalmente, las mediciones de PCT en el D4 fue significativamente menor en pacientes que habían recibido antibióticos apropiados que en aquellos que no ( $p < 0.001$ ).

El uso del antimicrobiano apropiado se relacionó con un porcentaje de descenso entre el D1 y el D2 de 21.4% y entre el D1 y el D3 de 55.43%. Por el contrario, el uso de antimicrobiano no apropiado, obtuvo ganancias en los días consecutivos de -26.16% entre D1 y D2; y -21.45 entre D1 y D3 (tabla IV). El área bajo la curva ROC (ABC-ROC) en la relación al porcentaje de descenso entre el D1 y el D2 (gráfico II) fue de 0.659. El mejor punto de corte fue 26.6% con una sensibilidad y especificidad de 76 y 56% respectivamente. El uso de una terapia antimicrobiana apropiada se relacionó con mayor supervivencia y menos días de estancia intrahospitalaria en comparación con el tratamiento antibiótico inapropiado. La mortalidad a 30 días entre el grupo fue significativamente menor en el grupo que presentó disminución de procalcitonina de 30% entre el día 1 y 2 ( $p = 0.006$ ) (Gráfico III).

Por último, en el desenlace de los pacientes es destacado que en los pacientes no sobrevivientes predominó el sexo femenino (11/14, 78%). El SOFA mostró una diferencia significativa entre los sobrevivientes y no sobrevivientes ( $p < 0.001$ ). El shock séptico tuvo significancia en los no sobrevivientes en comparación con los sobrevivientes (11 versus 55,  $p < 0.001$ ). El desorden del tracto urinario prevaleció en los sobrevivientes: 38.3% vs 7.1%, con valor de  $p < 0.014$ . En los parámetros de laboratorio se pudo identificar que el Lactato y el índice de Kirby (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) tuvieron importancia en la supervivencia y no supervivencia de los pacientes. El lactato tuvo una mediana de 2.13 en los sobrevivientes y 6.1 en los no sobrevivientes notándose el aumento relacionado a la mortalidad ( $p < 0.030$ ). En cuanto al índice de Kirby, con medianas de 433 y 133 en sobrevivientes y no sobrevivientes respectivamente, la disminución del parámetro estuvo también relacionada con la no supervivencia de los pacientes ( $p < 0.001$ ). El tratamiento antibiótico

apropiado predominó en los sobrevivientes (76.2%) en comparación con los no sobrevivientes (35.7%) ( $p 0.002$ ).

**Tabla I. Características basales de pacientes con sepsis bacteriana, idoneidad de la terapia antibiótica empírica de primera línea y desenlace**

	Población total n= 220	Terapia antimicrobiana de primera línea		Desenlace	
		Apropiado n= 162	Inapropiado n= 58	Sobrevivientes	No sobrevivientes
Edad (años) †	68 (22)	69 (20.3)	64 (27.3)	67 (21.3)	72.5 (22.5)
Sexo (Hombres/Mujeres) *	114/106 (51.8/48.2)	87/75 (53.7/46.3)	27/31 (46.6/53.4)	111/95 (97.9/89.6)	3/11 (2.1/10.4)
SOFA (admisión) †	2 (5)	2 (4)	3 (6)	2(4)	9 (4)
Días de estancia intrahospitalaria †	6 (7)	6 (6)	8 (6)	7 (6)	3.5 (15)
Shock séptico *	66 (30)	47 (29)	19 (32.8)	55 (26.7)	11 (78.6)
Sepsis nosocomial *	45 (20.5)	27 (16.7)	18 (31)		
Signos vitales					
Duración de fiebre (horas) †	24 (42)	24 (41)	21 (37)	24 (40)	0 (24)
Temperatura (°C) †	38.5 (1)	38.5 (1)	38.4 (1.0)	38.5 (1)	38 (2.7)
Presión arterial media (mm/Hg) †	77 (24)	77 (24)	77 (24)	77 (23)	78 (39)
Frecuencia cardíaca (lpm) †	89 (22)	89 (22)	88 (26)	89 (22)	84.5 (32)
Comorbilidades					
Enfermedad cardíaca coronaria *	66 (30)	52 (32.1)	14 (24.1)	63 (30.6)	3 (21.4)
Enfermedad vascular cerebral *	11 (5)	10 (6.2)	1 (1.7)	11 (5.3)	0 (0)
Desorden del tracto urinario *	80 (36.4)	67 (41.4)	13 (22.4)	79 (38.3)	1 (7.1)
Catéter urinario *	6 (2.7)	6 (3.7)	0 (0)	2 (2.9)	0 (0)
Malignidad *	56 (25.6)	43 (26.5)	13 (22.4)	49 (23.8)	7 (50)
Diabetes mellitus tipo 2 *	53 (24.1)	38 (23.5)	15 (25.9)	52 (25.2)	1 (7.1)
Inmunocompromiso *	20 (9.1)	15 (9.3)	5 (8.6)	18 (8.7)	2 (14.3)
Parámetros de laboratorio					
Plaquetas ( $10^3/\mu\text{l}$ ) †	181.5 (134)	181.5 (141)	183.5 (124.8)	187 (137)	131 (132.5)
Creatinina (mg/dL) †	1.2 (1)	1.2 (1)	1.2 (1.1)	1.2 (1.0)	1.3 (1.5)



