



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**  
**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

## **TESIS**

**“CORRELACIÓN DE PROTEÍNA C REACTIVA Y PROCALCITONINA PARA  
IDENTIFICAR A SUJETOS CON Y SIN BACTERIEMIA EN SÍNDROME DE  
RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA”**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA  
DRA. SALMA TRIANA GONZÁLEZ**

**ASESOR DE TESIS  
DR. LUIS FRANCISCO PINEDA GALINDO**

**CIUDAD DE MÉXICO**

**AGOSTO 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

---

**Dra. Olga Lidia Vera Lastra  
Jefe de Servicio de Medicina Interna  
UMAE – Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”  
Centro Médico Nacional La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social**

---

**Dr. Luis Francisco Pineda Galindo  
Asesor de tesis  
UMAE – Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”  
Centro Médico Nacional La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social**

---

**Dra. Salma Triana González  
Residente de Medicina Interna  
UMAE – Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”  
Centro Médico Nacional La Raza  
Instituto Mexicano del Seguro Social**

**No. Protocolo R-2021-3501-064**

## ÍNDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>11</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>12</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>13</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>29</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>34</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>35</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>37</b>

## RESUMEN

**Título:** Correlación de proteína C reactiva y procalcitonina para identificar a sujetos con y sin bacteriemia en síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

**Introducción:** Los hemocultivos son el estándar de oro para el diagnóstico de bacteriemia, pero dadas sus limitaciones se continúa explorando la utilidad de los biomarcadores.

**Objetivo:** Determinar la correlación de PCR y procalcitonina para identificar bacteriemia, así como su sensibilidad y especificidad.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo observacional. La correlación entre biomarcadores se determinó con la prueba de rango de Spearman. La comparación entre variables se realizó con la prueba chi-cuadrada. Se trazaron curvas ROC para evaluar rendimiento diagnóstico, determinándose entonces sensibilidad y especificidad de ambos biomarcadores.

**Resultados:** Se analizó información de 51 pacientes, con una edad promedio de  $45 \pm 18$  años, hombres 62.7% (32) y mujeres 37.3% (19), con 39.2% (20) hemocultivos positivos. El agente infeccioso más frecuentemente aislado fue *Pseudomonas aeruginosa* con 9.8% (5). La media de procalcitonina fue de  $4.129 \pm 1.043$  ng/ml y de proteína C reactiva de  $255 \pm 3.12$  mg/dl. La correlación de procalcitonina y proteína C reactiva con bacteriemia fue de 0.488 ( $p=0.013$ ) y de 0.160 ( $p=0.0001$ ). Procalcitonina tiene una sensibilidad del 65% y especificidad del 40%, mientras que la PCR tiene una sensibilidad del 60% y especificidad del 45%.

**Conclusión:** Los valores de procalcitonina en los pacientes con bacteriemia tienen una elevación significativa que respalda su función como marcador predictor de hemocultivo positivos, no así la proteína C reactiva, que mostró una elevación multifactorial.

**Palabras clave:** bacteriemia, biomarcadores, procalcitonina, proteína C reactiva.

## SUMMARY

**Title:** Correlation of C-reactive protein and procalcitonin to identify subjects with and without bacteremia in systemic inflammatory response syndrome.

**Introduction:** Blood cultures are the gold standard for the diagnosis of bacteremia, but given their limitations, the usefulness of biomarkers continues to be explored.

**Objective:** To determine the correlation of CRP and procalcitonin to identify bacteremia, as well as its sensitivity and specificity.

**Materials and methods:** Retrospective observational study. The correlation between biomarkers was determined with the Spearman rank test. The comparison between variables was made with the chi-square test. ROC curves were drawn to assess diagnostic performance, then determining the sensitivity and specificity of both biomarkers.

**Results:** Information from 51 patients was analyzed, with an average age of 45+18 years, men 62.7% (32) and women 37.3% (19), with 39.2% (20) positive blood cultures. The most frequently isolated infectious agent was *Pseudomonas aeruginosa* with 9.8% (5). Mean procalcitonin was 4129+1043 ng/ml and C-reactive protein 255+3.12 mg/dl. The correlation of procalcitonin and C-reactive protein with bacteremia was 0.488 ( $p=0.013$ ) and 0.160 ( $p=0.0001$ ). Procalcitonin has a sensitivity of 65% and a specificity of 40%, while CRP has a sensitivity of 60% and a specificity of 45%.

**Conclusion:** The values of procalcitonin in patients with bacteremia have a significant elevation that supports its function as a predictive marker of positive blood cultures, but not C-reactive protein, which showed a multifactorial elevation.

**Keywords:** bacteremia, biomarkers, procalcitonin, C-reactive protein.

## INTRODUCCIÓN

### **Panorama epidemiológico.**

El reconocimiento de bacterias en la sangre fue uno de los avances más tempranos de la “revolución bacteriológica” en el siglo XIX. El término bacteriemia (bactériémie) fue acuñado hasta 1872 por Vulpian y los hemocultivos se convirtieron en herramientas diagnósticas desde el inicio del siglo XX (1). Las infecciones del tracto sanguíneo componen una amplia variedad de patógenos y síndromes clínicos que se superponen con síndromes infecciosos no bacterémicos y con diversos factores de riesgo, implicaciones terapéuticas y desenlaces. Esta entidad heterogénea tiene la ventaja de ser definida por un patógeno, comparado con la definición más amplia de sepsis (2). A pesar de esto, aún existen limitaciones importantes para compilar información sobre la carga de la enfermedad, debido al traslape de definiciones y al registro inadecuado.

El Centro Nacional de Estadística de Salud de Estados Unidos analizó poco más de 20 años de registros a nivel nacional basados en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9-MC), considerando los códigos 038 (septicemia), 020.0 (septicémica), 790.7 (bacteriemia), 117.9 (infección fúngica diseminada), 112.5 (infección por cándida diseminada) y 112.81 (endocarditis diseminada micótica), con un total de 10,319,418 casos, que representaron 1.3% de las hospitalizaciones en ese período (3). De lo anterior se puede concluir que se trata de una entidad subestimada, considerando además que muchos casos de bacteriemia se codifican de acuerdo con la fuente subyacente de infección. Por ejemplo, a los pacientes con bacteriemia secundaria a infección urinaria, respiratoria o gastrointestinal se les pueden asignar códigos de diagnóstico para infección del tracto urinario, neumonía o peritonitis. Además, la infección del tracto sanguíneo puede pasarse por alto como causa de muerte, particularmente en pacientes con enfermedades como neoplasias, enfermedad renal o hepática en etapa terminal (4).

Sumando las limitaciones descritas, existen pocos trabajos que analicen la carga global de enfermedad en poblaciones particulares. La información más reciente estimó casi 2 millones de casos y un cuarto de millón de muertes por bacteriemia anualmente en Norteamérica y Europa. Sugiriéndose además, un aumento en la carga de enfermedad para esta década, debido al aumento de la esperanza de vida en las poblaciones de la mayoría de los países industrializados. Partiendo de que la población de América del Norte y Europa constituye solo una séptima parte de la población mundial, es concebible que el número anual de muertes por infección del tracto sanguíneo pueda ser comparable al número causado por las tres principales enfermedades infecciosas del mundo: virus de inmunodeficiencia humana (1,8 millones de muertes en 2010), tuberculosis (1,4 millones de muertes en 2011) y malaria (660 000 muertes en 2010) (4, 5).

La estadística nacional es menos certera debido al uso heterogéneo de definiciones. Un estudio multicéntrico, transversal y descriptivo que evaluó el comportamiento de la bacteriemia y sepsis en Unidades de Cuidados Intensivos mexicanas y que incluyó 135 hospitales de 24 estados de la República mexicana reportó 11,183 casos en un año. La mortalidad por esta causa fue de 30.4 %, con costos que sobrepasaron los 9 mil 769 millones de pesos por año (6), reafirmando la carga de los procesos infecciosos con bacteriemia para cualquier sistema de salud, incluido el nuestro.

### **Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.**

El concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, descrito por la American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care en 1991, surge por la necesidad de caracterizar la complejidad de la respuesta fisiopatológica a estímulos lesivos por infección, trauma, quemaduras, pancreatitis, entre otros. Los participantes de la conferencia propusieron cambios en la temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria (incluyéndose evidencia de hiperventilación y/o el uso de soporte ventilatorio), y el conteo de leucocitos (muy bajos, muy altos o un incremento en valores de neutrófilos en banda) como componentes de la definición,

ya que son variables rápidamente identificables (7). En dicha conferencia se reconoció que los parámetros clínicos propuestos no eran exclusivos de procesos infecciosos, sino que podrían estar presentes en desórdenes clínicos no infecciosos que resultan en una respuesta pro-inflamatoria; estos criterios identifican pacientes que son clínicamente similares a pacientes con sepsis definida con una causa infecciosa identificable, siendo aparentemente indistinguibles, integrando un “síndrome séptico” (8).

Infección.	Fenómeno microbiológico caracterizado por una respuesta inflamatoria debida a la respuesta de microorganismos o a la invasión de tejidos del huésped normalmente estériles.
Bacteriemia.	Presencia de bacterias viables en la sangre.
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.	1) Temperatura > 38°C o < 36°C. 2) Frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto. 3) Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto o PaCO <sub>2</sub> < 32 mmHg. 4) Conteo de leucocitos > 12,000 o < 4,000 o > 10% de neutrófilos en bandas.

Tabla 1. Definiciones del consenso de la American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine (7).

La definición utiliza parámetros clínicos que se colectan en la práctica de forma rutinaria, demostrando una gran sensibilidad, por lo que se le incluyó en la gran mayoría de ensayos clínicos dirigidos a evaluar agentes terapéuticos para sepsis y choque séptico en los últimos 20 años; además subclasifica a pacientes al existir una relación entre el número de criterios de la definición presentes y el porcentaje de mortalidad (9).

Los tres grandes problemas asociados con la construcción del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica son que 1) la definición es demasiado sensible y prácticamente todos los pacientes en una Unidad de Cuidados Intensivos cumplen sus criterios, 2) no permite diferenciar la respuesta fisiológica normal, que incluye beneficio clínico, de la respuesta patológica del huésped que concluye con disfunción orgánica y 3) es complejo determinar el rol de un proceso infeccioso en la respuesta inflamatoria y la caracterización de una respuesta inflamatoria similar que resulta de entidades no infecciosas (8). Por todo lo anterior, la definición cayó en desuso en lo que respecta a la identificación precoz de procesos infecciosos con compromiso orgánico, prefiriéndose actualmente a los criterios del consenso sepsis-3 (10), sin embargo, continúa siendo vigente si se le considera como marcador temprano de complicaciones durante la hospitalización.

