



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Distribución de valores de procalcitonina sérica en adultos inmunocompetentes con diarrea aguda, categorizados según su necesidad de tratamiento antimicrobiano específico de acuerdo a patógeno aislado

TESIS

Que para obtener el título de

Especialista en Medicina Interna

PRESENTA

Jorge Carlos Salado Burbano

DIRECTOR DE TESIS

Irma Del Carmen Hoyo Ulloa

Facultad de Medicina



Ciudad de México, 2021



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.

Agradecimientos

A Mercedes “The Physician”, por su apoyo invaluable para realizar el análisis estadístico del estudio, así como la revisión del mismo.

A mi Changa, por siempre hacerme sonreír y llenar de luz mis días.

A mi mamá, por siempre apoyarme y ser mi modelo a seguir.

A mi papá, por recordarme por qué es que hago lo que hago.

A mis amigos, por todas las risas y compartir el camino conmigo.

A mis maestros, por enseñarme qué clase de médico quiero ser.

A mis pacientes, por siempre recordarme que hay más por aprender.

TABLA DE CONTENIDO

Antecedentes	4
Diarrea Infecciosa.....	4
Sistemas de PCR Multiplex	6
Procalcitonina.....	9
Planteamiento del problema	10
Justificación	10
Metodología.....	11
Objetivos.....	11
Hipótesis.....	11
Diseño del estudio.....	11
Población de referencia	12
Criterios de inclusión.....	12
Criterios de exclusión	12
Tamaño de muestra.....	12
Procedimiento de muestreo	13
Recolección de datos.....	13
Variables.....	13
Análisis de datos.....	15
Consideraciones éticas.....	15
Resultados.....	16
Discusión.....	21
Referencias	24

Antecedentes

Diarrea Infecciosa

La diarrea se define como la expulsión de ≥ 3 heces no formadas en un periodo de 24 horas, y puede clasificarse de acuerdo a su duración en aguda (< 14 días), persistente (14-29 días), o crónica (≥ 30 días) [1]. La causa más común de diarrea aguda son infecciones virales, aunque también pueden ser causadas por bacterias, y menos comúnmente, parásitos, así como causas no infecciosas [2].

Clínicamente, las diarreas agudas infecciosas pueden clasificarse como no inflamatorias o inflamatorias. Las no inflamatorias se caracterizan por evacuaciones acuosas abundantes, náusea, y/o vómito. Las inflamatorias (o invasivas) se caracterizan por evacuaciones sanguinolentas menos voluminosas, fiebre, y/o tenesmo. El dolor abdominal puede ocurrir en ambos tipos de diarrea [2].

En un estudio realizado en Estados Unidos, la prevalencia estimada de diarrea en adultos en el mes previo a ser interrogados fue de 3-7%, en comparación a 8% en niños menores de 5 años [3], sugiriendo que posiblemente no exista una gran diferencia en la frecuencia de estos cuadros entre niños y adultos. A pesar de que la mortalidad por diarrea ha sido un tema abordado principalmente en el ámbito pediátrico [4], otros grupos de edad también presentan un riesgo aumentado de mortalidad. De todas las muertes por diarrea aguda en adultos, 83% ocurren en pacientes mayores de 65 años de edad [1].

De acuerdo al Global Burden of Disease Study 2016, las enfermedades diarreicas fueron la octava causa de muerte más común a nivel mundial, siendo responsables por > 1.6 millones de muertes. En México ocurrieron 4,425 muertes (3.4 por cada 100,000 habitantes) de 39.24 millones de episodios totales (con una incidencia por persona de 0.30). De estas, 1,834 muertes ocurrieron en personas mayores de 70 años (32.4 por cada 100,000 habitantes) de 3.36 millones de episodios totales (con una incidencia por persona de 0.59). Aunque el agente etiológico individual responsable de más casos y muertes por enfermedad diarreica es el rotavirus, como grupo, las bacterias son responsables de las fracciones más grandes de casos y muertes tanto en la población general como en adultos mayores de 70 años de edad (**Tabla 1**) [5].

La identificación del agente etiológico es relevante porque puede ayudar a guiar el tratamiento, principalmente el uso de antibióticos. En años recientes, el uso juicioso de antibióticos se ha vuelto un tema de gran relevancia en la práctica médica diaria, ya que el uso indiscriminado de estos aumenta el riesgo de efectos adversos prevenibles, así como el promover la resistencia antimicrobiana. En el 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró a la resistencia antimicrobiana como una de las diez amenazas más importantes para la salud global [6].

Las guías más recientes para el diagnóstico y tratamiento de la diarrea infecciosa son las de la Infectious Disease Society of America (IDSA), actualizadas por última vez en 2017 [7]. A continuación se mencionan varias puntos claves provenientes de estas guías que son relevantes para este trabajo de investigación:

- El espécimen óptimo para el diagnóstico por laboratorio de una diarrea infecciosa es una muestra diarreica (que tome la forma de su contenedor). Las técnicas moleculares generalmente son más sensibles y menos dependientes de la calidad del espécimen que los cultivos.
- Deberán realizarse pruebas en heces para la detección de *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Clostridioides difficile* y *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (ECTS), en pacientes que presenten diarrea acompañada de fiebre, heces sanguinolentas o mucoides, dolor (cólico) o sensibilidad abdominal grave, y/o datos de sepsis.

Tabla 1: Casos de diarrea según agente etiológico

Patógeno	Población General		Mayores de 70 años de edad	
	Millones de episodios	Muertes	Millones de episodios	Muertes
Adenovirus	165.48	93286	9.47	23872
<i>Aeromonas</i>	39.33	16881	3.88	7974
<i>Entamoeba histolytica</i>	123.50	26748	5.65	9673
<i>Campylobacter</i> spp.	172.33	75135	7.63	17345
<i>Vibrio cholerae</i>	2.88	107290	0.19	4741
<i>Clostridioides difficile</i>	0.18	22417	0.07	8899
<i>Cryptosporidium</i> spp.	69.52	57203	0.74	1996
<i>E. coli</i> enteropatogénica	14.26	12337	0.37	1464
<i>E. coli</i> enterotoxigénica	222.64	51186	15.00	18152
Norovirus	139.63	19496	7.60	3693
<i>Salmonella</i> spp. (no tifoidea)	197.35	84799	9.77	19056
Rotavirus	591.73	228047	29.03	57594
<i>Shigella</i>	269.19	212438	16.39	74402
Virus	896.84	340829	46.1	85159
Bacterias	918.16	582483	53.3	152033
Parásitos	193.02	83951	6.39	11669
TOTAL	2008.02	1007263	105.79	248861

- La terapia antimicrobiana empírica está indicada en pacientes inmunocompetentes con: cuadros de disentería bacilar (diarrea sanguinolenta escasa pero frecuente, fiebre, dolor/cólico abdominal, y tenesmo) o, diarrea sanguinolenta con antecedente de un viaje internacional reciente y temperatura $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$.
- Las opciones recomendadas para terapia antimicrobiana empírica en adultos son ciprofloxacino o azitromicina.
- Debe considerarse el uso de tratamiento antibacteriano empírico en pacientes inmunocomprometidos con diarrea sanguinolenta y afección clínica grave.
- Debe evitarse el uso de terapia antimicrobiana en infecciones causadas por ECTS O157 o aquellas que producen toxina Shiga 2.
- El tratamiento antimicrobiano debe ser modificado o suspendido cuando un patógeno clínicamente verosímil sea identificado.
- Debe sospecharse una infección por *C. difficile* en pacientes mayores de 2 años de edad con: diarrea posterior al uso de antibióticos o, diarrea asociada a cuidados de la salud.

- Datos clínicos sugestivos de agentes etiológicos específicos:
 - Las evacuaciones sanguinolentas no son una manifestación esperada de la infección por *C. difficile*.
 - Las infecciones por ECTS suelen ser afebriles.
 - Las diarreas persistentes o crónicas suelen deberse a agentes parasitarios como: *Cryptosporidium* spp., *Giardia lamblia*, *Cyclospora cayetanensis*, *Cystoisospora belli*, y *Entamoeba histolytica*.
 - Los episodios de náusea y vómito que duran <24 horas suelen deberse a la ingesta de la enterotoxina de *Staphylococcus aureus*, o *Bacillus cereus*.
 - Los episodios de diarrea y cólico abdominal que duran de 24-48 horas suelen deberse a la ingesta de *Clostridium perfringens* o *B. cereus*.
 - Los episodios de diarrea no sanguinolenta y vómito que duran de 48-72 horas o menos suelen deberse a infección por Norovirus.