Proteína C Reactiva (mg/dL) †	15.5 (16.75)	16.5 (16.75)	12.3 (16.63)	15.5 (16.4)	13.7 (25.3)
Lactato (mmol/L) †	2.24 (2.4)	2.1 (2.1)	2.9 (3.2)	2.13 (2.1)	6.1 (7.3)
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> †	419 (489)	419 (289)	311 (288)	433 (135)	133 (75.5)
Procalcitonina D1 (µg/L) †	6.3 (22.1)	6.42 (19.2)	5.99 (25.9)	6.31 (21.97)	9.34 (36)
Tipo de hemocultivo (punción periférica/catéter) *	172/48 (78.2/21.8)	132/30 (81.5/18.5)	40/18 (69/31)	165/41 (80.1/19.9)	7/7 (50/50)
Gram Negativos (n=209)					
Enterobacteriaceae *	196 (89.1)	148 (91.4)	48 (82.8)	183 (88.8)	13 (92.9)
Pseudomonas aeruginosa *	9 (4.1)	7 (4.3)	2 (3.4)	9 (4.4)	0 (0)
Misceláneos *	4 (1.8)	0 (0)	4 (6.9)	4 (1.4)	0 (0)
Gram positivos (n=11)					
Enterococcus *	6 (2.7)	4 (2.5)	2 (3.4)	6 (2.9)	0 (0)
Staphylococcus *	2 (1.0)	1 (0.6)	1 (1.7)	2 (1.0)	0 (0)
Misceláneos *	3 (1.3)	2 (1.2)	1 (1.7)	2 (1.0)	1 (1.7)
Cinética de PCT y modificación de tratamiento antibiótico					
Modificación de antibiótico empírico con aumento de PCT *	44 (20)	13 (8)	31 (53.4)	42 (20.4)	2 (14.3)
Modificación de antibiótico empírico con disminución de PCT *	17 (7.7)	8 (4.9)	9 (15.5)	16 (7.8)	1 (7.1)
No modifican *	159 (72.3)	141 (87)	18 (31)	148 (71.8)	11 (78.6)

† Representación de datos con mediana e IQR.

\* Representación de datos en media y porcentaje.