#### **Diagnóstico de bacteriemia y marcadores biológicos.**

Los hemocultivos son el estándar de oro para el diagnóstico microbiológico; permiten confirmar el proceso infeccioso y dirigir el tratamiento antimicrobiano. Es el método disponible en la mayoría de las unidades hospitalarias, incluso con su baja sensibilidad y con el tiempo que consume para reportar resultados (11). La sensibilidad de los hemocultivos depende del volumen de la muestra. Antes de iniciarse tratamiento, uno o dos sets (20 ml a 40 ml) permiten identificar agentes etiológicos en el 80% a 96% de las bacteriemias. El tiempo habitual de incubación es de cinco días, con lo que se permite la recuperación de la mayoría de los microorganismos, incluyendo aquellos con requerimientos nutricionales complejos (por ejemplo, el grupo HACEK) (12).

Como cualquier prueba, los resultados falsos positivos limitan la utilidad de esta herramienta. Los falsos positivos son secundarios a contaminación, que ocurre cuando organismos que no están en el tracto sanguíneo crecen en el hemocultivo. El clínico debe determinar si el organismo representa infección clínicamente significativa, asociada a un riesgo alto de morbilidad o se trata de un falso positivo sin consecuencia clínica. La tasa de hemocultivos contaminados esperada

es de 2-3%, aunque esta cifra es variable entre instituciones, con valores que van de 0.6 a 6%, por lo que siempre que se analizan reportes microbiológicos, deben considerarse criterios para descartar contaminación (13) y si es el caso, evitar la terapéutica innecesaria que sobrecarga a los sistemas de salud.

<p>1. Se considera bacteriemia/fungemia verdadera cuando se reporta: <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Escherichia coli</i> y otras <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Streptococcus pyogenes</i>, <i>Streptococcus agalactiae</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, miembros del grupo <i>Bacteroides fragilis</i>, todas las especies de <i>Candida</i> y <i>Cryptococcus neoformans</i>. Considerar contaminación: <i>Staphylococcus coagulasa-negativo</i>, especies de <i>Corynebacterium</i>, especies de <i>Bacillus</i> excepto <i>Bacillus anthracis</i>, <i>Propionibacterium acnes</i>, <i>Micrococcus</i>, <i>Streptococcus</i> del grupo viridans, <i>Enterococcus</i> y <i>Clostridium perfringens</i>.</p>
<p>2. Número de sets positivos: el valor predictivo positivo para identificar bacteriemia es mayor cuando múltiples sets se reportan positivos.</p>
<p>3. Número de medios positivos en un set: si únicamente una botella del set mostró crecimiento, es más probable que se trate de contaminación.</p>
<p>4. Tiempo de crecimiento: se considera que un paciente con bacteriemia tendrá un inóculo mayor que un cultivo contaminado, lo que se traducirá en un crecimiento más rápido; varios estudios han demostrado que los cultivos que se vuelven positivos después de 3 a 5 días, son contaminación.</p>
<p>5. Número de colonias reportadas: el menos aceptado, considerándose que en población de riesgo incluso un número menor de colonias puede representar una bacteriemia verdadera.</p>
<p>6. Asociación clínica y bioquímica: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.</p>
<p>7. Sitio de toma de hemocultivo: considerándose que en el caso de toma de líneas centrales o arteriales, la positividad de un cultivo puede ser por contaminación, colonización o bacteriemia verdadera.</p>

Tabla 2. Criterios para identificar contaminación en hemocultivos. Modificado de Hall et al (13).

Dadas las limitaciones de los hemocultivos, principalmente por el tiempo de incubación que puede retrasar el proceder terapéutico, se han propuesto alternativas diagnósticas. Los métodos moleculares son muy sensibles y rápidos para el diagnóstico etiológico, sin embargo, su aplicabilidad en entornos clínicos sigue siendo limitada (11). Se han descrito varias clases de marcadores de inflamación: citocinas / quimiocinas, proteínas de fase aguda (proteína C reactiva [PCR] y amiloide sérico A), especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, factores relacionados con prostaglandinas y ciclooxigenasa, y mediadores como factores de transcripción y factores de crecimiento. Se ha demostrado que los biomarcadores de enfermedades infecciosas como la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT), predicen con precisión la infección y la mortalidad. Entre todos estos marcadores, las técnicas actualmente disponibles para la PCR son fáciles de realizar y presentan un bajo costo y una alta sensibilidad analítica (14).

### **Proteína C reactiva.**

La proteína C reactiva se describió por primera vez en el suero de pacientes con neumonía lobar en donde se precipitaba una sustancia derivada del polisacárido C de *S. pneumoniae*. Notaron que en cuadros severos había precipitación importante, que disminuía una vez los pacientes se recuperaban. Después se determinó que la sustancia que se precipitaba era una proteína derivada del huésped. Se trata del primer reactante de fase aguda descrito (15).

Actualmente se sabe que pertenece a las pentraxinas, proteínas plasmáticas ligando-dependiente de calcio. La molécula de proteína C reactiva está compuesta de cinco subunidades polipeptídicas no glucosiladas, cada una con 206 aminoácidos, formando una configuración anular. Se sintetiza principalmente en los hepatocitos en respuesta a la estimulación por citocinas, particularmente por interleucina 6. Se ha sugerido que la proteína C reactiva tiene efectos proinflamatorios y antiinflamatorios. In vitro, PCR demostró disminución de la

citocina antiinflamatoria IL-1 y disminuyó la síntesis de varias citocinas proinflamatorias, como IL-12, TFN e IFN gama. La PCR también activa el complemento y promueve fagocitosis, inhibe la activación de neutrófilos y aumenta la síntesis de óxido nítrico; a pesar de todo, su función permanece de alguna manera, controversial (15).

Se duplica cada 8 horas y tiene su pico a las 36-50 horas con una vida plasmática media de 19 horas. Sus valores pueden ser normales en las primeras 12 horas y puede mantenerse elevada en la fase de recuperación. Procesos inflamatorios leves e infecciones virales llevan a elevaciones de PCR de alrededor de 10-40 mg/L, mientras que procesos inflamatorios más severos o infecciones bacterianas han mostrado elevaciones entre 40-200 mg/L. Diversos estudios sugieren que un valor de 100 mg/L tiene una sensibilidad de 80-85% para predecir infección bacteriana (16).

### **Procalcitonina.**

La procalcitonina, proteína de 116 aminoácidos, es un precursor de calcitonina. Inicialmente se describió como marcador de infección bacteriana (inmunorreactividad *calcitonina-like*) en 79 niños con infecciones bacterianas y virales. Un estudio de 1994 propuso la cinética de la proteína: detectable a las cuatro horas, con pico a las seis horas, meseta por 8 horas, con vida media de 24 horas (17). Es una glucoproteína presente en las células C de la glándula tiroides, pertenece al grupo de péptidos codificados por el gen CALC-1. En sujetos sanos, el gen CALC-1 sintetiza calcitonina, pero la presencia de infecciones bacterianas, a través de endotoxina o citocinas proinflamatorias aumenta la expresión de mRNA de PCT, que culmina con la secreción de ésta en todas las células mesodérmicas de diversos tejidos (hígado, riñón, intestino, pulmón y adipocitos) (18, 19). PCT también puede estar elevada en trauma severo, pancreatitis, enfermedad hepática o renal, choque persistente y falla multiorgánica, aunque sus valores son más bajos que en enfermedad bacteriana (20).

Considerando información recabada de 241 pacientes del estudio de población Finnsepsis, con medición de PCT el día 0 y a las 72 horas de estancia en UCI, se demostró que las concentraciones de PCT fueron más altas en la población con cultivos positivos (P 0.001). Las curvas ROC predijeron en ambas tomas el cultivo positivo, con AUC de 0.76 y 0.74, respectivamente. Se propuso un punto de corte de 1.2 ng/mL, con una sensibilidad de 90% (IC 83-97%) para identificar pacientes con cultivo positivo, determinándose además que la reducción mayor al 50% en el valor de PCT tuvo asociación con supervivencia (21). Sin embargo, el biomarcador ha mostrado resultados dispares en poblaciones particulares, como en aquellos pacientes con patología onco-hematológica, por lo que su valor clínico depende del contexto apropiado (22, 23, 24).

### **Utilidad de biomarcadores como predictores de bacteriemia en síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.**

Diversos autores han buscado en los biomarcadores la respuesta para discriminar entre causas infecciosas y no infecciosas de respuesta inflamatoria sistémica, considerándose de gran utilidad clínica por su disponibilidad teóricamente inmediata (25, 26). En ese sentido, procalcitonina ha mostrado ser superior a otros biomarcadores como predictor de bacteriemia, sepsis y choque séptico (17, 18, 19, 20, 21, 22, 25, 26, 27, 28, 29), sin embargo, su disponibilidad no está extendida principalmente por los altos costos asociados con su analítica, de ahí que especulamos sobre la correlación de PCR y PCT para predecir hemocultivos positivos (bacteriemia), con la consiguiente utilidad clínica del primer biomarcador en nuestro medio.

## OBJETIVOS

### **Objetivo general.**

Determinar la correlación de proteína c reactiva y procalcitonina para identificar a sujetos con y sin bacteriemia en síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

### **Objetivos específicos.**

- Definir la sensibilidad y especificidad de la proteína C reactiva y procalcitonina para identificar bacteriemia en sujetos con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
- Comparar los valores de proteína C reactiva y procalcitonina entre hemocultivos con crecimiento de bacterias gram positivas y gram negativas.
- Determinar la asociación entre los valores de proteína C reactiva y procalcitonina con la mortalidad por cualquier causa durante el internamiento, en sujetos con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio retrospectivo, observacional, transversal y unicéntrico que incluyó a todos los pacientes derechohabientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna de la UMAE Especialidades Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret” en el período de tiempo comprendido entre el 01 de mayo de 2016 al 01 de mayo de 2021, calculándose una muestra con relevancia estadística de 51 pacientes que tuvieron criterios para síndrome de respuesta inflamatoria, en quienes se haya solicitado con una relación no mayor a 72 horas hemocultivos, proteína C reactiva y procalcitonina, para evaluar la utilidad diagnóstica de los biomarcadores. Los pacientes se clasificaron entre aquellos con cultivo positivo, cultivo negativo y cultivo contaminado según los criterios de Hall (13). Así mismo, el grupo de pacientes con cultivos positivos se subdividió entre aquellos con desarrollo de bacterias gram positivas, gram negativas y hongos. Por otro parte, se dividió a todos los pacientes incluidos, independiente de su estatus de hemocultivo, entre aquellos que hayan fallecido durante el internamiento por cualquier causa, de los que no.