Además, las guías de la IDSA 2017 también brindan esquemas antimicrobianos recomendados de acuerdo al patógeno responsable (**Tabla 2**).

Sistemas de PCR Multiplex

Considerando que la causa más común de diarrea aguda son procesos infecciosos, el análisis microbiológico de la materia fecal puede ser útil para identificar agentes etiológicos. Los coprocultivos siguen siendo utilizados para identificar varios patógenos, sin embargo tienen la desventaja de requerir varios días para devolver un resultado, y tienen un rendimiento altamente variable y subóptimo (tasa de positividad: 1.47%-42%) [8].

La reacción en cadena de la polimerasa o PCR por sus siglas en inglés (“Polymerase Chain Reaction”), es una técnica utilizada en biología molecular para replicar ADN (ácido desoxirribonucleico) utilizando enzimas sin requerir un organismo vivo. La técnica fue desarrollada en 1983 por Kary Mullis, quien junto con Michael Smith, fueron acreedores del Premio Nobel de Química en 1993 por la misma. Esta técnica permite amplificar de manera exponencial una muestra pequeña de una molécula de ADN. El proceso de una PCR involucra tres pasos los cuales son repetidos unas 20 a 35 veces [9]:

1. Desnaturalización: El ADN de doble cadena se calienta a una temperatura de 94-96°C para separar las dos cadenas que lo conforman.
2. Alineamiento: Se disminuye la temperatura a 45-60°C para permitir que los cebadores se unan a las cadenas individuales de ADN. Los cebadores son cadenas cortas de ADN artificial, complementarios al inicio y final del fragmento de ADN que será amplificado.
3. Elongación: Finalmente, una ADN polimerasa sintetiza una cadena complementaria a la región delimitada por los cebadores. Para lograr esto la ADN polimerasa requiere un medio químico adecuado para su funcionamiento (“buffer”), así como nucleótidos disponibles.

Posteriormente, el producto de la PCR puede ser identificado según su tamaño en un proceso de electroforesis. En este, se inyecta el ADN en un gel de agarosa al cual se le aplica una corriente eléctrica. Dependiendo de su tamaño, los fragmentos de ADN se moverán distancias distintas a lo largo del gel (desplazándose con más velocidad mientras más pequeños sean). Tras realizar la electroforesis, el tamaño del producto de la PCR puede determinarse al compararlo con una “escalera de ADN”, otro gel que contiene fragmentos de ADN de tamaños conocidos [9].

Tabla 2: Antimicrobianos recomendados según patógeno

Patógeno	Primera Elección	Alternativa
<i>Campylobacter</i>	Azitromicina	Ciprofloxacino
<i>Clostridioides difficile</i>	Vancomicina VO	Fidaxomicina, Metronidazol ¹
<i>Salmonella enterica</i> (no tifoidea) ²	Ceftriaxona, Ciprofloxacino, TMP-SMX ³ , Amoxicilina	
<i>Salmonella enterica</i> (Typhi o Paratyphi)	Ceftriaxona, Ciprofloxacino	Ampicilina, TMP-SMX, Azitromicina
<i>Shigella</i>	Azitromicina, Ciprofloxacino, Ceftriaxona	TMP-SMX, Ampicilina
<i>Vibrio cholerae</i>	Doxiciclina	Ciprofloxacino, Azitromicina, Ceftriaxona
<i>Vibrio</i> (no <i>cholerae</i>) ⁴	Ceftriaxona + Doxiciclina	TMP-SMX + Aminoglucósido
<i>Yersinia enterocolitica</i>	TMP-SMX	Cefotaxima, Ciprofloxacino
<i>Cryptosporidium</i> spp. ⁵	Nitazoxanida	-
<i>Cyclospora cayetanensis</i> ⁵	TMP-SMX	Nitazoxanida
<i>Giardia lamblia</i>	Tinidazol, Nitazoxanida	Metronidazol
<i>Cystoisospora belli</i>	TMP-SMX	Pirimetamina, Ciprofloxacino, Nitazoxanida
<i>Trichinella</i> spp.	Albendazol	Mebendazol
Microsporidia ⁵	Albendazol, Fumagilina	-

¹El metronidazol también puede utilizarse en casos no graves si es la única opción disponible.

²Usualmente no se requiere terapia antimicrobiana para infecciones no complicadas. Los siguientes grupos de pacientes tienen un mayor riesgo de infección invasiva por lo que debe considerarse el uso de terapia antimicrobiana: >50 años con sospecha de aterosclerosis, inmunosuprimidos, enfermedad cardíaca (valvular o endovascular), enfermedad articular significativa.

³Trimetoprim/Sulfametoxazol.

⁴Indicado en caso de enfermedad invasiva: diarrea sanguinolenta + fiebre, dolor abdominal, y/o vómito.

⁵La infección con estos patógenos en el contexto de un paciente con VIH requerirá terapia antirretroviral y/o tratamiento antimicrobiano a mayor dosis o de mayor duración.

Al brindar una manera de identificar fragmentos de material genético, la PCR se ha vuelto una técnica diagnóstica muy popular en varios campos de la medicina. Puede detectar translocaciones o genes específicos para el diagnóstico de ciertos cánceres (e.g. leucemias o linfomas) o enfermedades hereditarias. También ha mostrado gran utilidad en el campo de la infectología, facilitando la identificación de patógenos difíciles de cultivar o de crecimiento lento, tales como virus, micobacterias, o bacterias anaerobias. Además, permite distinguir entre cepas patogénicas y no patogénicas según la presencia o ausencia de ciertos genes [9].

Los sistemas de PCR Multiplex fueron descritos por primera vez en 1988. Se trata de una variante de PCR donde ≥ 2 secuencias blanco pueden ser amplificadas al incluir más de una pareja de cebadores en la misma reacción. Al buscar distintas secuencias genéticas de manera simultánea, puede ahorrarse tanto tiempo como trabajo en el laboratorio. Haciendo referencia nuevamente al campo de la infectología, los

sistemas de PCR Multiplex se han vuelto extremadamente útiles para la identificación de virus, bacterias, y parásitos [10].

Un ejemplo de un sistema PCR Multiplex util para la identificación de patógenos en pacientes con diarrea es el Panel Gastrointestinal BIOFIRE® FILMARRAY®. Cuenta con certificación por la FDA (Estados Unidos), CE-IVD (Europa), y TGA (Australia). Se trata de un sistema automatizado que requiere un tiempo de preparación de 2 minutos y devuelve resultados en aproximadamente 1 hora. Es capaz de identificar 22 patógenos gastrointestinales (**Tabla 3**) [11]. Ha sido utilizado en nuestra institución desde el 2015.

Tabla 3: Patógenos identificados por el Panel Gastrointestinal BIOFIRE® FILMARRAY®

Bacterias	<i>Campylobacter (jejuni, coli, upsaliensis)</i>
	<i>Clostridioides difficile</i> (Toxinas A/B)
	<i>Plesiomonas shigelloides</i>
	<i>Salmonella</i>
	<i>Yersinia enterocolitica</i>
	<i>Vibrio (parahaemolyticus, vulnificus, cholerae)</i>
	<i>Vibrio cholerae</i>
	<i>Escherichia coli</i> O157
	<i>E. coli</i> enteroagregativa (ECEA)
	<i>E. coli</i> enteropatógena (ECEP)
	<i>E. coli</i> enterotoxigénica (ECET) - Enterotoxinas termolábil y termoestable (lt/st)
	<i>E. coli</i> productora de toxina Shiga (ECTS) - stx1/stx2
<i>E. coli</i> enteroinvasiva (ECEI) / <i>Shigella</i>	
Virus	Adenovirus F 40/41
	Astrovirus
	Norovirus GI/GII
	Rotavirus A
	Sapovirus (I, II, III, y IV)
Parásitos	<i>Cryptosporidium</i>
	<i>Cyclospora cayatanensis</i>
	<i>Entamoeba histolytica</i>
	<i>Giardia lamblia</i>

Buss et al. evaluaron 1,556 muestras fecales utilizando el Panel Gastrointestinal BIOFIRE® FILMARRAY® comparado con coprocultivos convencionales y métodos moleculares según el patógeno. El Panel FILMARRAY® demostró una sensibilidad de 100% para 12/22 patógenos y $\geq 94.5\%$ para 7/22 patógenos. La sensibilidad no pudo ser calculada para 3/22 patógenos restantes (*E. histolytica*, *Vibrio* spp., *V. cholerae*) debido a una baja prevalencia. La especificidad para todos los patógenos fue $\geq 97.1\%$. En total, el Panel FILMARRAY® detectó 1,180 potenciales patógenos, de los cuales 943 fueron detectados por los métodos de comparación. De las 237 detecciones discrepantes (potenciales falsos positivos por parte del Panel FILMARRAY®), 199 mostraron presencia de ácidos nucleicos de los patógenos previamente identificados tras realizar métodos moleculares adjuntos. De los falsos positivos restantes, 5 se debieron a reactivada cruzada con organismos comensales, mientras que los otros 33 permanecieron inconclusos. Los métodos de comparación detectaron 957 potenciales patógenos, de los cuales 943 fueron detectados por el FILMARRAY®, indicando que 0.9% de todos los especímenes obtuvieron un falso negativo. Los resultados de este estudio fueron sometidos como parte de la aplicación del FILMARRAY® para recibir certificación por parte de la FDA [12].