Gráfico I. antibióticos empíricos

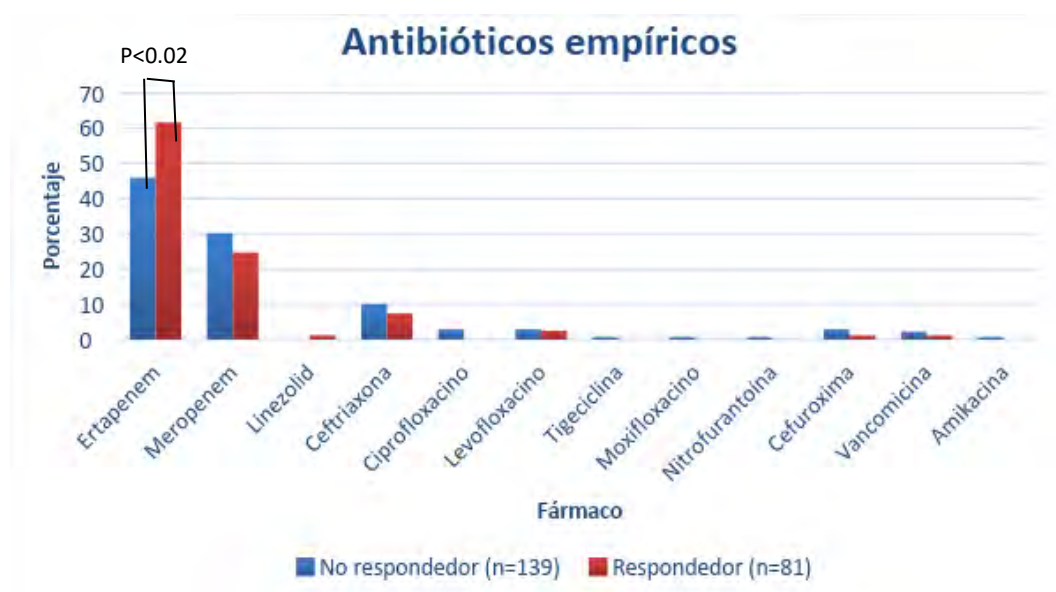


Tabla II. Cambios de PCT en diversos puntos de tiempo en pacientes con urosepsis de acuerdo con el tratamiento antibiótico

	Apropiado	No apropiado	P
D1	6.4 (19.38)	5.99 (25.89)	0.880
D2	6.74 (23.59)	19.33 (40.93)	0.037
D1-D2	0.985 (9.15)	-0.345 (22.52)	<0.001
D3	3.78 (10.32)	10.3 (32.48)	0.007
D2-D3	3.2 (9.28)	2.1 (12.74)	0.216
D4	1.42 (3.89)	2.5 (15.67)	0.001
D3-D4	2.29 (5.77)	3.03 (12.54)	0.505
D1-D4	4.98 (16.3)	1.39 (10.20)	0.003
D1-D3	3.13	-0.465	<0.001

**Tabla III. Odds ratio en la idoneidad del tratamiento**

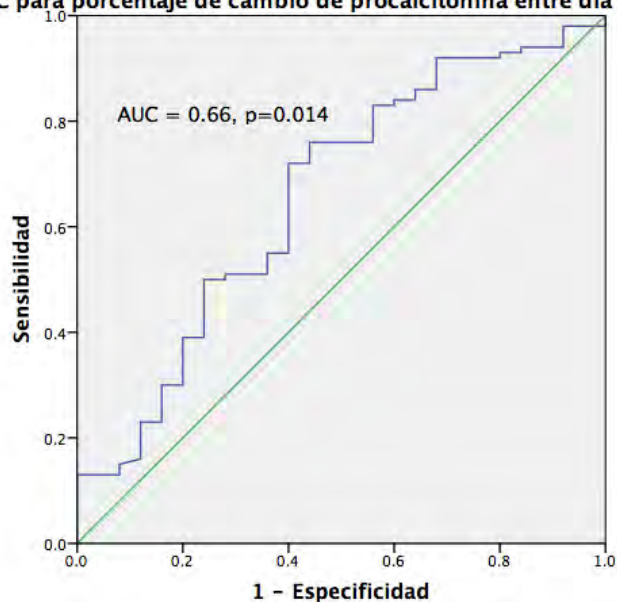
	<b>ODDS RATIO</b>	<b>INTERVALO DE CONFIANZA (95%)</b>	<b>P</b>
<b>D1-D2 (30%)</b>	3.74	1.77-7.92	<0.01
<b>D1-D3 (50%)</b>	3.0	1.63-5.5	<0.001
<b>D1-D4 (60%)</b>	3.34	1.72-6.45	<0.001