Con todos los datos descritos, se procedió a hacer un análisis estadístico con el software SPSS Statistics v.25 para comparar variables continuas y determinar el coeficiente de correlación entre proteína C reactiva-procalcitonina en dos escenarios, el de sujetos con bacteriemia y sin bacteriemia en síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. La correlación entre biomarcadores se determinó con la prueba de rango de Spearman. La comparación entre variables se realizó con la prueba chi-cuadrada. Además, considerándose punto de corte propuesto en hipótesis, se trazaron curvas de características operativas del receptor para evaluar rendimiento diagnóstico discriminando bacteriemia, con comparación del área bajo la curva de procalcitonina y proteína C reactiva, determinándose entonces sensibilidad y especificidad de ambos biomarcadores.

## RESULTADOS

En el análisis de 51 pacientes que cumplieron con los criterios de selección, se evaluaron niveles de biomarcadores (procalcitonina y proteína C reactiva) y su comportamiento en bacteriemia (**Tabla 1**). La edad promedio de los pacientes fue de  $45 \pm 18$  años, con una mínima de 18 años y máxima de 81 años.

Caso	Sexo	Edad (años)	Bacteriemia	Aislamiento	PCT (ng/ml)	PCR (mg/L)	Mortalidad
1	Hombre	37	Sí	Staphylococcus aureus	0.332	140	Sí
2	Mujer	25	Sí	Staphylococcus aureus	63.4	222	No
3	Hombre	33	No	NA	0.06	159	Sí
4	Hombre	34	No	NA	1	104	No
5	Hombre	25	No	NA	0.43	234	Sí
6	Hombre	27	No	NA	4.46	358	No
7	Hombre	55	No	NA	0.48	134	No
8	Mujer	19	No	NA	1.62	167	No
9	Hombre	29	No	NA	0.75	177	Sí
10	Hombre	78	No	NA	1.6	276	Sí
11	Mujer	80	No	NA	0.62	92.8	No
12	Hombre	73	No	NA	0.52	50.9	Sí

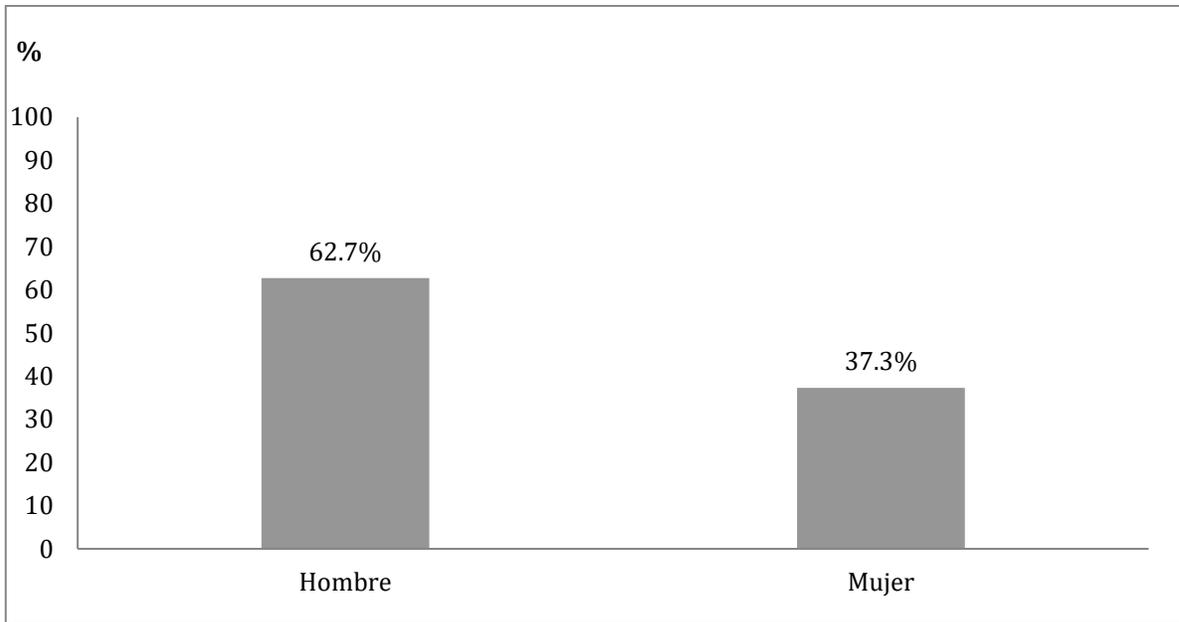
13	Mujer	65	No	NA	0.18	375	No
14	Mujer	22	No	NA	0.41	474	No
15	Mujer	35	No	NA	0.15	207	Sí
16	Hombre	24	No	NA	0.11	144	No
17	Hombre	62	Sí	Enterococcus faecalis	0.1	85.5	Sí
18	Hombre	54	Sí	Pseudomonas aeruginosa	1.65	88.9	No
19	Hombre	64	Sí	Staphylococcus epidermidis	0.12	3.2	No
20	Hombre	54	No	NA	0.08	64.7	Sí
21	Mujer	29	No	NA	0.08	98.1	No
22	Hombre	58	Sí	Escherichia coli	24.5	103	No
23	Hombre	18	No	0	1.54	44.3	No
24	Mujer	61	No	0	0.25	20	Sí
25	Hombre	52	Sí	Escherichia coli	55.43	201	No
26	Mujer	48	No	NA	0.47	301	No
27	Mujer	59	Sí	Pseudomonas aeruginosa	11.13	109	Sí

28	Mujer	40	No	NA	0.83	143	No
29	Hombre	49	No	NA	0.03	143	No
30	Hombre	20	Sí	Enteobacter cloacae	78.53	370	Sí
31	Hombre	39	Sí	Serratia marcescens	282.71	284	No
32	Hombre	21	No	NA	0.05	16.8	No
33	Hombre	77	No	NA	0.09	52.6	No
34	Hombre	68	No	NA	0.86	254	No
35	Mujer	40	No	NA	3.02	136	No
36	Mujer	25	Sí	Klebsiella pneumoniae	0.02	9.54	No
37	Hombre	64	Sí	Acinetobacter baumonni	0.15	267	Sí
38	Mujer	62	Sí	Staphylococcus aureus	0.24	129	Sí
39	Hombre	29	No	NA	0.98	119	No
40	Mujer	42	No	NA	3.97	440	No
41	Mujer	33	Sí	Pseudomonas aeruginosa	0.45	180	No
42	Mujer	81	Sí	Enterococcus faecium	1.93	163	Sí
43	Hombre	61	Sí	Escherichia coli	2.38	193	No

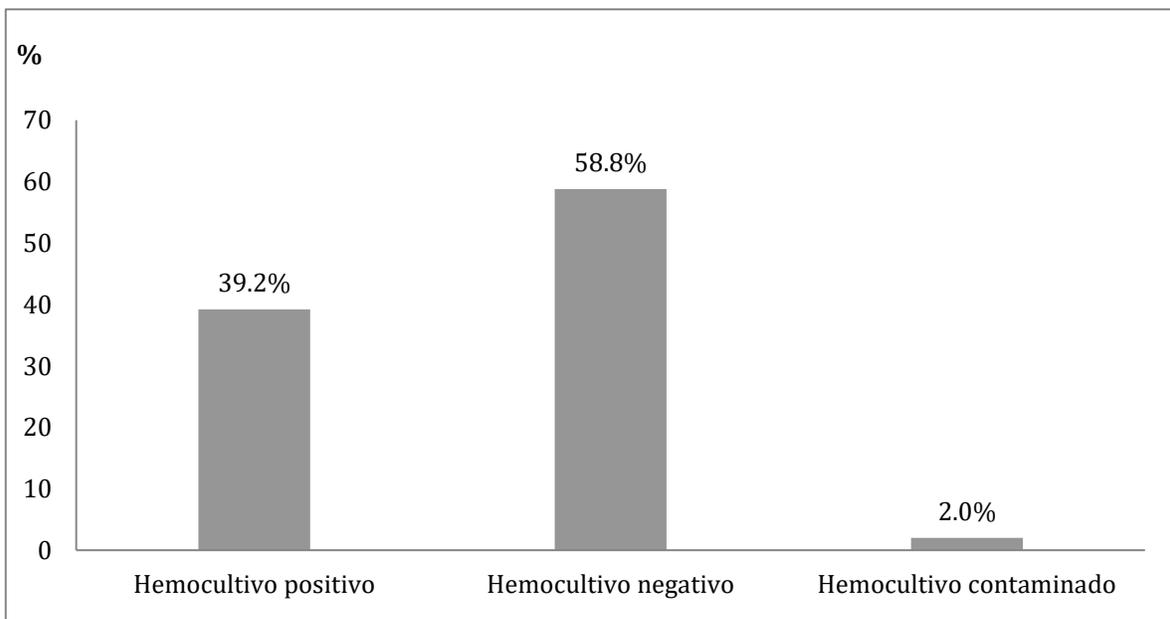
44	Mujer	55	No	NA	0.07	123	No
45	Hombre	33	No	NA	1.69	35.2	Sí
46	Hombre	53	No	NA	0.45	142	No
47	Hombre	31	Sí	Enteobacter cloacae	3.8	149	No
48	Hombre	49	Sí	Klebsiella pneumoniae	23.84	203	No
49	Hombre	63	Sí	Escherichia coli	9.47	79.1	No
50	Mujer	55	Sí	Pseudomonas aeruginosa	27.37	430	Sí
51	Hombre	34	Sí	Pseudomonas aeruginosa	0.9	82	Sí

**Tabla 1. Tabla demográfica. Incluye a todos los pacientes de este estudio, su sexo, edad, aislamiento microbiológico cuando corresponde, además, los valores de procalcitonina y proteína C reactiva en todos los casos.**

