

RELACIÓN DE NIVELES ALTOS DE PROCALCITONINA Y BACTEREMIA
DURANTE LAS PRIMERAS 48 HORAS DE INFECCIÓN

Por

JUAN DAVID PLATA PUYANA, MD Internista

Trabajo de Tesis Sometido a la Universidad del Rosario

para

Optar al Título de

Especialista en Infectología

(Medicina)

Universidad El Rosario

©Copyright por Juan David Plata Puyana, 2018

Especialista Infectología (2018) Médico	Universidad El Rosario Bogotá, D.C., Colombia
Título	Relación de niveles altos de procalcitonina y bacteremia durante las primeras 48 horas de infección.
Autor	Juan David Plata Puyana, MD Internista
Supervisor Temático: Supervisor Metodológico:	Dra Ximena Castañeda Dra Olga Cortes
Número de páginas	

Resumen

Antecedentes: La identificación temprana de la infección bacteriana mediante el uso de predictores de diagnóstico rápido es un elemento clave para el inicio temprano del tratamiento antimicrobiano. El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre los niveles de procalcitonina (bajo y alto) y la bacteriemia en pacientes adultos en las primeras 48 horas de la infección.

Metodología: Estudio analítico observacional retrospectivo de 217 pacientes, de 1800 historias clínicas analizadas, entre los años 2014 y 2016, en un hospital universitario de alto nivel de complejidad. Describimos la prevalencia de microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos relacionados con procalcitonina definida como alta(>2ng/mL) y baja(<2ng/mL).

Resultados: El análisis bivariado, el cálculo OR mostró una probabilidad significativa de una asociación entre niveles altos de procalcitonina con la presencia de bacterias Gram-negativas en los hemocultivos (OR 1.92, IC 95% 1.04-3.4, $p = 0.02$). Patógenos como *Staphylococcus spp.* presentaron una probabilidad de asociación con niveles bajos de procalcitonina (OR 0.46, IC 95% 0.23-0.94, $p = 0.02$). En el análisis por regresión logística, identificamos una probabilidad significativa de asociación entre bacterias Gram-negativas y niveles altos de procalcitonina (OR 1.92, IC 95% 1.088-3.416, $p = 0.025$). Variables como comorbilidades, catéteres, origen de bacteriemia y mortalidad se incluyeron en el modelo, sin encontrar una asociación significativa.

Conclusión: Existe una asociación directa entre niveles elevados de procalcitonina y la presencia de bacterias Gram-negativas en el torrente sanguíneo. No se encontró asociación entre los niveles de procalcitonina y otras variables como el origen, las comorbilidades y la mortalidad.

Palabras clave: Procalcitonina, bacteriemia

Abstract

Background: Identification of the causative organisms of bacteriemia by using rapid diagnostic predictors is a key element for the early initiation of antimicrobial treatment. The aim of this study was to determine the association between procalcitonin levels (low and high) and bacteriemia in adult patients in the first 48 hours after admission.

Methodology: We performed an observational analytical study examining, clinical charts, retrospectively, from 217 patients, out of 1800 clinical charts reviewed, between years 2014 and 2016. We described the prevalence of Gram-positive and Gram-negative microorganisms related with High(>2ng/mL) or Low(<2ng/mL) procalcitonin.

Results: In the bivariate analysis, the OR calculation showed a significant probability of a higher association between high procalcitonin levels with the presence of Gram-negative bacteria on blood cultures (OR 1.92, 95% CI 1.04-3.4, $p = 0.02$). Pathogens such as *Staphylococcus spp.* presented a probability of association with low levels of procalcitonin (OR 0.46, 95% CI 0.23-0.94, $p = 0.02$). In the logistic regression, we identified a significant probability of association between Gram-negative bacteria on blood cultures and high procalcitonin (OR 1.92, 95% CI 1.088-3.416, $p = 0.025$). Variables such as comorbidities, catheters, origin of bacteriemia and mortality were included in the model, without finding a significant association.

Conclusion: There is a direct association between high levels of procalcitonin and Gram-negative bacteria in the bloodstream. No association was found between procalcitonin levels and other variables such as origin, comorbidities and mortality.

Key words: Procalcitonin, bacteriemia

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

A mis padres y mi hermano, quienes con su apoyo y su compañía en familia han permitido todos estos logros profesionales.

A mi esposa Diana, por su paciencia y amor durante el desarrollo de este proyecto.

A la Doctora Ximena Castañeda, por sus enseñanzas y sus directrices en el camino correcto para alcanzar el título de infectología.

A la Doctora Olga Cortes, quien su aporte a este trabajo permitió conducirlo a la meta.