**Tabla IV. Porcentajes de descensos entre distintos días**

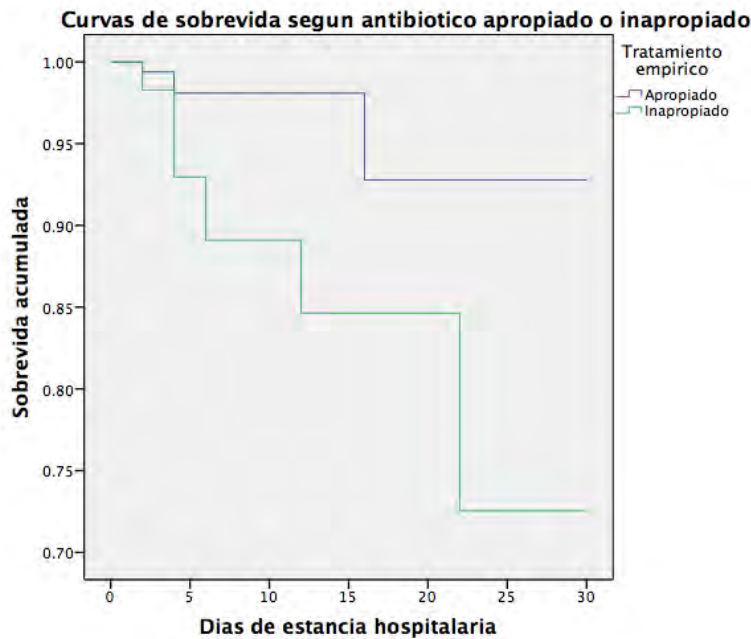
	<b>Apropiado</b>	<b>No apropiado</b>
<b>% ΔD1-D2</b>	21.4	-26.16
<b>% ΔD2-D3</b>	55.43	-21.45

**Gráfico II. Curva ROC porcentaje de cambio D1 y D2**

**Curva ROC para porcentaje de cambio de procalcitonina entre día 1 y día 2**



**Gráfico III. Curvas de sobrevida**



## DISCUSIÓN

La utilidad clínica de la PCT en la actualidad está limitada a cuatro usos principales y de los cuales se tiene basta evidencia: En primer lugar, el inmunoensayo actual fue aprobado por la FDA (food and drug administration) para establecer la probabilidad de mortalidad en pacientes sépticos críticamente enfermos [37]. En segundo lugar, se han utilizado los niveles de PCT para guiar la terapia antibacteriana empírica en pacientes con exacerbaciones agudas de bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad y sepsis [12,38]. En tercer lugar, los niveles de PCT, junto con los parámetros clínicos estándar, pueden ayudar a determinar si la terapia antibacteriana empírica del paciente es eficaz [12]. Finalmente, la aplicación más útil es el uso de niveles secuenciales de PCT para determinar cuando ya no hay necesidad de terapia antibacteriana [40]. El poder saber si

la terapia antimicrobiana empírica está resultando eficaz en el paciente es de suma importancia y es lo que se intentó demostrar en este trabajo.

Demostramos en este estudio que la cinética de la PCT dentro de las primeras 48 horas de tratamiento de la sepsis podría ser significativamente diferente de acuerdo con la idoneidad de la terapia antibiótica empírica de primera línea. En realidad, las variaciones PCT entre D1 y D2 se mostraron críticas ya que se esperaba una disminución significativamente mayor de PCT dentro de este período en los pacientes con terapia antibiótica empírica apropiada. Además, se observó una tendencia hacia un mayor aumento de PCT entre D1 y D2 en pacientes con antibióticos inapropiados en comparación con aquellos con terapia apropiada. Como resultado, nuestros hallazgos sugieren que el manejo del paciente podría volver a evaluarse si la PCT no disminuye al menos un 30% entre D1 y D2; y al menos un 50% entre el D1 y D3. En tales casos, debe considerarse la modificación empírica de la terapia antibiótica hacia un espectro más amplio, mientras que los hallazgos microbiológicos, si los hay, aún están pendientes.