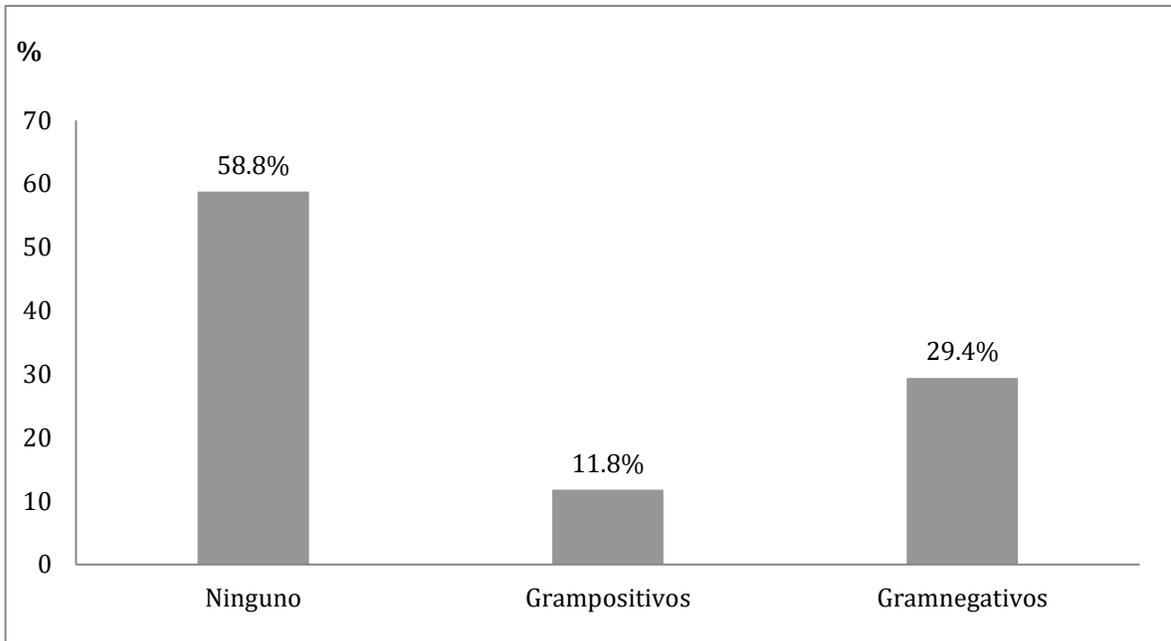
El sexo con mayor frecuencia reportado en este estudio fue el masculino con el 62.7% (32 pacientes) de los casos, mientras que el femenino representó el 37.3% (19 pacientes) de los casos incluidos (**Gráfica 1**). La categorización de pacientes según la variable de bacteriemia fue con hemocultivo positivo en 39.2% (20 pacientes), hemocultivo negativo en 58.8% (30 pacientes) y hemocultivo contaminado según los criterios de Hall (13) en el 2% (1 paciente) de los casos. (**Gráfica 2**). La etiología de la bacteriemia fue con gérmenes gram positivos en el 11.8% (6 hemocultivos), gram negativos en el 29.4% (15 hemocultivos) y no se aisló ningún germen en el 58.8% (30 hemocultivos), sin reportarse crecimiento de hongos en toda la serie (**Gráfica 3**).



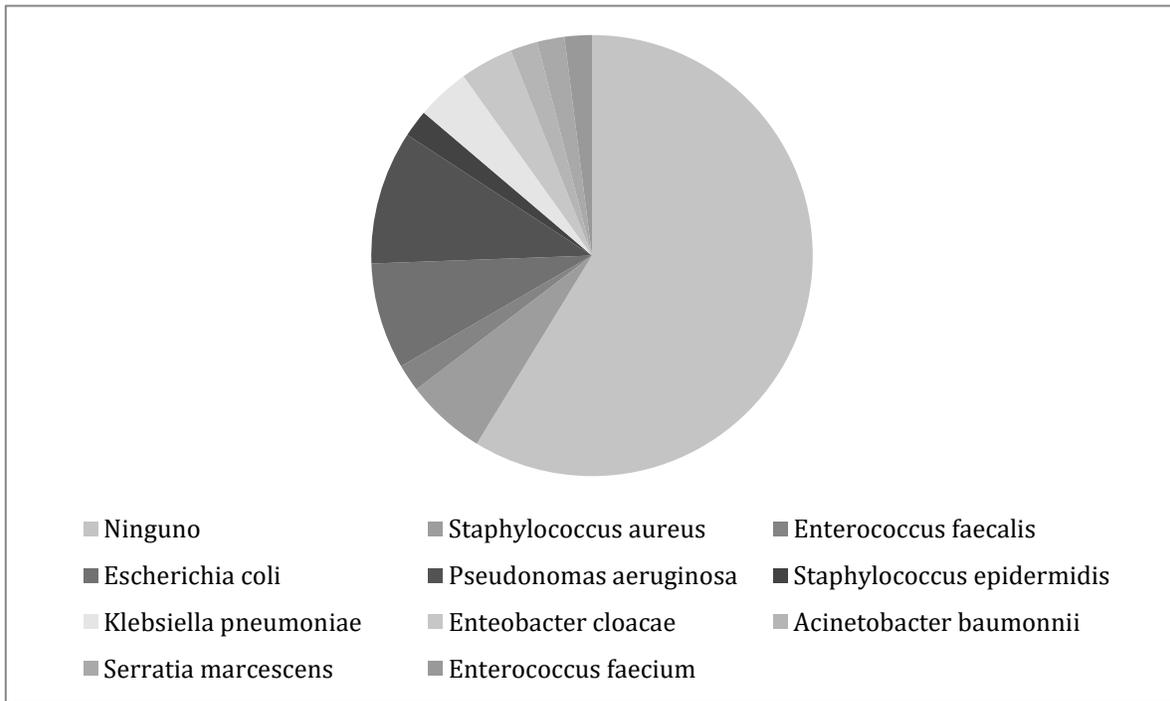
**Gráfica 1. Incluye a todos los pacientes de este estudio, clasificados por su sexo. En este estudio, los hombres representaron el mayor porcentaje de casos.**



**Gráfica 2. Incluye a todos los pacientes de este estudio, clasificados por el reporte de su hemocultivo. En este estudio, los hemocultivos sin desarrollo fueron los más frecuentes.**

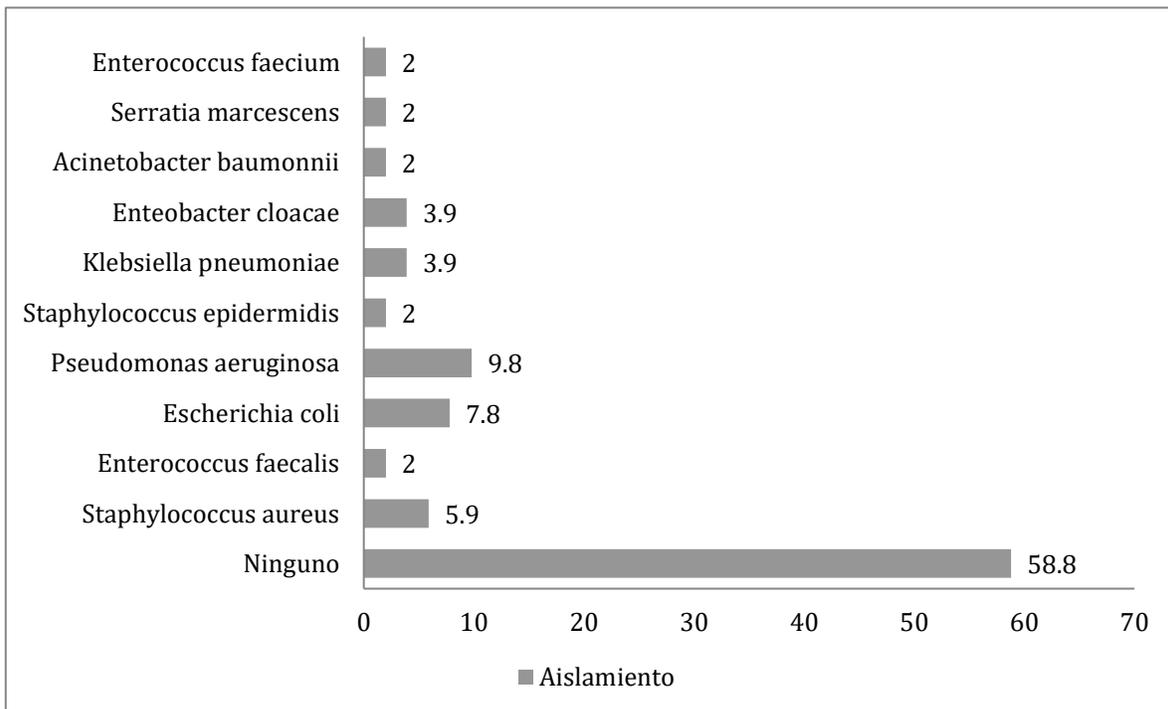


**Gráfica 3. Incluye a todos los pacientes de este estudio, clasificados por el reporte de su aislamiento en el hemocultivo. En este estudio, los hemocultivos sin desarrollo fueron los más frecuentes. En los hemocultivos con desarrollo, fue más frecuente el aislamiento de gram negativos.**



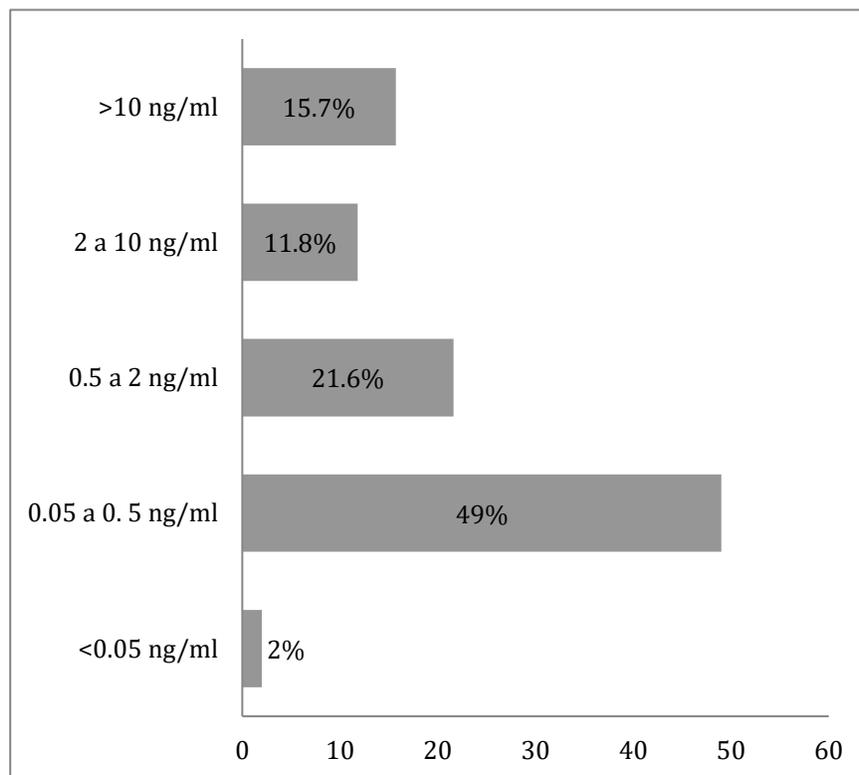
**Gráfica 4 (Página anterior).** Incluye a todos los pacientes de este estudio, clasificados por el reporte de su aislamiento en el hemocultivo. En este estudio, los hemocultivos sin desarrollo fueron los más frecuentes. En los hemocultivos con desarrollo, fue más frecuente el aislamiento de gram negativos, específicamente *Pseudomonas aeruginosa*.

Clasificándose por germen aislado no se tuvo ningún crecimiento en el 58.8% (30 hemocultivos) de los casos, pero se reportó *Staphylococcus aureus* en el 5.9% (3 hemocultivos), *Enterococcus faecalis* en el 2% (1 hemocultivo), *Escherichia coli* en 7.8% (4 hemocultivos), *Pseudomonas aeruginosa* en 9.8%(5 hemocultivos), *Staphylococcus epidermidis* en 2% (1 hemocultivo), *Klebsiella pneumoniae* en 3.9% (2 hemocultivos), *Enterobacter cloacae* en 3.9% (2 hemocultivos), *Acinetobacter baumannii* en 2% (1 hemocultivo), *Serratia marcescens* en 2% (1 hemocultivo) y *Enterococcus faecium* en 2% (1 hemocultivo) (**Gráfica 4 y 5**).