Procalcitonina

La procalcitonina (PCT) es un péptido de 116 aminoácidos, precursor de la calcitonina, una hormona involucrada en la regulación de los niveles de calcio. En un individuo sano, su producción ocurre casi exclusivamente en las células parafoliculares de la tiroides, las cuales convierten a la PCT en calcitonina previo a su liberación hacia el torrente sanguíneo. Los niveles de PCT en un individuo sano suelen mantenerse <0.02-0.1ng/mL [13].

Sin embargo, los niveles de PCT pueden llegar a aumentar hasta miles de veces durante estados de inflamación, incluyendo procesos infecciosos. Esto ocurre debido a un aumento ubicuo en la expresión del gen CALC-1 en múltiples tejidos parenquimatosos (hígado, pulmón, riñón, grasa, músculo, bazo, páncreas, colon, cerebro), el cual puede ser inducido por toxinas microbianas (e.g. endotoxinas/lipopolisacáridos) o citocinas inflamatorias (e.g. IL-6, TNF- α , e IL-1 β) [13,14]. Estos tejidos no poseen la habilidad para convertir PCT en calcitonina, causando un aumento en los niveles séricos de PCT. Dado que las infecciones bacterianas son uno de los estímulos que más frecuentemente causan aumento en las cifras de PCT, se ha descrito una correlación entre los niveles de PCT y la gravedad de la infección (**Tabla 4**) [15].

Tabla 4: Interpretación de niveles de PCT

PCT (ng/mL)	Interpretación
< 0.05	Adulto sano
0.05 - 0.5	Infección sistémica poco probable, infección localizada posible
0.5 - 2	Infección sistémica posible, aunque deben considerarse otras posibles condiciones (traumatismo mayor, cirugía reciente, choque cardiogénico grave)
2 - 10	Infección sistémica probable
> 10	Alta probabilidad de sepsis o choque séptico

A diferencia de otros marcadores de inflamación, la PCT no suele elevarse en infecciones virales. Esto ocurre debido a que el IFN- γ , el cual a menudo es liberado durante infecciones virales, inhibe la producción de PCT. Esta característica ha hecho que la PCT sea propuesta como un biomarcador útil para diferenciar entre infecciones de etiología bacteriana o viral, principalmente para orientar en el uso de agentes antibacterianos [16].

La PCT comienza a elevarse 3-4 horas a partir del inicio de la infección bacteriana, alcanzando sus niveles pico en 6-12 horas, y tiene una vida media de 24 horas [16]. Este perfil cinético le brinda utilidad tanto diagnóstica como de seguimiento (ya que un descenso gradual de sus niveles correlaciona con resolución de la infección).

Como se puede ver en la **Tabla 4**, los niveles de procalcitonina pueden elevarse por otros estímulos no infecciosos, como cirugías mayores recientes, traumatismos graves, quemaduras graves, choque cardiogénico prolongado, infecciones fúngicas, malaria, ciertos medicamentos (muromonab-CD3, globulina anti-linfocito, alemtuzumab, IL-2), transfusión de granulocitos, síndromes paraneoplásicos (principalmente secundarios a carcinomas medulares de tiroides o microcíticos de pulmón), y enfermedad renal crónica (ERC). Cabe resaltar que el aumento del nivel basal de PCT en ERC KDIGO G5 permanece en el rango de 0.1-1.8ng/mL, y que la tasa de descenso en niveles de PCT tras resolución de una infección no difiere de la de individuos con función renal conservada. Además, la terapia de reemplazo renal también contribuye a disminuir los niveles de PCT en estos pacientes [16].

Los principales escenarios infecciosos en los que se ha estudiado la utilidad de la PCT ha sido en infecciones respiratorias y sepsis. Su utilidad consiste en guiar cuándo es adecuado suspender el tratamiento antimicrobiano, así como cuándo está indicado iniciarlo (este último en el contexto de infecciones respiratorias) [17]. Sin embargo, su utilidad en infecciones respiratorias se ha vuelto dudosa en años recientes debido a estudios con hallazgos discordantes, con algunos mostrando beneficio en cuanto a mortalidad y exposición a antibióticos [18,19], mientras otros critican su nivel de sensibilidad o especificidad para guiar el uso de antibióticos en pacientes con neumonías adquiridas en la comunidad [20]. Este último punto fue recalcado en las guías más recientes de manejo de neumonía adquirida en la comunidad, donde se recomienda administrar tratamiento antibiótico empírico sin importar el nivel de PCT [21].

Planteamiento del problema

La investigación de la utilidad de la PCT en el contexto de diarreas agudas ha sido menor que en el contexto de otros procesos infecciosos. Estos estudios se han enfocado en su utilidad como marcador de gravedad en infecciones por *C. difficile* [22,23], marcador etiológico en pacientes pediátricos [24,25], o marcador de diarrea inflamatoria [26]. Al momento de la revisión, no parecen haber estudios en la literatura que hayan analizado la utilidad de la PCT en adultos con diarrea para distinguir entre patógenos que ameriten terapia antimicrobiana específica y no.

Justificación

En caso de encontrar una diferencia en niveles de PCT entre patógenos que ameritan o no tratamiento antimicrobiano específico, se contaría con una prueba diagnóstica de menor costo (Procalcitonina sérica de \$1,270.00 M.N. vs Panel FILMARRAY® de \$8,115.00 M.N., precios internos, cotizados el 9 de marzo de 2021) para auxiliar en la toma de decisiones diagnósticas (i.e. solicitar pruebas diagnósticas complementarias, e.g. un panel FILMARRAY®) y terapéuticas (i.e. uso de antimicrobianos) en adultos con diarrea aguda.

Metodología

Objetivos

- Principal
 - Describir los valores de procalcitonina sérica en adultos inmunocompetentes con diarrea aguda, categorizándolos según su necesidad de tratamiento antimicrobiano específico, de acuerdo a patógeno aislado (**Tabla 5**) [7,27].

Tabla 5: Aislamientos que ameritarían tratamiento antimicrobiano específico

Diarrea aguda por:

- *Campylobacter (jejuni, coli, upsaliensis)*
- *Clostridioides difficile*
- *Yersinia enterocolitica*
- *E. coli* enteroinvasiva (ECEI) / *Shigella*
- *Salmonella*¹
- *Plesiomonas shigelloides*¹
- *Vibrio (parahaemolyticus, vulnificus, cholerae)*¹
- *Vibrio cholerae*
- *Cryptosporidium*
- *Cyclospora cayetanensis*
- *Entamoeba histolytica*
- *Giardia lamblia*

¹ En caso de datos clínicos sugestivos de Enfermedad Invasiva (Disentería): Diarrea sanguinolenta + Fiebre.

- Secundarios
 - Identificar qué variables mostraron una diferencia significativa entre los dos grupos de tratamiento.
 - Identificar variables que pudieran predecir la necesidad de requerir tratamiento antimicrobiano específico.
 - Describir con qué frecuencia se aisló cada patógeno.
 - Describir la distribución de número de patógenos aislados por caso.
 - Describir la distribución de grupo taxonómico de los aislamientos.

Hipótesis

- H₀: No hay diferencia entre los valores de procalcitonina sérica de pacientes que ameritan terapia antimicrobiana específica a comparación de aquellos que no.
- H₁: Sí hay diferencia entre los valores de procalcitonina sérica de pacientes que requieren terapia antimicrobiana específica a comparación de aquellos que no.