Dado que la adecuación del tratamiento temprano de pacientes severamente enfermos con sepsis, incluida la administración de antibióticos, se considera crítica, se requieren marcadores objetivos. Dada la falta de fiabilidad de los hallazgos clínicos, como la temperatura corporal o presión arterial media, los biomarcadores son de posible interés. Entre ellos, PCT ha aparecido como uno de los más prometedores en el contexto de la sepsis bacteriana severa [41]. Hasta ahora, solo se han publicado algunos estudios sobre los cambios tempranos dependientes del tiempo de la PCT, y ninguno de ellos se centró en la idoneidad de la terapia antibiótica de primera línea. Sin embargo, algunos datos experimentales respaldan el hecho de que la elevación de la PCT está relacionada con la carga bacteriana [42]. En urosepsis no existen estudios de como la cinética de la PCT durante los primeros días de la infección severa podría reflejar tanto la eficacia de la respuesta inmune del huésped como

la contribución de una terapia antibiótica apropiada. Solo un estudio publicado proporciona datos sobre las variaciones PCT según la adecuación de la terapia antibiótica empírica y este último está enfocado en las infecciones del tracto respiratorio inferior [43]. Sin embargo, en nuestros hallazgos aunque son retrolectivos pero enfocados en la urosepsis, sugieren que el monitoreo diario de la PCT podría ser útil para evaluar la idoneidad de la terapia antibiótica empírica en una etapa más temprana (es decir, dentro de las primeras 48 horas de tratamiento).

Demostramos que una disminución del 30%  $\Delta$ PCT D1-D2 y una disminución de al menos 50%  $\Delta$ PCT D1-D3 estuvo relacionada con una terapia antimicrobiana apropiada en el paciente. Por el contrario, en los pacientes que se recibieron terapia antimicrobiana inapropiada se encontró aumento de los niveles de PCT  $\Delta$  D1-D2 y  $\Delta$  D1-D3. No lograr el descenso de al menos 30% de PCT entre D1 y D2 estuvo asociado a una mayor mortalidad. Algunos autores han informado que el valor de referencia PCT podría diferenciar a los sobrevivientes de los no sobrevivientes en pacientes con sepsis, mientras que otros encontraron que solo el nivel alcanzado varios días después podría diferenciar los dos grupos de pacientes [44-45]. Informes anteriores también han señalado que la cinética de la PCT, más bien la línea de base o los valores máximos, se correlacionan con el resultado del paciente [46].

Aunque estos hallazgos proporcionan una visión general coherente del curso temporal de los niveles de PCT en los pacientes con sepsis de acuerdo con el resultado, sin embargo, sigue siendo difícil establecer paralelismos con la práctica clínica diaria. Sin duda en el estudio se demostró que la PCT es mejor predictor de bacteremia que la Proteína C reactiva como ya se había descrito en otros estudios [47-50] , en un metanálisis, se encontró que PCT era más sensible (88 frente a 75%) y más específico (81 frente a 67%) que la PCR [49]. Curiosamente, en un estudio con 53 pacientes con shock séptico, algunos autores mostraron que la disminución en la tasa de PCT (es decir, un

descenso del 25% al menos desde el valor basal) para el D3 fue mayor en los supervivientes que en los pacientes con un desfavorable resultado [51]. Otro estudio investigó la cinética diaria de PCT solo o en combinación con otros indicadores de pronóstico en 72 pacientes con shock séptico. Encontraron que la combinación de un aumento en PCT y lactato entre D1 y D2 fue el mejor predictor de mortalidad a los 28 días, mientras que no se encontraron diferencias cuando estos marcadores se consideraron solos [52]. Nuestro estudio comparte estos últimos hallazgos de niveles elevados de PCT y lactato en los no sobrevivientes.