**Gráfica 5.** Incluye a todos los pacientes de este estudio. En este estudio, los hemocultivos sin desarrollo fueron los más frecuentes. En los hemocultivos con desarrollo, fue más frecuente el aislamiento de gram negativos, específicamente *Pseudomonas aeruginosa*.

La medición de procalcitonina en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria con y sin bacteriemia tuvo un promedio de  $4.129 \pm 1.043$  ng/ml. Por rangos, los casos se dividieron como sigue:  $<0.05$  ng/ml en el 2% (1 paciente), 0.05 a 0.5 ng/ml en el 49% (25 pacientes), 0.5 a 2 ng/ml en el 11.8% (6 pacientes), 2 a 10 ng/ml en el 11.8% (6 pacientes) y  $\geq 10$  ng/ml en 15.7% (8 pacientes) (**Gráfica 6**).



**Gráfica 6. Incluye a todos los pacientes de este estudio, clasificados por los valores de procalcitonina una vez cumplieron criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.**

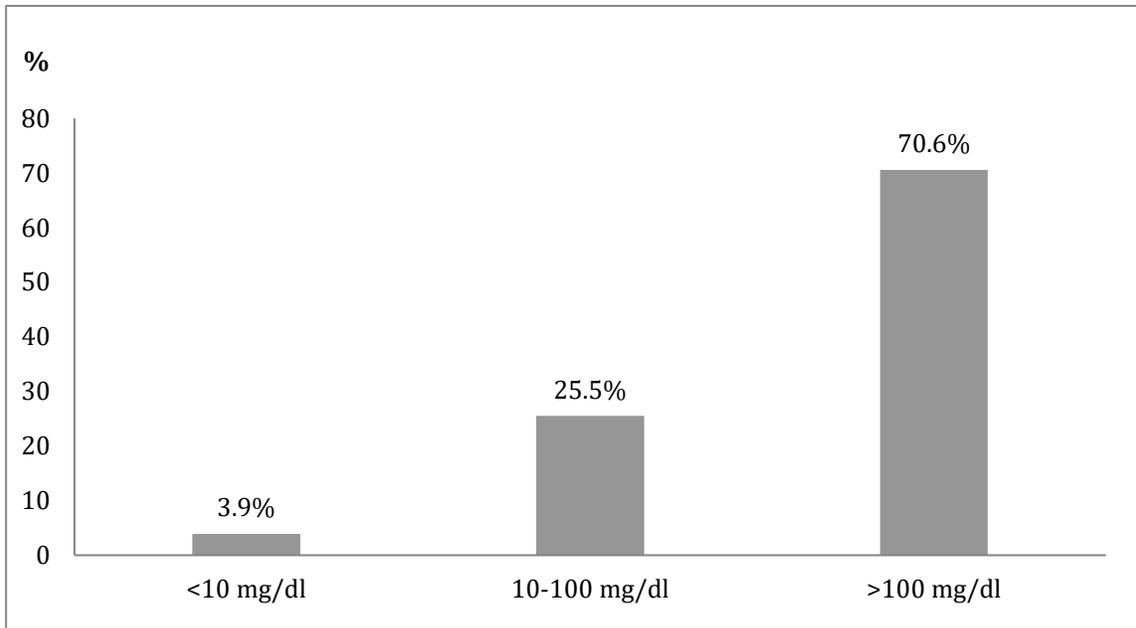
La medición de proteína C reactiva en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria con y sin bacteriemia tuvo un promedio de  $255 \pm 3.12$  mg/dl. Por rangos, los casos se dividieron como sigue:  $<10$  mg/dl en el 3.9% (2 pacientes), 10 – 100

mg/dl en el 25.5% (13 pacientes) y  $\geq 100$  mg/dl en el 70.6% (36 pacientes) (**Gráfica 7**). La mortalidad por cualquier causa en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria con y sin bacteriemia fue del 35.3% (18 pacientes), reportándose que 64.7% (33 pacientes) sobrevivieron (**Gráfica 8**).

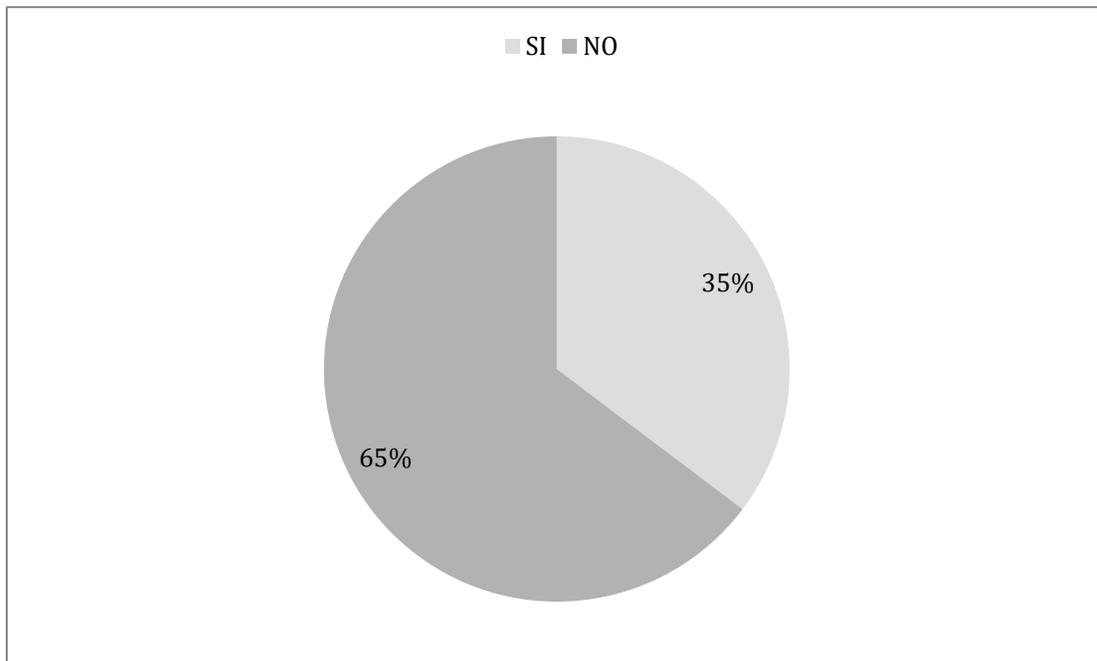
En el análisis correlacional se detectó que los casos con hemocultivo positivo fueron más frecuentes en el sexo masculino. Al aplicar la prueba estadística de correlación de Pearson, se tuvo una correlación alta ( $r=0.966$ ), sin embargo, no fue estadísticamente significativa ( $p=0.693$ ) (**Tabla 2**). En el análisis correlacional se detectó que, en los casos con hemocultivo positivo, el aislamiento más común fue de microorganismos gram negativos. Al aplicar la prueba estadística de correlación de Pearson, se detectó una correlación negativa alta ( $r=0.-866$ ), demostrando que existe diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.0001$ ) (**Tabla 3**).

En el análisis correlacional se detectó que los casos con hemocultivo positivo con crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa* tienen diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.0001$ ) en comparación con resto de microorganismos aislados (**Tabla 4**). En el análisis correlacional se detectó que los pacientes con hemocultivo positivo tuvieron más casos de procalcitonina en rango de  $>10$  ng/mL, teniendo una correlación negativa moderada ( $r=-0.488$ ). Al aplicar la prueba estadística de correlación de Pearson, con diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.013$ ) en comparación del resto de niveles del marcador de inflamación (**Tabla 5**).

En el análisis correlacional se detectó que los pacientes con hemocultivo positivo tuvieron más casos de proteína C reactiva en el rango de  $>100$  mg/dL, obteniendo una correlación negativa muy baja ( $r=-0.160$ ). Al aplicar la prueba estadística de correlación de Pearson, se tuvo diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.0001$ ) en comparación del resto de niveles del marcador de inflamación (**Tabla 6**).



**Gráfica 7.** Incluye a todos los pacientes de este estudio, clasificados por los valores de proteína C reactiva una vez cumplieron criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.



**Gráfica 8 (en página previa).** Incluye a todos los pacientes de este estudio, clasificados de acuerdo con la mortalidad por cualquier causa durante la hospitalización por síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

		<b>Bacteriemia</b>			
		Hemocultivo	Hemocultivo	Hemocultivo	
		positivo	negativo	contaminado	<b>Total</b>
<b>Valor de p=0.693</b>					
<b>Valor de r=0.966</b>					
Sexo	Masculino	13	18	1	32
	Femenino	7	12	0	19
Total		20	30	1	51

**Tabla 2. Incluye a todos los pacientes de este estudio de acuerdo con el reporte de hemocultivos y el sexo. En este estudio los hombres tuvieron una mayor frecuencia de bacteriemia.**

		<b>Bacteriemia</b>			
		Hemocultivo	Hemocultivo	Hemocultivo	
		positivo	negativo	contaminad	<b>Total</b>
<b>Valor de p= 0.0001</b>					
<b>Valor de r= -0.866</b>					
Etiología	Ninguno	0	30	0	30
	Grampositivos	5	0	1	6
	Gramnegativos	15	0	0	15
Total		20	30	1	51

**Tabla 3. Incluye a todos los pacientes de este estudio de acuerdo con el reporte de hemocultivos y el aislamiento. En este estudio los hemocultivos con desarrollaron reportaron con mayor frecuencia bacterias gram negativas.**

		Bacteriemia			Total
		Hemocultivo positivo	Hemocultivo negativo	Hemocultivo contaminado	
Aislamiento	Ninguno	0	30	0	30
	Staphylococcus aureus	3	0	0	3
	Enterococcus faecalis	1	0	0	1
	Escherichia coli	4	0	0	4
	Pseudomonas aeruginosa	5	0	0	5
	Staphylococcus epidermidis	0	0	1	1
	Klebsiella pneumoniae	2	0	0	2
	Enteobacter cloacae	2	0	0	2
	Acinetobacter baumannii	1	0	0	1
	Serratia marcescens	1	0	0	1
	Enterococcus faecium	1	0	0	1
	Total	20	30	1	51

**Tabla 4. Incluye a todos los pacientes de este estudio de acuerdo con el reporte de hemocultivos y el aislamiento. En este estudio los hemocultivos con desarrollaron reportaron con mayor frecuencia bacterias gram negativas, específicamente Pseudomonas aeruginosa.**

		Bacteriemia			Total
		Hemocultivo positivo	Hemocultivo negativo	Hemocultivo contaminado	
<b>Valor de p= 0.013</b>					
<b>Valor de p= -0.488</b>					
PCT	<0.05 ng/mL	1	0	0	1
	0.05 a 0.5 ng/mL	5	19	1	25
	0.5 a 2 ng/mL	3	8	0	11
	2 a 10 ng/mL	3	3	0	6
	>10 ng/mL	8	0	0	8
Total		20	30	1	51

**Tabla 5. Incluye a todos los pacientes de este estudio de acuerdo con los valores de procalcitonina y su relación con el aislamiento positivo en hemocultivos, demostrándose la correlación entre valores de procalcitonina > 10 ng/mL y los aislamientos.**

En el análisis correlacional se detectó una correlación positiva muy baja ( $r=0.180$ ) entre los grupos con hemocultivo positivo y negativo para predecir mortalidad, sin diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.180$ ) (**Tabla 7**). En el análisis de las medias de concentración sérica de la PCT se detectó como en los pacientes con bacteriemia los valores son extremadamente elevados, lo que respalda su función como marcador inflamatorio (**Gráfica 9**).