Tabla de contenido

<i>Lista de Tablas</i>	X
<i>Lista de Ilustraciones</i>	XI
<i>Lista de Anexos</i>	XII
<i>Lista de Abreviaturas</i>	XIII
INTRODUCCIÓN	1
Objetivo General.....	2
Objetivos Específicos	2
Pregunta de investigación.....	3
REVISIÓN DE LA LITERATURA	4
Bacteriemia.....	4
Diagnóstico de bacteriemia.....	13
MÉTODOS	23
Diseño de Investigación	23
Estrategia de muestreo	23
Tamaño de la muestra	24
Población	24
Criterios de Inclusión.....	24
Criterios de Exclusión.....	25
Estrategia de recolección de los datos	25
Definición de Variables	26
Control de sesgos	28
Plan de Análisis	29
Consideraciones Éticas.....	29
RESULTADOS	32
DISCUSIÓN	40
CONCLUSIONES	43

<i>ANEXOS</i>	44
Anexo 1. Presupuesto	44
Anexo 2 Cronograma del proyecto	45
Anexo 3 Definición de las variables y codificación.....	46
Anexo 4 Carta Comite de Etica Medica.....	50
Anexo 5 Carta Comite de Investigaciones	51
<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	52

Lista de Tablas

Tabla 1. Características generales de la población por grupo de procalcitonina ...	33
Tabla 2 Características generales de la población acorde con el origen de la bacteriemia.....	36
Tabla 3. Relación entre pacientes expuestos a bacteriemia y Procalcitonina	37
Tabla 4 Análisis bivariado por variables	38
Tabla 5 Variable final en la ecuación	39

Lista de Ilustraciones

Ilustración 1 Flujograma de selección de pacientes para el estudio	26
--	----

Lista de Anexos

Anexo 1. Presupuesto	44
Anexo 2 Cronograma del proyecto	45
Anexo 3 Definición de las variables y codificación	46
Anexo 4 Carta Comite de Etica Medica	50
Anexo 5 Carta Comite de Investigaciones.....	51

Lista de Abreviaturas

SPP: Especie

IL; Interleukina

TNF: Factor de necrosis tumoral

CD: Cluster de diferenciación

NG/ML: Nanogramo/mililitro

STREM: Receptor desencadenante expresado en células mieloid

BLEE: Betalactamasa de espectro extendido

PCR: Proteína C Reactiva

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Pro-ADM: Mid regional pro-adrenomedullin

CAPÍTULO UNO

INTRODUCCIÓN

La bacteriemia es una de las causas más frecuentes de mortalidad entre pacientes hospitalizados, siendo particularmente letal en pacientes inmunosuprimidos. Dado que se describen alrededor de 19 millones de casos por año a nivel mundial, con una mortalidad de 1 en 4 pacientes, se convierte en una de las patologías más importantes a vigilar en todos los hospitales.

En un paciente con bacteriemia, cada hora que transcurre sin tratamiento (antibioticoterapia) aumenta el riesgo de muerte un 7.6%, por lo que se hace imperante la necesidad de un inicio empírico temprano. Uno de los marcadores más usados en bacteriemia es la procalcitonina como marcador inflamatorio, la cual ha demostrado tener una sensibilidad del 76% y una especificidad 79% en las mejores series (Faix, 2013). Recientemente se ha sugerido que los valores de procalcitonina pueden variar según el germen causal. La procalcitonina tiene una gran ventaja sobre los cultivos y es su velocidad en el procesamiento.

La realización del proceso de cultivo del germen obtenido de un área infectada puede tardar hasta 12 horas, al final del cual se identifica el patógeno que causa la infección. La evaluación diagnóstica con procalcitonina demora aproximadamente una hora desde el momento de la toma de la muestra, lo que determina una toma de decisiones en la elección del tratamiento y con esto mejor pronóstico. Poder determinar los rangos de procalcitonina que permitan diferenciar entre infecciones

generadas por Gram-positivos y para Gram-negativos, ayuda además a establecer el sitio probable de infección, orientando aún más el diagnóstico para una toma de decisiones más acertadas con respecto al uso adecuado de antibióticos.

En Colombia no existen estudios en población adulta sobre el comportamiento de procalcitonina en pacientes con bacteriemia por Gram-positivos y Gram-negativos, por esta razón nuestro estudio está orientado hacia la asociación en esta población, con procalcitonina tomada al inicio de la infección junto con cultivos tomados el mismo día o las siguientes 48 horas.

Objetivo General

Determinar la asociación entre los niveles de procalcitonina (alto y bajo) en pacientes con bacteriemia (Gram-positiva , Gram-negativa) al inicio de los síntomas de infección en pacientes adultos hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil durante los años 2014 a 2016.

Objetivos Específicos

1. Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con bacteriemia concomitante al inicio de los síntomas de infección en pacientes adultos hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil durante los años 2014 a 2016 de acuerdo a los niveles de procalcitonina (alta y baja).