Con lo observado en este estudio, la mayoría de los médicos tratantes de los pacientes con diagnóstico de urosepsis si utilizan los niveles de PCT de manera inicial y en días subsecuentes para evaluar la respuesta del tratamiento antibiótico empírico. Si los niveles de PCT tienden a disminuir aunque no se logre el 30% de reducción entre el D1 y D2, la conducta más frecuente observada es que no se modifique el esquema de tratamiento antibiótico inicial indicado por el médico tratante. Sin embargo es de notar, que la siguiente conducta más frecuente es que los médicos tratantes hagan una modificación de su esquema antibiótico cuando observan que los niveles de PCT tienden a ir a la alza o no logran un descenso importante en sus niveles. Con estas observaciones se cumplen dos reglas para lo cual, la PCT fue implementada en muchos centros hospitalarios y que actualmente, aunque no existe una guía terapéutica internacional que incluya la PCT para guiar la antibioticoterapia en la urosepsis, si se puede pensar en incluirse en el futuro en guías de práctica clínica u algoritmos de manejo o que los médicos vean en trabajos como éste cual en la cinética de los niveles de la prohormona con los padecimientos infecciosos y observen que modificaciones se pueden observar para mejorar la eficacia en los tratamientos antibióticos.

Cuando la PCT se utiliza para guiar las decisiones diagnósticas y terapéuticas en pacientes con infecciones bacterianas en la práctica médica, es necesario considerar dos aspectos importantes

para optimizar la precisión diagnóstica y la seguridad del paciente: la sensibilidad del ensayo funcional con que se cuenta en el laboratorio central y los rangos de corte establecidos por el laboratorio y médicos tratantes [14].

Varias limitaciones de nuestro estudio deben ser mencionadas. En primer lugar, el pequeño tamaño de nuestra muestra podría explicar nuestra falla para demostrar alguna diferencia estadísticamente significativa en algunos parámetros. En segundo lugar, la presente investigación fue un estudio de un solo centro. Cualquier generalización de nuestros datos debería ser cautelosa. Además, dado el diseño del estudio, hubo una alta proporción de datos faltantes. Como resultado, aunque los pacientes excluidos no difirieron de los incluidos en términos de edad y gravedad, no se puede excluir la posibilidad de que los valores de PCT no siguieran la misma distribución que en la cohorte analizada. Además, no podemos excluir la posibilidad de que se hayan omitido algunas variables de confusión.



## **CONCLUSIONES.**

- Actualmente, aunque la mayoría de los trabajos que están realizados en relación con la PCT para evaluar la respuesta del tratamiento antibiótico empírico en los pacientes con diagnóstico de sepsis no están implementados en los casos de infecciones del tracto urinario sino más bien están descritos para infecciones respiratorias.
- Los médicos tratantes pueden utilizar la cinética de los niveles para que en estos casos puedan realizarse modificaciones en el tratamiento antibiótico de los pacientes y evaluar la eficacia que tienen los tratamientos, obteniendo buenos resultados y pudiendo llegar a disminuir costos en relación con la atención de la salud y sobre todo la resistencia bacteriana que se está generando en los hospitales.
- En nuestro centro, aunque no es rutina utilizar la PCT como único indicador de respuesta al tratamiento, en varios pacientes en condiciones críticas se observó que los médicos si hacen uso de la cinética de los niveles de la prohormona para evaluar la respuesta de sus esquemas indicados, llegando a modificar esquemas antibióticos apoyándose exclusivamente de los niveles de la PCT.