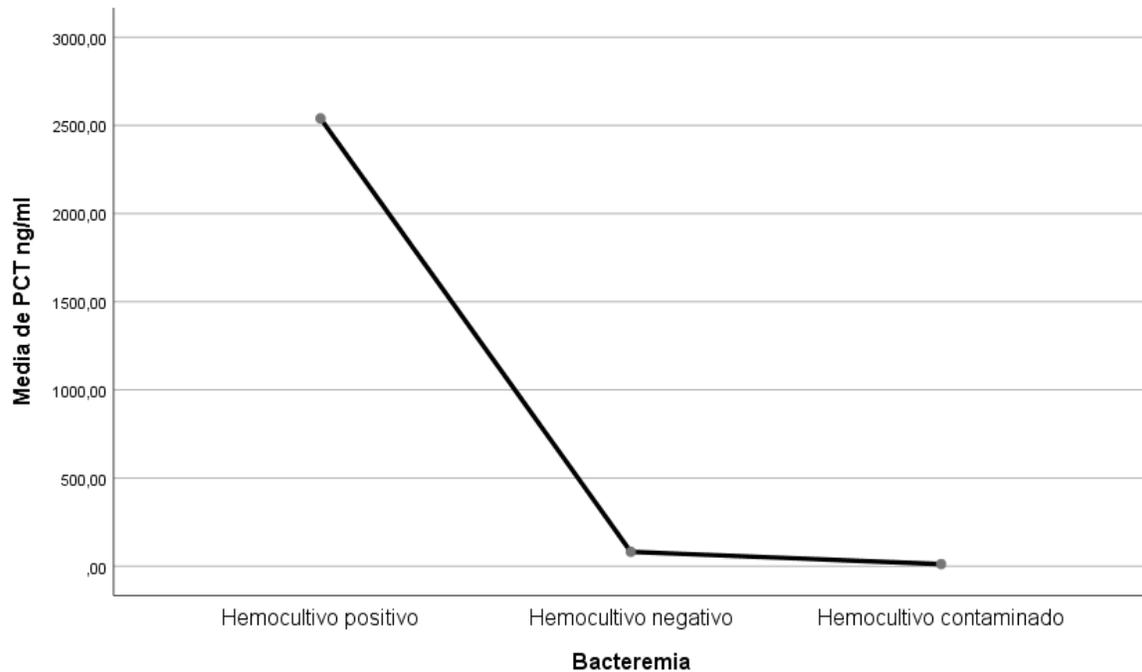
En el análisis de las medias de concentración sérica de la PCR se detectó como en los pacientes con hemocultivo positivo y negativo mostraron niveles elevados, lo que conlleva a interpretar que su elevación es multifactorial y no exclusivamente por un proceso infeccioso (**Gráfica 10**).

		<b>Bacteriemia</b>			
		Hemocultivo	Hemocultivo	Hemocultivo	
		positivo	negativo	contaminado	<b>Total</b>
<b>Valor de p= 0.0001</b>					
<b>Valor de r= -0.160</b>					
PCR	<10 mg/dL	1	0	1	2
	10-100 mg/dL	4	9	0	13
	>100 mg/dL	15	21	0	36
Total		20	30	1	51

**Tabla 6. Incluye a todos los pacientes de este estudio de acuerdo con los valores de proteína C reactiva y su relación con el aislamiento positivo en hemocultivos, demostrándose una correlación multifactorial con valores de proteína C reactiva > 100 mg/dL.**

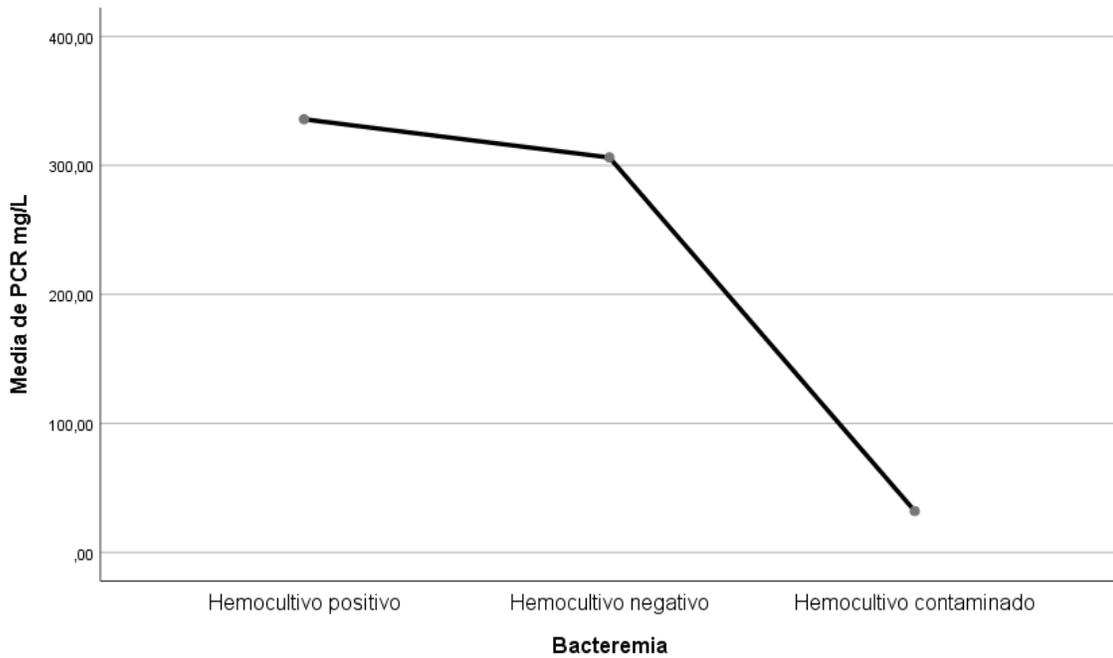
		<b>Bacteriemia</b>			
		Hemocultivo	Hemocultivo	Hemocultivo	
		positivo	negativo	contaminado	<b>Total</b>
<b>Valor de p=0.419</b>					
<b>Valor de r=0.180</b>					
Mortalidad	Si	9	9	0	18
	No	11	21	1	33
Total		20	30	1	51

**Tabla 7. Incluye a todos los pacientes de este estudio de acuerdo con el reporte de los hemocultivos y su relación con mortalidad, sin mostrarse diferencia entre grupos.**

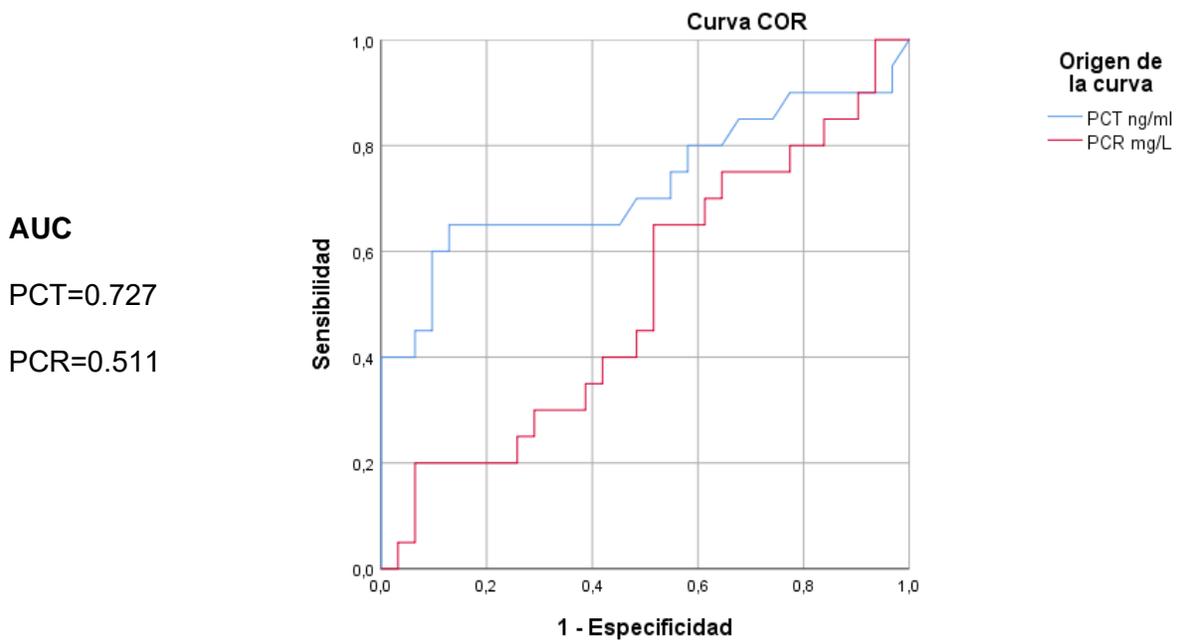


**Gráfica 9. Incluye a todos los pacientes de este estudio de acuerdo con el reporte de los hemocultivos y su relación con los valores de procalcitonina, demostrándose que éstos son más elevados en los hemocultivos positivos.**

En el análisis de las curvas de ROC en el empleo del marcador inflamatorio procalcitonina se observó que la sensibilidad es del 65% y especificidad del 40%, mientras que con el empleo de la proteína C reactiva se tiene una sensibilidad del 60% y especificidad del 45%, lo que indica que ambos marcadores son adecuados para detectar el proceso de respuesta inflamatoria sistémica, sin embargo, la procalcitonina demuestra sensibilidades más elevadas en los pacientes que cursan con bacteriemia (**Gráfico 11**).