Diseño del estudio

- Estudio observacional retrospectivo transversal

Población de referencia

- Adultos que fueron hospitalizados en el Centro Médico ABC (Campus Observatorio y Campus Santa Fe) por un cuadro de diarrea aguda durante el periodo Enero 2015 - Marzo 2021.
- Se identificaron los expedientes clínicos a revisar con asistencia del departamento de Información Estratégica del Centro Médico ABC, buscando episodios cuyo diagnóstico final incluyera alguno de los siguientes códigos CIE-10:
 - A00 - A09: Enfermedades intestinales infecciosas

Criterios de inclusión

- Edad ≥ 18 años
- Diarrea aguda, definida como:
 - ≥ 3 evacuaciones disminuidas en consistencia al día + Duración < 14 días
- Toma de un Panel Gastrointestinal BIOFIRE® FILMARRAY®
- Medición de ≥ 1 valores de procalcitonina sérica
 - La medición de los niveles de procalcitonina se realizó en muestras de suero por el método de electroquimioluminiscencia (Elecsys® BRAHMS) utilizando un equipo Cobas® 8000 de Roche.

Criterios de exclusión

- Antecedente de inmunocompromiso: esplenectomía / asplenia funcional, inmunodeficiencias primarias, infección por virus de inmunodeficiencia humana, consumo de esteroides (equivalente a prednisona ≥ 20 mg durante ≥ 2 semanas), consumo de inmunosupresores, tratamiento actual con quimioterapia, trasplante de órgano sólido, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas [28].
- Consumo de laxantes
- Foco infeccioso extraintestinal adicional al ingreso

Tamaño de muestra

Considerando que el objetivo del estudio fue investigar si existía una diferencia en los valores de procalcitonina entre patógenos que ameritaban tratamiento antimicrobiano específico y aquellos que no, se utilizó la siguiente fórmula para calcular el tamaño de la muestra [29]:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \times (p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2))}{(p_1 - p_2)^2}$$

En un estudio realizado por *Hausfater et al* [30], se estudiaron los niveles de procalcitonina en adultos febriles que ingresaban a un departamento de urgencias para investigar si había una diferencia en dichos valores de acuerdo a la etiología de los cuadros febriles. Se observó que 77% de los pacientes con cuadros bacterianos o parasitarios presentaban cifras elevadas de procalcitonina (definida como $\geq 0.2 \mu\text{g/L}$), a comparación de 41% de los casos virales o sin aislamiento.

Considerando que este estudio categorizó a los patógenos de una manera semejante al nuestro, y utilizando los valores críticos de $Z_{\alpha/2}$ y Z_{β} de 1.96 y 0.84 (concordantes con un nivel de confianza de 95% y un poder estadístico de 80%), el tamaño de muestra mínimo necesario para detectar una

diferencia en los niveles de procalcitonina entre los dos grupos sería de 26 pacientes por grupo (52 en total).

Procedimiento de muestreo

- No probabilístico, por conveniencia

Recolección de datos

Se revisaron los episodios (recabados por el departamento de Información Estratégica) en el Expediente Clínico Electrónico TIMSA, (Notas de Urgencias, Notas de Ingreso, Gabinetes) para identificar cuáles podían ser incluidos en el estudio de acuerdo a los Criterios de Inclusión y Exclusión. Posteriormente se recabaron las variables mencionadas a continuación.

Variables

	<u>Tipo</u>	<u>Subtipo</u>	<u>Valores</u>
<u>Datos generales</u>			
Expediente	Cuantitativa	Discontinua	1, 2, 3...
Fecha de nacimiento	Cuantitativa	Discontinua	1/1/21, ...
Fecha de inicio de síntomas	Cuantitativa	Discontinua	1/1/21, ...
Fecha de ingreso	Cuantitativa	Discontinua	1/1/21, ...
Fecha de egreso	Cuantitativa	Discontinua	1/1/21, ...
Edad (años)	Cuantitativa	Discontinua	18, 19, 20...
Días de evolución a su ingreso	Cuantitativa	Discontinua	1, 2, 3...
Sexo	Cualitativa	Dicotómica	Hombre/Mujer
Talla (m)	Cuantitativa	Discontinua	1.00, 1.01, ...
Peso (kg)	Cuantitativa	Discontinua	1, 2, 3...
Índice de masa corporal (kg/m ²)	Cuantitativa	Continua	x > 0
Tensión arterial sistólica (TAS) al ingreso	Cuantitativa	Discontinua	1, 2, 3...
Tensión arterial diastólica (TAD) al ingreso	Cuantitativa	Discontinua	1, 2, 3...
Tensión arterial media (TAM) al ingreso	Cuantitativa	Continua	x > 0
Frecuencia cardiaca (FC) al ingreso	Cuantitativa	Discontinua	1, 2, 3...
Fiebre (≥38°C) referida o a su ingreso	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
Náusea	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
Vómito	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
Dolor abdominal referido	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
Número de evacuaciones por día	Cuantitativa	Discontinua	3, 4, 5...
Moco referido en heces	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
Sangre referida en heces	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
Disentería	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
<u>Antecedentes</u>			
Antecedente de hipertensión	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
Antecedente de diabetes mellitus	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
Antecedente de enfermedad arterial coronaria	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
Antecedente de insuficiencia cardiaca	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
Antecedente de enfermedad vascular cerebral	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
Antecedente de cáncer activo	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
Antecedente de enfermedad renal crónica	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
Antecedente de cirrosis	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
Antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
Antecedente de cirugía / trauma en la última semana	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No

Medicamentos previos

Antibióticos previos al ingreso	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
Paracetamol previo al ingreso	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
Antiinflamatorios no esteroideos previos al ingreso	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
Antidiarreicos previos al ingreso	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
Antiespasmódicos previos al ingreso	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No

Laboratorios

Leucocitos iniciales ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	Cuantitativa	Continua	$x \geq 0$
Proteína C reactiva inicial (mg/dL)	Cuantitativa	Continua	$x \geq 0$
Procalcitonina inicial (ng/mL)	Cuantitativa	Continua	$x \geq 0$
Fecha de procalcitonina inicial	Cuantitativa	Discontinua	1/1/21, ...
Procalcitonina máxima durante el internamiento (ng/mL)	Cuantitativa	Continua	$x \geq 0$
Fecha de procalcitonina máxima	Cuantitativa	Discontinua	1/1/21, ...
Días de evolución al momento de PCT máxima	Cuantitativa	Discontinua	1, 2, 3...
Creatinina inicial (mg/dL)	Cuantitativa	Continua	$x \geq 0$
Creatinina máxima durante el internamiento (mg/dL)	Cuantitativa	Continua	$x \geq 0$
Creatinina mínima durante el internamiento (mg/dL)	Cuantitativa	Continua	$x \geq 0$
Lesión renal aguda durante el internamiento	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No

Patógenos identificados en el panel FILMARRAY®

<i>Campylobacter (jejuni, coli, upsaliensis)</i>	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
<i>Clostridioides difficile</i> (Toxinas A/B)	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
<i>Salmonella</i>	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
<i>Vibrio (parahaemolyticus, vulnificus, cholerae)</i>	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
<i>Vibrio cholerae</i>	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
<i>Escherichia coli</i> O157	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
<i>Escherichia coli</i> enteroagregativa (ECEA)	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
<i>Escherichia coli</i> enteropatogénica (ECEP)	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
<i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica (ECET)	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
<i>Escherichia coli</i> productora de toxina Shiga (ECTS)	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
<i>Escherichia coli</i> enteroinvasiva (ECEI) / <i>Shigella</i>	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
Adenovirus F 40/41	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
Astrovirus	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
Norovirus GI/GII	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
Rotavirus A	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
Sapovirus (I, II, III, y IV)	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
<i>Cryptosporidium</i>	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
<i>Entamoeba histolytica</i>	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
<i>Giardia lamblia</i>	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No
Número de patógenos aislados	Cuantitativa	Discontinua	0, 1, 2...
Grupo taxonómico de aislamiento	Cualitativa	Nominal	N i n g u n o , Virus, Parásito, Bacteria, Mixto
¿Aislamiento que ameritaría tratamiento específico?	Cualitativa	Dicotómica	Sí / No

Análisis de datos

- Se utilizó el software SAS® OnDemand for Academics para realizar el análisis estadístico de los datos.
- Para fines del análisis, para la variable dependiente, se dividieron a los pacientes en 2 grupos: aquellos que ameritarían tratamiento antimicrobiano específico, y aquellos que no.
- Se utilizaron las pruebas de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov para determinar si las variables cuantitativas fueron de distribución paramétrica o no paramétrica.
- Los datos se expresaron como medias con desviación estándar en caso de variables de distribución paramétrica, medianas con rango intercuartilar (P_{25} - P_{75}) en caso de variables de distribución no paramétrica, y frecuencias con proporciones en caso de variables cualitativas dicotómicas.
- Se utilizaron las pruebas de t de Student, U Mann-Whitney, y Chi cuadrada para demostrar diferencia entre ambos grupos para variables de distribución paramétrica, no paramétrica, y dicotómicas, respectivamente.
- Se corrieron modelos de regresión logística univariados, así como ajustados por edad y sexo, para variables que difirieron significativamente entre ambos grupos de necesidad de tratamiento antimicrobiano específico.