## REFERENCIAS.

1. "Procalcitonin: Reference Range, Interpretation, Collection and Panels". 2017-03-09.
2. Deftos, L J; Roos, B A; Parthemore, J G (1975-12-01). "Calcium and skeletal metabolism.". *Western Journal of Medicine*. 123 (6): 447–458. ISSN 0093-0415. PMC 1130411 . PMID 1105981.
3. PP Ghillani, P Motté, F Troalen. Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant diseases. *Cancer Res* 1989;49:6845-51.
4. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.
5. Ming, Jin,; I., Khan, Adil (2010-03-01). "Procalcitonin: Uses in the Clinical Laboratory for the Diagnosis of Sepsis". *Laboratory Medicine*.
6. Vijayan, Ashitha L.; Vanimaya; Ravindran, Shilpa; Saikant, R.; Lakshmi, S.; Kartik, R.; G, Manoj. (2017-08-03). "Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy". *Journal of Intensive Care*.
7. Name Bayona, O., Fernández López, A. and Luaces Cubells, C. (2002). Procalcitonina: una nueva herramienta diagnóstica en la infección bacteriana. *Medicina Clínica*, 119(18), pp.707-714.
8. Gilfillan, M. and Bhandari, V. (2017). Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines. *Early Human Development*, 105, pp.25-33.
9. H. Altunhan, A. Annagür, R. Örs, I. Mehmetoğlu, Procalcitonin measurement at 24 hours of age may be helpful in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis, *Int. J. Infect. Dis.* 15 (2011) e854–e858.
10. Turner D, Hammerman C, Rudensky B, Schlesinger Y, Goia C, Schimmel MS. Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life: introducing an age-related nomogram. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F283–6.
11. Bréchet, N., Hékimian, G., Chastre, J. and Luyt, C. (2015). Procalcitonin to guide antibiotic therapy in the ICU. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 46, pp.S19-S24.
12. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med* 2011;9:107.
13. Pantelidou, I. and Giamarellos-Bourboulis, E. (2015). Can procalcitonin monitoring reduce the length of antibiotic treatment in bloodstream infections?. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 46, pp.S10-S12.
14. Mitsuma SF, Mansour MK, Dekker JP, Kim J, Rahman MZ, Tweed-Kent A, Schuetz P. Promising new assays and technologies for the diagnosis and management of infectious diseases. *Clin Infectious Dis.* 2013;56(7):996–1002.

15. Sager, R., Kutz, A., Mueller, B. and Schuetz, P. (2017). Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Medicine*, 15(1).
16. Georgopoulou AP, Savva A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Georgitsi M, Raftogian-nis M, Antonakos N, et al. Early changes of procalcitonin may advise about prognosis and appropriateness of antimicrobial therapy in sepsis. *J Crit Care* 2011; 26, 331.e1–7.
17. Schuetz P, Maurer P, Punjabi V, Desai A, Amin DN, Gluck E. Procalcitonin decrease over 72 hours in US critical care units predicts fatal outcome in sepsis patients. *Crit Care* 2013;17:R115.
18. Schuetz, P., Christ-Crain, M., Thomann, R., Falconnier, C., Wolbers, M., Widmer, et al, (2009). Effect of Procalcitonin-Based Guidelines vs Standard Guidelines on Antibiotic Use in Lower Respiratory Tract Infections. *JAMA*, 302(10), p.1059.
19. González-Chamorro F, Palacios R, Alcover J, Campos J, BorregoF, Dámaso D. La infección urinaria y su prevención. *Actas UrolEsp.* 2012;36:48---53.2.
20. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28:1–13.
21. Curns AT, Holman RC, Sejvar JJ, Owings MF, Schonberger LB. Infectious disease hospitalizations among older adults in the United States from 1990 through 2002. *Arch Intern Med.* 2005;165:2514–20.
22. Martínez Ortiz de Zárate M, González del Castillo J, Julián-Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM, et al. Estudio INFURG-SEMES: epidemiología de las infecciones en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. *Emergencias.* 2013;25:368---78.
23. Medina-Polo J, Guerrero-Ramos F, Pérez-Cadavid S, Arrébola-Pajares A, Sope~na-Sutil R, Benitez-Sala R, et al. Infecciones urinarias adquiridas en la comunidad que requieren hospitalización: factores de riesgo, características microbiológicas y resistencia a antibióticos. *Actas Urol Esp.* 2015;39:104---11.
24. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, OpalSM, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *CritCare Med.* 2013;41:580---637.
25. González-Castillo J, Candel FJ, Julián-Jiménez A. Antibióticos y el factor tiempo en la infección en urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:173---80.
26. Ruiz-Ramos M, García-León FJ, López-Campos JL. Características demográficas de la mortalidad en los servicios de urgencias hospitalarios de Andalucía. *Emergencias.* 2014;26:109---13.9.