**Gráfico 10. Incluye a todos los pacientes de este estudio de acuerdo con el reporte de los hemocultivos y su relación con los valores de proteína c, demostrándose que la elevación de ésta es multifactorial.**



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

**Gráfica 11. Curvas de área bajo la curva en las que se concluye que la procalcitonina tiene un AUC de 0.72 y PCR de 0.511.**

## DISCUSIÓN

Como se describe arriba, en este estudio se analizó información de 51 pacientes con una edad promedio de  $45 \pm 18$  años, hombres 62.7% (32) y mujeres 37.3% (19), con 39.2% (20) hemocultivos positivos, 2% (1) hemocultivos contaminados y 58.8% (30) hemocultivos negativos, con 29.4% (15) hemocultivos con aislamiento de gram negativos y 11.8% (6) con gram positivos. El agente infeccioso más frecuentemente aislado fue *Pseudomonas aeruginosa* con 9.8% (5). La media de procalcitonina fue de  $4.129 \pm 1.043$  ng/ml y de proteína C reactiva de  $255 \pm 3.12$  mg/dl. La correlación de procalcitonina y proteína C reactiva con bacteriemia fue de 0.488 ( $p=0.013$ ) y de 0.160 ( $p=0.0001$ ), respectivamente, determinándose una correlación muy baja para el segundo biomarcador. Procalcitonina tiene una sensibilidad del 65% y especificidad del 40%, mientras que la proteína C reactiva tiene una sensibilidad del 60% y especificidad del 45% para bacteriemia. Finalmente, la mortalidad en este estudio fue del 35.3% (18).

Este estudio logró demostrar que los biomarcadores son útiles para identificar síndrome de respuesta inflamatoria con bacteriemia, sin embargo, al compararse mediante curvas de sensibilidad y especificidad, la proteína C reactiva fue inferior a procalcitonina, con una correlación débilmente positiva, como se había propuesto por Liu Y y cols., (34).

Yang Y y cols., reportaron como el uso de marcadores de la inflamación son indispensables para los pacientes que están hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos, en una muestra de 300 pacientes, de los cuales 107 pacientes eran sépticos y 193 no sépticos, el análisis estadístico arrojó PCR (AUC 0,729, 95% CI 0,671–0,787,  $P < 0,001$ ) y PCT (AUC 0,711, 95% CI 0,652–0,770,  $P < 0,001$ ), reportando que la combinación de estos valores permite detectar cuadros más severos de sepsis. Al comparar con los resultados de esta investigación se detectó que los biomarcadores son una valiosa herramienta predictiva para diagnosticar con precisión la respuesta inflamatoria al tener un AUC de 0.727 para PCT y de PCR de

0.511, teniendo al primer marcador como el más sensible en los casos de bacteriemia (35).

Tachyla SA y cols., reportaron que los niveles elevados de procalcitonina y de la proteína C reactiva están asociados con mortalidad, con infección y con disfunción multiorgánica; realizaron un estudio prospectivo de casos y controles que incluyó a 67 pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos con infección y disfunción multiorgánica en quienes se midieron los niveles séricos de los marcadores anteriormente mencionados al ingreso y durante el curso del tratamiento, posterior al análisis estadístico se demostró que los niveles de proteína C reactiva (OR, 4,408; IC del 95%, 2,019-9,624; P <0,001) fueron predictores de mortalidad, con un AUC de 0.774 y para procalcitonina con AUC de 0.660, al combinarlos en el sistema de bioscore para la mortalidad siendo estadísticamente significativos con una sensibilidad del 89.1% y especificidad del 83.1% (36). Al comparar con lo reportado en esta investigación se detectó que ambos biomarcadores son adecuados para predecir el proceso de respuesta inflamatoria, para procalcitonina con una sensibilidad del 65% y especificidad del 40%, mientras la proteína C reactiva con sensibilidad del 60% y especificidad del 45%, sin embargo, en nuestra población no se demostró una diferencia estadísticamente significativa entre rangos de biomarcadores y mortalidad, ya que el mayor porcentaje de muerte fue en los pacientes con hemocultivo negativo, lo que sugiere que la mortalidad dependió de otros factores y no de la elevación de biomarcadores.

Gutiérrez-Madroñal L y cols., analizaron las diferencias en las concentraciones séricas de la procalcitonina en infecciones bacterianas según el agente infeccioso, esto es gram negativos y gram positivos, describiendo además su comportamiento en la insuficiencia renal. En 97 pacientes, 54% del sexo masculino, 46% femenino, edad promedio de 65 años, la bacteriemia por gram negativos fue del 59.4%, por gram positivos del 40.6%, aislándose principalmente Escherichia coli en el 34.9%. Los valores de procalcitonina fueron significativamente mayores en pacientes con

enfermedad renal, sin embargo, este estudio no logró demostrar diferencias significativas en los rangos de elevación de biomarcadores según el tipo de agente aislado en el episodio de bacteriemia. En nuestra investigación, con una edad promedio de 40 años y predominio del sexo masculino 62.7% (32), los hemocultivos positivos reportaron 62.7% de microorganismos gramnegativos y 29.4% de microorganismos grampositivos, aislándose principalmente a *Pseudomonas aeruginosa* con un 9.8%, *Escherichia coli* con 7.8% y *Staphylococcus aureus* en el 5.9%, encontrándose cifras más elevadas de procalcitonina para los gram negativos, en promedio de  $4.129 \pm 1.043$  ng/ml. El predominio del bacilo no fermentador en nuestra población difiere del resto de series con análisis similares, en las que predominó el aislamiento de bacilos gram negativos fermentadores. (37).

En la investigación de Manrique-Abril F y cols., se evaluó a la procalcitonina durante procesos inflamatorios, debido a que su síntesis está ligada a endotoxinas bacterianas y a citoquinas inflamatorias. Fueron evaluados 2076 registros en las primeras horas de ingreso a las unidades médicas, que incluyeron 1353 pacientes; la sensibilidad de este biomarcador fue del 83% (IC 95% (0,74-0,89)) y especificidad del 84% (IC 95%(0,76-0,89)), con AUC de 0.90, por lo que se consideró como una prueba diagnóstica de buen rendimiento para sepsis o choque séptico, como se detectó en esta investigación, contrastando por la menor sensibilidad (como se describió arriba, en este estudio se concluyó para procalcitonina una sensibilidad del 65% y especificidad del 40%, mientras la proteína C reactiva con sensibilidad del 60% y especificidad del 45%). Se infiere que el tamaño de la muestra y el seguimiento del paciente influyen en la detección del proceso de respuesta inflamatoria sistémica y en los valores del biomarcador, identificándose una vulnerabilidad en el diseño de este estudio (38).

Julián-Jiménez A y cols., analizaron casos de bacteriemias en el servicio de urgencias y la unidad de cuidados intensivos de un Hospital Español, en el 14,6% se realizaron hemocultivos, teniendo una rentabilidad del 20%, se consideró

contaminado en el 1%, se detectó que los niveles de procalcitonina de 0.1 - 0.5 ng/ml están relacionados directamente con cuadros de respuesta inflamatoria por sepsis, con una sensibilidad del 94%, especificidad del 48% y un AUC del 0.830., lo que al compararlo fue superior a lo reportado en esta investigación (AUC PCT=0.727 y PCR=0.511), manteniéndose el mismo rango de niveles de la procalcitonina en pacientes con bacteriemia positiva (para este estudio, con una correlación estadísticamente significativa con valores de procalcitonina > 10 ng/mL) (39).

Godínez-Vidal AR y cols., emplearon las combinaciones de biomarcadores para mejorar el diagnóstico oportuno y estimar la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de sepsis abdominal, mediante la medición de la concentración sérica de procalcitonina, proteína C reactiva y el índice PCR/PCT como predictores de mortalidad en 182 casos, edad de  $44.1 \pm 18.9$  años, hospitalizados por patologías quirúrgicas abdominales, los valores promedio de PCR fueron de 170 mg/L, de PCT de 10.5 ng/mL (en este estudio, los valores medios de ambos biomarcadores fueron de  $255 \pm 3.12$  mg/dl y  $4.129 \pm 1.043$  ng/ml, respectivamente). Los casos que fallecieron en dicha referencia representaron el 11%, con niveles más elevados de PCR, mientras que la PCT no guardó relación con la mortalidad, al comparar con este estudio, ambos biomarcadores estuvieron elevados en los pacientes que fallecieron, con una mortalidad superior (35.3% de defunciones) con niveles más altos de la PCT en comparación de la PCR (40).

Iqbal-Mirza SZ y cols., analizaron y compararon la capacidad de la PCT y la PCR para diferenciar la bacteriemia verdadera de los hemocultivos contaminados en los pacientes atendidos en el servicio de urgencias del Servicio de Salud de Castilla La Mancha, con seguimiento durante 30 días, en 266 casos, se consideraron como bacteriemias verdaderas el 57.9%, 42.1% contaminadas, con una sensibilidad del 94%, especificidad del 91%, los aislamientos más frecuentes fueron de *Escherichia coli* en el 38.14%, *Staphylococcus aureus* del 8.04% y *Streptococcus pneumoniae*

con el 3.74%. Los resultados en este estudio fueron inferiores por analizar a 51 pacientes, coincidiendo en el predominio de aislamientos de gramnegativos, para esta investigación del 29.4%, (principalmente a *Pseudomonas aeruginosa* 9.8% y *Escherichia coli* 7.8%), considerándose que el menor aislamiento de gram positivos pueda atribuirse al tipo de pacientes incluidos en ambos estudios, pues Iqbal-Mirza SZ y cols., incluyeron a pacientes en su primer contacto con servicios hospitalarios, contrario a nuestra unidad (41).

## CONCLUSIONES

Se concluye que las medias de concentración sérica de la procalcitonina que se detectaron en los pacientes con bacteriemia tienen una elevación significativa (media  $4.129 \pm 1.043$  ng/ml), lo que respalda su función como marcador inflamatorio predictor de hemocultivo positivos, no así la proteína C reactiva, ya que en el análisis de sus medias de concentración se detectó que en los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria con y sin bacteriemia los valores de ésta son elevados (media  $255 \pm 3.12$  mg/dl), lo que confirma su elevación multifactorial y no ligada exclusivamente a infección del torrente sanguíneo.

Por otra parte, se obtuvo un esbozo de la microbiología predominante en nuestra unidad, con predominio de bacteriemias por gramnegativos (29.4%), aislándose principalmente a *Pseudomonas aeruginosa* en el 9.8% de los casos, *Escherichia coli* en el 7.8% y *Staphylococcus aureus* en el 5.9%. La diferencia con otros estudios, como se contrastó en el apartado previo, se concluye secundaria al tipo de población hospitalizada en nuestra unidad, con la tendencia a tratarse de pacientes trasladados de otras unidades.

En este estudio, la procalcitonina tiene una sensibilidad del 65% y especificidad del 40%, mientras que la proteína C reactiva tiene una sensibilidad del 60% y especificidad del 45%, lo que indica que ambos marcadores son adecuados para evaluar el proceso de respuesta inflamatoria sistémica, con mayor sensibilidad para la primera en el caso de hemocultivos positivos.