Consideraciones éticas

El protocolo de investigación fue aprobado por los comités de investigación, y de ética en investigación del Centro Médico ABC el 7 de abril de 2021, y se le fue asignada la clave TABC-21-168. Los investigadores dan fe de la fidelidad y precisión de los datos.

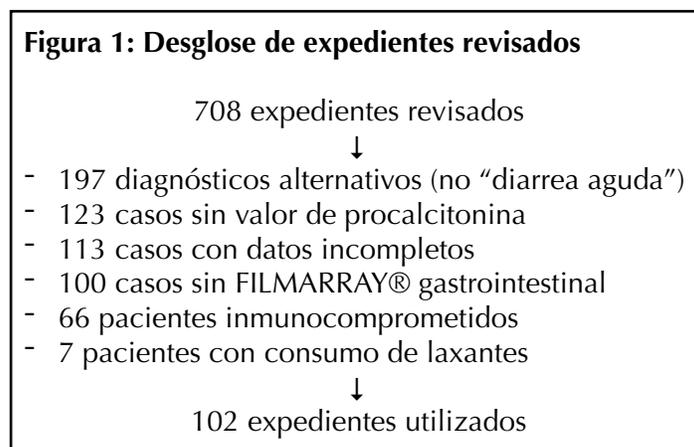
No se solicitó presupuesto para el estudio, ni se contó con ningún tipo de patrocinio. Al ser un estudio retrospectivo, se recabaron datos del expediente clínico electrónico, sin interacción o efecto directo sobre los pacientes por lo que no se recabaron consentimientos informados. No se capturaron datos que pudieran comprometer la privacidad de los pacientes.

Los procedimientos de la investigación se encuentran dentro del marco de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, y de la Declaración de Helsinki. Se trata de una investigación con riesgo mínimo, al tratarse de un estudio retrospectivo el cual recabó datos del expediente clínico electrónico, sin interacción o efecto directo sobre pacientes.

Las contribuciones de este estudio para los participantes y la sociedad radican en el avance del conocimiento en cuanto a métodos diagnósticos complementarios en el abordaje de adultos con diarrea aguda. Permitirá identificar posibles algoritmos diagnósticos con menor costo económico y podría asistir en el uso adecuado de terapia antimicrobiana en casos de diarrea aguda.

Resultados

Se revisaron 708 expedientes, de los cuales 102 fueron utilizados para el estudio. Las razones por las cuales no fueron incluidos los 606 expedientes restantes se detallan en la **Figura 1**.



La **Tabla 6** muestra los valores de las pruebas de normalidad de las variables cuantitativas. Las variables de índice de masa corporal (IMC), tensión arterial media (TAM), y frecuencia cardiaca (FC) fueron de distribución paramétrica ($p > 0.05$).

Tabla 6: Pruebas de normalidad para variables cuantitativas

Variable	No ameritaría tratamiento antimicrobiano específico		Sí ameritaría tratamiento antimicrobiano específico	
	Shapiro-Wilk	Kolmogorov-Smirnov	Shapiro-Wilk	Kolmogorov-Smirnov
Edad	0.003	<0.01	0.0041	<0.01
Índice de masa corporal	0.0711	>0.15	0.067	0.0907
Leucocitos iniciales	0.0011	<0.01	0.0011	0.1073
Proteína C reactiva inicial	<0.0001	<0.01	<0.0001	<0.01
Procalcitonina inicial	<0.0001	<0.01	<0.0001	<0.01
Procalcitonina máxima	<0.0001	<0.01	<0.0001	<0.01
Creatinina inicial	<0.0001	<0.01	<0.0001	<0.01
Creatinina máxima	<0.0001	<0.01	<0.0001	<0.01
Tensión arterial media al ingreso	0.4177	>0.15	0.8276	>0.15
Frecuencia cardiaca al ingreso	0.325	>0.15	0.7813	>0.15
Días de evolución al momento de la procalcitonina máxima	<0.0001	<0.01	<0.0001	<0.01
Días de evolución al ingreso	<0.0001	<0.01	<0.0001	<0.01
Evacuaciones por día	0.0086	<0.01	<0.0001	<0.01

Las características de los pacientes al ingreso se muestran en la **Tabla 7**, clasificadas según el grupo de tratamiento. La mediana general de edad fue de 47 años (26-60), 52.9% de los pacientes fueron hombres, y la media de índice de masa corporal fue de 24.75 ± 4.39 kg/m². Las tensiones arteriales medias y frecuencias cardiacas medias al ingreso fueron de 85.32 ± 10.91 mmHg y 92.06 ± 17.94 lpm, respectivamente. La mediana de días de evolución fue de 1 (0-3). La mediana de evacuaciones por día fue de 10 (6-15). Con respecto a las manifestaciones clínicas, 33.3% presentaron fiebre, 42.2% náusea, 50% vómito, 67.6% dolor abdominal, 16.7% moco en heces, 12.7% sangre en heces, y 2.9% disentería, la cual se definió como la presencia de diarrea sanguinolenta y fiebre. Los antecedentes más frecuentes fueron hipertensión (25.5%), diabetes mellitus (4.9%), enfermedad coronaria (4.9%), enfermedad vascular cerebral (3.9%), y enfermedad renal crónica (3.9%). En cuanto a los medicamentos, 30.4% habían consumido antibióticos, 12.7% paracetamol, 12.7% anti-inflamatorios no esteroideos, 16.7% antidiarreicos, y 16.7% antiespasmódicos. La mediana de leucocitos fue de $9 \times 10^3/\mu\text{L}$ (6.5-12.1), la mediana de proteína C reactiva fue de 2.45 mg/dL (1.1-5.69), la mediana de procalcitonina inicial fue de 0.19 ng/mL (0.1-0.38), la mediana de procalcitonina máxima fue de 0.21 ng/mL (0.1-0.46), la mediana de creatinina inicial fue de 0.99 mg/dL (0.77-1.3), y la mediana de creatinina máxima fue de 1.02 mg/dL (0.82-1.32). La mediana de días de evolución hasta el momento de procalcitonina máxima fue de 2 (1-3). Se documentó lesión renal aguda en 24.5% de los pacientes, definida como un aumento de 0.3 mg/dL o 50% entre cifras mínimas y máximas de creatinina durante la hospitalización [31].

Se documentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento para las variables de vómito (68.89% vs 35.09%, $p = 0.0007$), sangre en heces (2.22% vs 21.05%, $p = 0.0048$), y enfermedad vascular cerebral (8.89% vs 0%, $p = 0.0223$). No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos para las cifras de procalcitonina inicial (0.22 vs 0.17 ng/mL, $p = 0.3023$).