27. Van Nieuwkoop C, Bonten TN, Van't Wout JW, Kuijper EJ, Groe-neveld GH, Becker MJ, et al. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: A prospective observational study. *Critical Care*. 2010;14:R206.10.
28. Andreu A, Cacho J, Coira A, Lepe JA. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:52---7.
29. Hyuck Lee., Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med.*, 2013; 28:285-291
30. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:177--90.
31. Tamma PD, Turnbull AE, Milstone AM, Lehmann CU, Sydnor ER, Cosgrove SE. Ventilator-associated tracheitis in children: does antibiotic duration matter? *Clin Infect Dis*. 2011;52:1324–31.
32. Hosokawa Y, Takenaga M, Itami Y, Shinohara M, Takada S, Hayashi Y, Hashimura M, Fujimoto K, Hirao Y. [Clinical utility of measurement of procalcitonin for diagnosis of urosepsis] *Hinyokika Kyo*. 2012;58(10):539–542.
33. Julian-Jimenez A, Gutierrez-Martin P, Lizcano-Lizcano A, Lopez-Guerrero MA, Barroso-Manso A, Heredero-Galvez E. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein for predicting bacteremia in urinary tract infections in the emergency department. *Actas Urol Esp*. 2015; 39(8):502–510.
34. Drozdov D, Schwarz S, Kutz A, Grolimund E, Rast AC, Steiner D, Regez K, Schild U, Guglielmetti M, Conca A, et al. Procalcitonin and pyuria-based algorithm reduces antibiotic use in urinary tract infections: a randomized controlled trial. *BMC Med*. 2015; 13:104.
35. Morgenthaler, N. G. et al. Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. *Clin Lab* 48, 263–270 (2002).
36. Pierre E, Claire T, Saber B, Serge A, Sébastien P, Jean Marc D, Nils O, Bernard B, Jean Q, Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Critical Care* 2009, 13:R38
37. Muller B, Becker KL, Schachinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:977-983.
38. Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:575-587.
39. Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *J Clin Microbiol* 2010;48:2325-2329.

40. Manian FA. Use of procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: proceed with caution. *Clin Infect Dis* 2012;54:578.
41. Becker KL, Snider R, Nylén ES: Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008, 36:941-952.
42. Nylén ES, Whang KT, Snider RH Jr, Steinwald PM, White JC, Becker KL: Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998, 26:1001-1006.
43. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, Hertz FT, Filippin TB, Fachel JM, Teixeira PJ: Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2006, 10:R125.
44. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J: Comparison of procalcitonin (pct) and c-reactive protein (crp) plasma concentrations at different sofa scores during the course of sepsis and mods. *Crit Care* 1999, 3:45-50.
45. Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P, Cohen Y: Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004, 32:1166-1169.
46. Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M: Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006, 34:2596-2602.
47. Kim DY, Lee YS, Ahn S, Chun YH, Lim KS. The usefulness of procalcitonin and C-reactive protein as early diagnostic markers of bacteremia in cancer patients with febrile neutropenia. *Cancer Res Treat.* 2011;43:176–80.
48. Muller 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;138:121–9.
49. 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.* 2004;39:206–17.
50. Ha YE, Kang CI, Wi YM, Chung DR, Kang ES, Lee NY, et al. Diagnostic usefulness of procalcitonin as a marker of bacteremia in patients with acute pyelonephritis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2013;73:444–8.
51. Claeys R, Vinken S, Spapen H, Ver Elst K, Decochez K, Huyghens L, Gorus FK: Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002, 30:757-762.

52. Phua J, Koay ES, Lee KH: Lactate, procalcitonin, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide versus cytokine measurements and clinical severity scores for prognostication in septic shock. *Shock* 2008, 29:328-333.