Con lo descrito se responde a los objetivos de este estudio, concluyéndose utilidad en el uso de biomarcadores, principalmente procalcitonina, lo que permite sentar bases científicas para el uso oportuno de recursos diagnósticos en el tercer nivel de atención.

## ANEXOS.

### Anexo 1. Hoja de recolección de datos.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS  
DE ALTA ESPECIALIDAD  
UMAE "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"



### "CORRELACIÓN DE PROTEÍNA C REACTIVA Y PROCALCITONINA PARA IDENTIFICAR A SUJETOS CON Y SIN BACTERIEMIA EN SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA".

#### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Folio:					
Nombre:					
NSS:					
Sexo:	Hombre		Mujer		
Edad:					
Bacteriemia:	Hemocultivo positivo.		Hemocultivo negativo.		Hemocultivo contaminado.
Etiología:	Gram positivo		Gram negativo		Hongo
Procalcitonina:	< 0.05 ng/mL	0.05 a 5 ng/mL	0.5 a 2 ng/mL	2 a 10 ng/mL	> 10 ng/mL
Proteína C reactiva:	< 10 mg/dL		10-100 mg/dL		> 100 mg/dL
Mortalidad:	Sí			No.	

## Anexo 2. Carta de confidencialidad.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA



### CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS, y/o CO-INVESTIGADORES/AS

Ciudad de México, a 28 de junio de 2021

Yo, **Salma Triana González**, investigador/a del Centro de Investigación de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza hago constar, en relación al protocolo titulado: **“Correlación de proteína c reactiva y procalcitonina para identificar a sujetos con y sin bacteriemia en síndrome de respuesta inflamatoria sistémica”**, con número de folio provisional **F-2021-3501-80**, que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Atentamente

Salma Triana González

Teléfono: 22 82 68 81 53

Correo electrónico: stg.9204@gmail.com

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Schönheyder HC, Paul M. Placing the burden of bacteraemia in perspective. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(6):489-491. doi:10.1111/1469-0691.12234.
2. Kern WV, Rieg S. Burden of bacterial bloodstream infection-a brief update on epidemiology and significance of multidrug-resistant pathogens. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(2):151-157. doi:10.1016/j.cmi.2019.10.031.
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1546-1554. doi:10.1056/NEJMoa022139.
4. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(6):501-509. doi:10.1111/1469-0691.12195.
5. Laupland KB. Incidence of bloodstream infection: a review of population-based studies. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(6):492-500. doi:10.1111/1469-0691.12144.
6. Carrillo R, Carrillo JR, Carrillo LD. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj.* 2009;77:301–8.
7. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101(6):1644-1655. doi:10.1378/chest.101.6.1644
8. Balk RA. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today?. *Virulence.* 2014;5(1):20-26. doi:10.4161/viru.27135
9. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA.* 1995;273(2):117-123.
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287.

11. Morello LG, Dalla-Costa LM, Fontana RM, et al. Assessment of clinical and epidemiological characteristics of patients with and without sepsis in intensive care units of a tertiary hospital. *Einstein (Sao Paulo)*. 2019;17(2):eAO4476. doi:10.31744/einstein\_journal/2019AO4476.
12. Opota O, Croxatto A, Prod'hom G, Greub G. Blood culture-based diagnosis of bacteraemia: state of the art. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(4):313-322. doi:10.1016/j.cmi.2015.01.003.
13. Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(4):788-802. doi:10.1128/CMR.00062-05.
14. Basile-Filho A, Lago AF, Meneguetti MG, et al. The use of APACHE II, SOFA, SAPS 3, C-reactive protein/albumin ratio, and lactate to predict mortality of surgical critically ill patients: A retrospective cohort study [published correction appears in *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(29):e16675]. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(26):e16204. doi:10.1097/MD.00000000000016204.
15. Vincent JL, Donadello K, Schmit X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Crit Care Clin*. 2011;27(2):241-251. doi:10.1016/j.ccc.2010.12.010.
16. Aguiar FJ, Ferreira-Júnior M, Sales MM, et al. C-reactive protein: clinical applications and proposals for a rational use. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2013;59(1):85-92. doi.org/10.1590/S0104-42302013000100016.
17. Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: Where Are We Now?. *Crit Care Clin*. 2020;36(1):23-40. doi:10.1016/j.ccc.2019.08.003.
18. Ahmed S, Siddiqui I, Jafri L, Hashmi M, Khan AH, Ghani F. Prospective evaluation of serum procalcitonin in critically ill patients with suspected sepsis- experience from a tertiary care hospital in Pakistan. *Ann Med Surg (Lond)*. 2018;35:180-184. Published 2018 Oct 5. doi:10.1016/j.amsu.2018.10.004.
19. Ogasawara S, Saito N, Hirano R, Minakawa S, Kimura M, Kayaba H. Clinical relevance of procalcitonin values in bacteriemia. *J Infect Chemother*. 2020;26(10):1048-1053. doi:10.1016/j.jiac.2020.05.023.

20. Jeong S, Park Y, Cho Y, Kim HS. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteriemia determined by blood culture. *Clin Chim Acta*. 2012;413(21-22):1731-1736. doi:10.1016/j.cca.2012.06.030.
21. Karlsson S, Heikkinen M, Pettilä V, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care*. 2010;14(6):R205. doi:10.1186/cc9327.
22. Blouin AG, Hsu M, Fleisher M, Ramanathan LV, Pastores SM. Utility of procalcitonin as a predictor of bloodstream infections and supportive modality requirements in critically ill cancer patients [published online ahead of print, 2020 Jul 15]. *Clin Chim Acta*. 2020;510:181-185. doi:10.1016/j.cca.2020.07.024.
23. Halder R, Seth T, Chaturvedi PK, et al. Comparison of CRP and procalcitonin for etiological diagnosis of fever during febrile neutropenia in hematology patients- an experience from a tertiary care center in Northern India. *Blood Cells Mol Dis*. 2020;84:102445. doi:10.1016/j.bcmed.2020.102445.
24. Koizumi Y, Sakanashi D, Ohno T, et al. Plasma procalcitonin levels remain low at the onset of gram-positive bacteriemia regardless of severity or the presence of shock: A retrospective analysis of patients with detailed clinical characteristics [published online ahead of print, 2020 Aug 20]. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;S1684-1182(20)30213-9. doi:10.1016/j.jmii.2020.08.015
25. Nishikawa H, Shirano M, Kasamatsu Y, et al. Comparative usefulness of inflammatory markers to indicate bacterial infection-analyzed according to blood culture results and related clinical factors. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;84(1):69-73. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2015.09.015.
26. Nargis W, Ibrahim M, Ahamed BU. Procalcitonin versus C-reactive protein: Usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2014;4(3):195-199. doi:10.4103/2229-5151.141356.
27. Bassetti M, Russo A, Righi E, et al. Comparison between procalcitonin and C-reactive protein to predict blood culture results in ICU patients. *Crit Care*. 2018;22(1):252. Published 2018 Oct 5. doi:10.1186/s13054-018-2183-x.

28. Wu Q, Yang H, Kang Y. Comparison of diagnostic accuracy among procalcitonin, C-reactive protein, and interleukin 6 for blood culture positivity in general ICU patients. *Crit Care*. 2018;22(1):339. Published 2018 Dec 17. doi:10.1186/s13054-018-2269-5.
29. Sharma S, Duggal N. Role of procalcitonin, Il-6 and C- reactive protein in suspected cases of sepsis. *Indian J Pathol Microbiol*. 2019;62(4):578-581. doi:10.4103/IJPM.IJPM\_762\_18.
30. Paul M, Greub G. The hidden killer: are we improving the management of bacteriemia?. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(4):291-294. doi:10.1016/j.cmi.2015.02.022.
31. Gorordo LA, Mérida JA, López A. Sepsis: más allá de la enfermedad. *Arch Med Urg Mex*. 2014;6(1):12-6.
32. Pardinas MJ, Alarcón A, Ramírez C, Rodríguez F, Díaz EJ. Probabilidad de éxito de obtener un hemocultivo positivo. *Med. interna Méx*. 2017;33(1):28-40.
33. Hur M, Moon HW, Yun YM, Kim KH, Kim HS, Lee KM. *Korean J Lab Med*. 2009;29(6):529-535. doi:10.3343/kjlm.2009.29.6.529
34. Liu Y, Hou JH, Li Q, Chen KJ, Wang SN and Wang JM. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis. *SpringerPlus*. 2016; 5(2091): 1-10.
35. Yang Y, Xie J, Guo F, Longhini F, Gao Z, Huang Y, Qiu H. Combination of C-reactive protein, procalcitonin and sepsis-related organ failure score for the diagnosis of sepsis in critical patients. *Ann. Intensive Care*. 2016; 6(51):1-9.
36. Tachyla SA, Marochkov AV, Lipnitski AL and Nikiforova YG. The prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and cholesterol in patients with an infection and multiple organ dysfunction. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2017; 70(3): 305-310.
37. Gutiérrez-Madroñal L, Borges-Sá M, Socias-Crespí L, de dios-García B, Poyo-Guerrero R, del Castillo-Blanco A, et al. Diferencias en los valores de procalcitonina en las bacteriemias por gram positivos y gram negativos en

- pacientes con sepsis grave y shock séptico. *Medicina Balear*. 2016;31(2): 13-18.
38. Manrique-Abril F, Mendez-Fandiño Y, Herrera-Amaya G, Rodriguez J, Manrique-Abril R. Uso de procalcitonina como diagnóstico de sepsis o shock séptico: revisión sistemática y metaanálisis. *Infectio*. 2019;23(2): 133-142.
39. Julián-Jiménez A, Javier Candell F, González-Del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores para predecir bacteriemia en los pacientes con infección en urgencias. *Rev Esp Quimioter*. 2017; 30(4): 245-256.
40. Godínez-Vidal AR, Alcántara-Gordillo R, Aguirre-Rojano VI, López-Romero SC, González-Calatayud M, González-Pérez LG, *et al*. Evaluación de la proteína C reactiva, la procalcitonina y el índice PCR/PCT como indicadores de mortalidad en sepsis abdominal. *Cirugía y Cirujanos*. 2020; 88(2): 150-153.
41. Iqbal-Mirza SZ, Serrano-Romero de Ávila V, Estévez-González R, Rodríguez-González D, Heredero-Gálvez E y Julián-Jiménez A. Capacidad de la procalcitonina para diferenciar bacteriemia verdadera de los hemocultivos contaminados en el servicio de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(9):560–568.
42. Villarreal E, Vacacela K, Gordon M, Calabuig C, Alonso R, Ruiz J, *et al*. Utilidad de la procalcitonina para el diagnóstico de infección en el paciente crítico con cirrosis hepática. *Med Intensiva*. 2016; 40(2):84-89.