Tabla 7: Características de los pacientes al ingreso

Variable	Ameritaría tratamiento antimicrobiano específico según aislamiento		p
	No (n=45)	Sí (n=57)	
Características demográficas			
Sexo (Hombres)	20 (44.44%)	34 (59.65%)	0.1285
Edad (años)	43 (26-59)	49 (28-62)	0.3717
Índice de masa corporal (kg/m ²)	24.49 ± 4.94	24.96 ± 3.95	0.1137
Manifestaciones clínicas			
Tensión arterial media (mmHg)	85.90 ± 11.19	84.87 ± 10.76	0.7798
Frecuencia cardiaca (lpm)	92.71 ± 19.73	91.54 ± 16.54	0.2120
Fiebre	15 (33.33%)	19 (33.33%)	1.000
Náusea	23 (51.11%)	20 (35.09%)	0.1054
Vómito	31 (68.89%)	20 (35.09%)	0.0007
Dolor abdominal	30 (66.67%)	39 (68.42%)	0.8516
Evacuaciones por día	10 (7-15)	10 (6-15)	0.9783
Moco en heces	4 (8.89%)	13 (22.81%)	0.0624

Variable	Ameritaría tratamiento antimicrobiano específico según aislamiento		p
	No (n=45)	Sí (n=57)	
Sangre en heces	1 (2.22%)	12 (21.05%)	0.0048
Disentería	0 (0%)	3 (5.26%)	0.1201
Días de evolución	1 (0-2)	1 (1-3)	0.2849
Antecedentes			
Hipertensión	12 (26.67%)	14 (24.56%)	0.8095
Diabetes mellitus	3 (6.67%)	2 (3.51%)	0.4655
Enfermedad coronaria	2 (4.44%)	3 (5.26%)	0.8499
Insuficiencia cardíaca	1 (2.22%)	0 (0%)	0.2604
Enfermedad vascular cerebral	4 (8.89%)	0 (0%)	0.0223
Cáncer	0 (0%)	1 (1.75%)	0.3743
Enfermedad renal crónica	0 (0%)	4 (7.02%)	0.0712
Cirrosis	1 (2.22%)	0 (0%)	0.2604
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1 (2.22%)	1 (1.75%)	0.8663
Cirugía en la última semana	0 (0%)	1 (1.75%)	0.3743
Medicamentos previos al ingreso			
Antibióticos	10 (22.22%)	21 (36.84%)	0.1127
Paracetamol	4 (8.89%)	9 (15.79%)	0.3018
Antiinflamatorios no esteroideos	7 (15.56%)	6 (10.53%)	0.4517
Antidiarreicos	8 (17.78%)	9 (15.79%)	0.7901
Antiespasmódicos	7 (15.56%)	10 (17.54%)	0.7901
Laboratorios			
Leucocitos iniciales (x10 ³ /μL)	8.20 (6.42-12.40)	9.1 (6.7-12.0)	0.8083
Proteína C reactiva inicial (mg/dL)	2.43 (0.75-5.69)	2.46 (1.20-5.38)	0.5352
Procalcitonina inicial (ng/mL)	0.22 (0.11-0.43)	0.17 (0.09-0.36)	0.3023
Procalcitonina máxima (ng/mL)	0.23 (0.11-0.60)	0.19 (0.09-0.37)	0.1202
Días de evolución al momento de la PCT máxima	2 (1-3)	2 (1-3)	0.8961
Creatinina inicial (mg/dL)	1.09 (0.75-1.33)	0.95 (0.82-1.25)	0.6132
Creatinina máxima (mg/dL)	1.09 (0.79-1.33)	0.99 (0.82-1.28)	0.5897
Lesión renal aguda	14 (31.11%)	11 (19.30%)	0.1706

Valores de referencia: Leucocitos (4.8-11), Proteína C Reactiva (0.00-0.50), Procalcitonina (0.00-0.50), Creatinina (0.50-0.90).
PCT: Procalcitonina

La **Tabla 8** muestra las medidas de asociación para requerir tratamiento antimicrobiano obtenidas de los modelos de regresión logística univariados, y ajustadas por sexo y edad, para las variables de procalcitonina inicial, vómito, y sangre en heces. No se incluyeron más variables en los análisis multivariados ya que no se identificaron más confusores potenciales. No se observó una medida de asociación significativa para los niveles de procalcitonina inicial (OR 1.031, IC 95%: 0.949-1.120). Sin embargo, la presencia de vómito presentó una asociación negativa con la necesidad de tratamiento antimicrobiano (OR 0.264, IC 95%: 0.113-0.616), mientras que la presencia de sangre en heces tuvo una asociación positiva para requerirlo (OR 14.219, IC 95%: 1.725-117.205).

Tabla 8: Modelos de regresión logística para predecir necesidad de tratamiento antimicrobiano

Variable	Razón de momios (Intervalo de confianza del 95%)	
	No ajustado	Ajustado por edad y sexo
Procalcitonina inicial	1.041 (0.951-1.139)	1.031 (0.949-1.120)
Vómito	0.244 (0.106-0.562)	0.264 (0.113-0.616)
Sangre en heces	11.732 (1.463-94.083)	14.219 (1.725-117.205)

La frecuencia con la cual fueron detectados cada uno de los patógenos del Panel Gastrointestinal BIOFIRE® FILMARRAY® en estos 102 casos se muestra en la **Figura 2**. El número de patógenos aislados por caso y la distribución taxonómica de los aislamientos se muestran en la **Figura 3**.

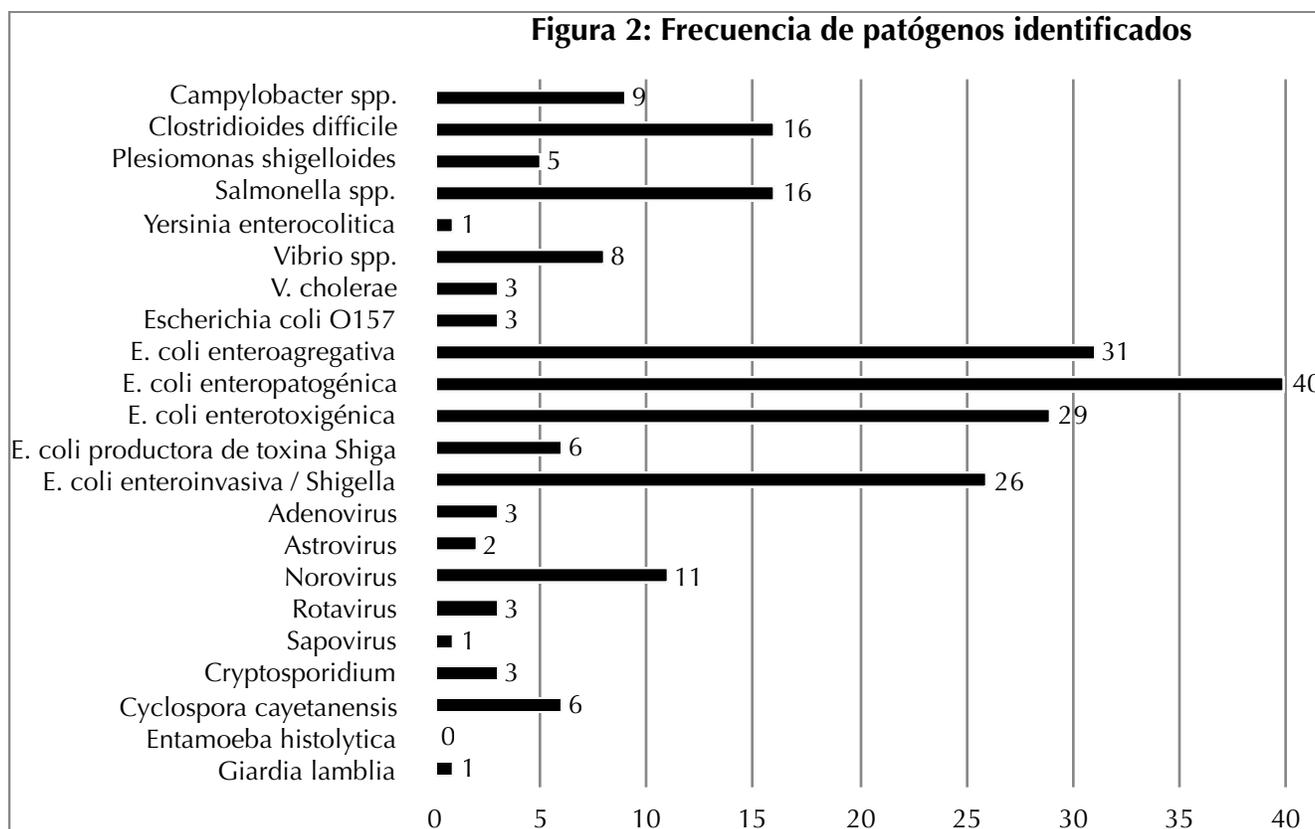
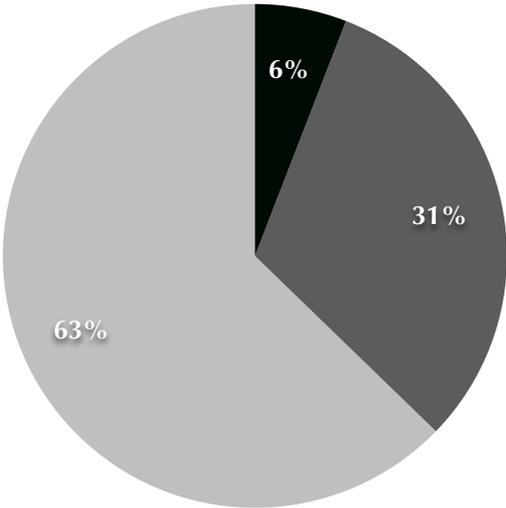


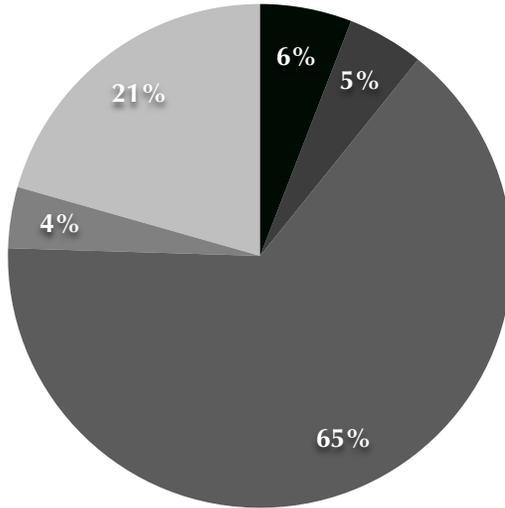
Figura 3: Características de los aislamientos

Número de patógenos aislados por caso



- Sin aislamiento
- 1 patógeno
- >1 patógeno

Distribución taxonómica de aislamientos



- Sin aislamiento
- Viral
- Bacteriano
- Parasitario
- Mixto

Discusión

El análisis estadístico no mostró diferencia entre los valores de procalcitonina sérica al ingreso entre pacientes que ameritaban o no tratamiento antimicrobiano específico según su aislamiento por FILMARRAY®. Así mismo, no se observó una asociación entre los valores iniciales de procalcitonina y la necesidad de tratamiento antibiótico (OR 1.031, IC 95% 0.949-1.120). Tampoco se observaron diferencias en los valores de leucocitos, proteína C reactiva, o procalcitonina máxima entre los dos grupos.

Cabe resaltar que el tiempo transcurrido a partir del ingreso para la toma de laboratorios no fue estandarizado en estos pacientes, y los pacientes acudieron al hospital en distintos momentos de la evolución del cuadro. Se compararon los días de evolución al ingreso (1 vs 1 días, $p=0.2849$) y días de evolución hasta el momento de la cifra de procalcitonina máxima (2 vs 2 días, $p=0.8961$) para controlar este posible sesgo, los cuales tampoco difirieron entre los dos grupos. Debe tomarse en cuenta que hubo variaciones en el número y frecuencia de tomas de procalcitonina entre pacientes, lo cual también podría interferir con el registro del comportamiento dinámico de este biomarcador.

Otros factores que se consideraron y que pudieron haber contribuido a presentar alteraciones en los niveles de procalcitonina incluyeron deterioro de la función renal [13] (ya sea por la presencia de lesión renal aguda o el antecedente de enfermedad renal crónica), otros trastornos inflamatorios concomitantes (particularmente cirugías recientes [15] ya que otras posibilidades como focos infecciosos alternativos fueron descartados), y consumo de ciertos medicamentos (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos) previo al ingreso. No se observó una diferencia significativa en la frecuencia de estos factores entre ambos grupos.

Varias de las comorbilidades pudieron haber influido en las cifras de procalcitonina, ya que como se comentó previamente, este péptido es producido en múltiples tejidos parenquimatosos. Ciertas enfermedades crónicas como enfermedad renal crónica o cirrosis se caracterizan por una disminución en el volumen de los órganos afectados. Sólo se vio una diferencia significativa entre los grupos al considerar la presencia de enfermedad vascular cerebral (4 vs 0, $p=0.0223$). Sin embargo, este hallazgo no tiene una plausibilidad biológica, por lo que dicha diferencia podría explicarse por un sesgo de selección dado que el muestreo fue no probabilístico. Dicho hallazgo tendría que replicarse en otros estudios antes de considerar que pudiera tratarse de un factor protector para este tipo de infecciones (i.e. diarreas agudas que ameritarían tratamiento antimicrobiano específico).

En cuanto a las características basales, se identificaron diferencias significativas para las variables de vómito, y sangre en heces. Se observó una mayor incidencia de vómito en casos que no ameritarían tratamiento antimicrobiano específico (68.89% vs 35.09%, $p=0.0007$), a diferencia de la presencia de sangre en heces, la cual presentó una mayor incidencia en los casos que sí lo ameritarían (2.22% vs 21.05%, $p=0.0048$). Dichos hallazgos fueron corroborados al correr modelos de regresión logística, tanto univariados como ajustados por edad y sexo. La presencia de vómito tuvo una asociación negativa para requerir tratamiento antimicrobiano específico (OR 0.264, IC 95%: 0.113-0.616), mientras que la presencia de sangre en heces mostró una asociación positiva (OR 14.219, IC 95%: 1.725-117.205).

Estas asociaciones concuerdan con lo previamente descrito en la literatura con respecto a cuadros de diarrea infecciosa [7]. La presencia de vómito sugiere que la diarrea sea por un patógeno que no requiera tratamiento antimicrobiano (e.g. norovirus, toxinas de *S. aureus* o *B. cereus*), mientras que la presencia de sangre en heces sugiere que la diarrea sea por un patógeno que sí lo amerite (e.g. *Salmonella*, *Campylobacter*, *E. histolytica*, *Vibrio* spp., *Yersinia*, o *Plesiomonas*) [7]. No se observaron diferencias entre los dos grupos en cuestión de sexo, edad, índice de masa corporal, signos vitales, presencia de dolor abdominal, o número de evacuaciones por día. El que no se observara una diferencia

para las variables de edad o número de evacuaciones por día contrasta con las sugerencias de algunos autores, quienes consideran que estos datos pueden considerarse marcadores de gravedad [1].

Es de interés notar que sólo se documentaron 3 casos de disentería (la principal indicación clínica para dar tratamiento antimicrobiano empírico en casos de diarrea aguda en pacientes inmunocompetentes [7]), a comparación de 57 casos en los que se identificaron patógenos que ameritarían tratamiento antimicrobiano específico utilizando el panel FILMARRAY®. Este hallazgo sugiere que varios casos de diarrea aguda causados por patógenos que requerirían tratamiento antimicrobiano específico no presentan cuadros de disentería típicos, y pueden caracterizarse por datos como la presencia de sangre en heces, como fue observado en nuestro estudio. También cabe la posibilidad de que algunos de estos aislamientos correspondieran a detección de comensales.

Se optó definir disentería como la combinación de diarrea sanguinolenta y fiebre debido a que el término suele ser definido de manera ambigua y/o inconsistente en la literatura [1,2,7]. Ha sido descrito como un cuadro caracterizado por fiebre, dolor abdominal, evacuaciones diarreicas (no tan voluminosas) acompañadas de sangre y moco, y tenesmo rectal. Se decidió simplificar la definición para fines del estudio, ya que la presencia de sangre en heces y fiebre son las manifestaciones fundamentales para considerar el uso de terapia antimicrobiana empírica [7]. Dicha recomendación surgió debido a que los cuadros de diarrea causados por *E. coli* O157:H7 (un serotipo productor de toxina Shiga) se caracterizan por diarrea sanguinolenta y ausencia de fiebre al momento de la evaluación (aunque aproximadamente la mitad de los pacientes reportan haber presentado fiebre previo a ser evaluados [32]), y a que el uso de antibióticos aumenta el riesgo de síndrome urémico hemolítico en estos cuadros [33]. Consecuentemente, aunque la presencia de sangre en heces aumente el riesgo de requerir tratamiento antimicrobiano específico, no debería justificar el uso de terapia empírica, sino recalcar la necesidad de identificar el patógeno responsable.

Otro hallazgo a destacar fue que se detectaron múltiples posibles patógenos en la mayoría (63%) de los casos, cuando otros estudios han reportado aislamientos múltiples en 28.2%-48.1% de los pacientes. Esto podría reflejar verdaderas coinfecciones o la detección conjunta de comensales y patógenos. Dado que actualmente no existen métodos para poder elucidar esto, dichos estudios han optado por considerar a los casos con aislamientos múltiples como coinfecciones [34,35].

Este hallazgo resalta que, aunque los paneles de PCR multiplex pueden ser muy útiles para la detección de una amplia variedad de organismos, son pruebas que detectan la presencia de material genético, lo cual no es sinónimo de que el o los organismos identificados sean patogénicos en ese instante. Dicha limitante es especialmente relevante al considerar infecciones entéricas, ya que el aparato digestivo no es un sitio inherentemente estéril, a diferencia de, por ejemplo, el líquido cefalorraquídeo. Es esencial que este tipo de prueba sea utilizada en el contexto clínico adecuado (i.e. diarrea aguda), de lo contrario podrían detectarse organismos potencialmente patogénicos en pacientes asintomáticos sin necesidad de recibir manejo antibiótico [36].

Por otro lado, aunque solo 6 de los 102 casos obtuvieron un panel sin aislamiento alguno, estos casos deben hacernos pensar que es posible que el organismo responsable de la diarrea no se encuentre entre aquellos que pueden ser detectados por el panel y probablemente tampoco requiera tratamiento antimicrobiano (e.g. cuadros mediados por toxinas de *Bacillus cereus* o *Staphylococcus aureus*).

La distribución taxonómica de los aislamientos correspondió con lo reportado en la literatura [5], con un predominio de aislamientos bacterianos en el 65% de los casos, seguido de aislamientos mixtos en 21% de los casos. Otras fuentes destacan la proporción de casos virales, particularmente en situaciones como brotes de diarrea [1]. La proporción relativamente pequeña de casos virales reportados en este estudio (5%) podría deberse a que estos cuadros suelen presentar un cuadro clínico menos grave [2], ocasionando que los pacientes no busquen asistencia médica o que mejoren antes de considerar acudir

a valoración. Todos los expedientes revisados correspondieron a pacientes que fueron hospitalizados, por lo que probablemente se trató de una población de individuos con afección más grave.

El estudio presentó varias limitaciones, incluyendo su carácter retrospectivo, el empleo de un muestreo no probabilístico que aumentaría el riesgo de sesgos de selección, y el tener que basar el análisis en datos capturados de manera heterogénea en el expediente clínico.

En conclusión, la procalcitonina no parece ser un biomarcador útil para poder diferenciar entre cuadros de diarrea aguda en adultos inmunocompetentes que requieran o no tratamiento antimicrobiano específico. Ciertos hallazgos clínicos, como la presencia de vómito, o sangre en heces parecen tener un mayor valor predictivo en este aspecto. Por último, el empleo relativamente reciente de nuevos instrumentos diagnósticos como los paneles de PCR multiplex representa un avance en la capacidad para poder detectar organismos potencialmente patogénicos. Sin embargo, deben utilizarse en escenarios clínicos apropiados, así como tener en mente sus potenciales fallas para evitar tratar pacientes que únicamente presentan colonización, o no tratar a aquellos que sí cursan con una infección.

Referencias

1. DuPont HL. Acute Infectious Diarrhea in Immunocompetent Adults. *N Engl J Med* 2014; 370: 1532-1540.
2. Barr W, Smith A. Acute Diarrhea in Adults. *Am Fam Physician* 2014; 89(3): 180-189.
3. Roy SL, Scallan E, Beach MJ. The rate of acute gastrointestinal illness in developed countries. *J Water Health* 2006; 4: Suppl 2:31-69.
4. World Health Organization. Diarrhoeal disease. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease> [Accesado el 29 de enero de 2020].
5. GBD 2016 Diarrheal Disease Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and etiologies of diarrhea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 1211-1228.
6. World Health Organization. Ten threats to global health in 2019. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/ten-threats-to-global-health-in-2019> [Accesado el 29 de enero de 2020].
7. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, et al. 2017 Infectious Disease Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis* 2017; 65(12): e45-e80.
8. Lee JY, Cho SY, Hwang HSH, Ryu JY, Lee J, Song ID, et al. Diagnostic yield of stool culture and predictive factors for positive culture in patients with diarrheal illness. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: 30(e7641).
9. Rahman MT, Uddin MS, Sultana R, Moue A, Setu M. Polymerase Chain Reaction (PCR): A Short Review. *AKMMC J* 2013; 4(1): 30-36.
10. Markoulatos P, Siafakas N, Moncany M. Multiplex Polymerase Chain Reaction: A Practical Approach. *J Clin Lab Anal* 2002; 16: 47-51.
11. Biomérieux Diagnostics. BIOFIRE® FILMARRAY® GI Panel. Disponible en: <https://www.biomerieux-diagnostics.com/filmarray-gi-panel> [Accesado el 30 de enero de 2020].
12. Buss SN, Leber A, Chapin K, Fey PD, Bankowski MJ, Jones MK, et al. Multicenter Evaluation of the BioFire FilmArray Gastrointestinal Panel for Etiologic Diagnosis of Infectious Gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 2015; 53(3): 915-925.
13. Covington EW. Procalcitonin monitoring as a guide for antimicrobial therapy: a review of current literature. *Pharmacotherapy* 2018; 38(5): 569-581.
14. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections - hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 451-460.
15. Meisner M. Procalcitonin - Biochemistry and Clinical Diagnosis. 1ª Edición. Bremen: UNI-MED; 2010.
16. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. *Clin Biochem Rev* 2017; 38(2): 59-68.
17. Rhee C. Using Procalcitonin to Guide Antibiotic Therapy. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4(1): ofw249.
18. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10: CD007498.
19. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 95-107.
20. Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to Distinguish Viral From Bacterial Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2020; 70(3): 538-542.
21. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Disease Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(7): e45-467.

22. Rao K, Walk ST, Micic D, Chenoweth E, Deng L, Galecki AT, et al. Procalcitonin Levels Associate with Severity of Clostridium difficile Infection. PLOS ONE 2013; 8(3): e58265.
23. Hamo Z, Azrad M, Nitzan O, Sagie A, Tkhawkho L, Binyamin D, et al. Role of Single Procalcitonin Test on Admission as a Biomarker for Predicting the Severity of Clostridium difficile Infection. Front Microbiol 2017; 8: 2532.
24. Ismaili-Jaha V, Shala M, Azemi M, Spahiu S, Hoxha T, Avdiu M, et al. Sensitivity and Specificity of Procalcitonin to Determine Etiology of Diarrhea in Children Younger Than 5 Years. Mater Sociomed 2014; 26(2): 76-79.
25. Al-Asy HM, Gamal RM, Abd Albaset AM, Elsanosy MG, Mabrouk MM. New diagnostic biomarker in acute diarrhea due to bacterial infection in children. Int J Pediatr Adolesc Med 2017; 4(2): 75-80.
26. Shin HJ, Kang SH, Moon HS, Sung JK, Jeong HY, Kim JS, et al. Serum procalcitonin levels can be used to differentiate between inflammatory and non-inflammatory diarrhea in acute infectious diarrhea. Medicine (Baltimore) 2018; 97(32): e11795.
27. Janda JM, Abbott SL, Mclver CJ. Plesiomonas shigelloides revisited. Clin Microbiol Rev 2016; 29(2): 349-374.
28. Whitaker JA. Immunization Strategies to Span the Spectrum of Immunocompromised Adults. Mayo Clin Proc 2020; 95(7): 1530-1548.
29. Select Statistical Services. Comparing Two Proportions - Sample Size. Disponible en: <https://select-statistics.co.uk/calculators/sample-size-calculator-two-proportions/> [Accesado el 11 de marzo de 2021]
30. Hausfater P, Juillien G, Madonna-Py B, Harcohe J, Bernard M, Riou B. Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department. Crit Care 2007; 11: R60.
31. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. Am J Kidney Dis 2018; 72(1): 136-148.
32. Holtz LR, Neill MA, Tarr PI. Acute Bloody Diarrhea: A Medical Emergency for Patients of All Ages. Gastroenterology 2009; 136: 1887-1898.
33. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157:H7 infections. N Engl J Med 2000; 342(26): 1930-1936.
34. Piralla A, Lunghi G, Ardissino G, Girello A, Premoli M, Bava E, et al. FilmArray GI panel performance for the diagnosis of acute gastroenteritis or hemorrhagic diarrhea. BMC Microbiol 2017; 17: 111.
35. Ramakrishnan B, Gopalakrishnan R, Nambi PS, Durairajan SK, Madhumitha R, Tarigopula A, et al. Utility of multiplex polymerase chain reaction (PCR) in diarrhea - An Indian perspective. Indian J Gastroenterol 2018; 37: 402-409.
36. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). CID 2018; 66: 987-994.