2. Determinar la prevalencia de microorganismos Gram-negativos y Gram-positivos identificados con procalcitonina alta y procalcitonina baja.
3. Explorar asociación entre pacientes expuestos a infección por bacterias Gram-negativas y procalcitonina Alta mediante la exploración de Probabilidad acorde con la prevalencia (odd ratios).
4. Determinar las principales variables asociadas con niveles altos de procalcitonina en pacientes con bacteriemia concomitante al inicio de los síntomas de infección en pacientes adultos hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil durante los años 2014 a 2016.

Pregunta de investigación

¿Existe asociación entre los niveles de procalcitonina y el tipo de germen causal de bacteriemia al inicio de los síntomas de infección en pacientes adultos hospitalizados?

CAPITULO DOS

REVISIÓN DE LA LITERATURA

Bacteriemia

Los pacientes hospitalizados con bacteriemia siguen estado dentro de las principales causas de morbilidad y mortalidad, particularmente presentes en pacientes con inmunocompromiso. Pero no es una novedad, la sepsis esta descrita desde los tiempos de Hipócrates (Majno, 1991). Anualmente se presentan 19 millones de casos mundialmente, razón de peso para conocer y manejar tempranamente esta patología (Adhikari, Fowler, Bhagwanjee, & Rubenfeld, 2010). Es importante, por los tópicos a tratar, diferenciar entre bacteriemia, SIRS, Sepsis y choque séptico. Bacteriemia se define como la presencia de una bacteria en el torrente sanguíneo, mientras que Síndrome de Respuesta inflamatoria Sistémica es la manifestación de daño o de un ataque al paciente, no necesariamente secundario a infecciones.

Las bacteriemias pueden clasificarse de diversas maneras, teniendo en cuenta el origen de la lesión hasta los tiempos de duración de la lesión, entre otras causas (Martinez & Wolk, 2016) y las definimos a continuación: 1) La adquirida en comunidad se presenta en el ingreso a la consulta intrahospitalaria; 2) La nosocomial se define como aquella bacteriemia que se desarrolla después de las 48 horas de admisión hospitalaria, o en menos de 48 horas si el paciente ha estado hospitalizado las últimas dos semanas(Kouchak & Askarian, 2012); 3) La bacteriemia asintomática endógena es aquella identificada en el paciente que aún

no ha presentado síntomas de infección; 4) la bacteriemia aguda, se define como aquella en la cual se identifica la presencia de un germen en el torrente sanguíneo asociado a manifestaciones sistémicas de infección; la 5) La bacteriemia transitoria es esporádica y asintomática, raramente ocurre en condiciones normales. Se presenta en situaciones principalmente transoperatorias, sobretodo en situaciones en las cuales ha ocurrido el rompimiento de la barrera mucocutanea, aunque también puede verse en procesos como lavado de dientes o con las deposiciones; 6) y finalmente la bacteriemia persistente es aquella que perdura por más de 3 días.

Epidemiología

Se considera una enfermedad con mortalidad y morbilidad elevadas. Aproximadamente se presentan 200 casos por cada 100.000 habitantes al año. Presenta una incidencia mayor en hombres y con un mayor impacto en los extremos de la vida, con una variación en mortalidad entre el 20 – 50%. En Colombia, persiste un predominio de 25% de aislamientos de bacterias en las muestras de sangre, de los cuales *Escherichia coli* sigue siendo el principal germen etiológico, seguidos de *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Adicionalmente, se ha evidenciado un aumento en perfiles de resistencia, particularmente de BLEE (Betalactamasa de espectro extendido) en 13% a 2015(Leal Ana Lucía, Álvarez Carlos Arturo, Cortes Jorge Alberto, 2016).

Patofisiología

Los pacientes con bacteriemia son susceptibles a eventualmente cursar con sepsis y la respuesta inmune se dispara por la pared celular de la bacteria. Los productos patogénicos de cada bacteria, se encargan de estimular una respuesta humoral y celular, que a su vez desatan una respuesta biológica. Esta respuesta incluye implica la activación multicelular de macrófagos, neutrófilos y células endoteliales, mediante reclutamiento. Estas tienen a su cargo la primera línea de defensa celular. En el caso de las bacterias Gram-positivas, es secundario al ácido lipoteicoico, las toxinas extracelulares y el peptidoglicano. Mientras que en el caso de Gram-negativas, es secundario a la endotoxina bacteriana. Posteriormente, se completa la respuesta proinflamatoria mediada por citoquinas, principalmente IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α e IFN- γ y el complemento.

Debido a este conjunto de situaciones, se produce una activación de coagulación, con oclusión microvascular, alteración en vasodilatación y vasoconstricción, disfunción orgánica, y finalmente choque generalizado y fallo orgánico múltiple.

Etiología

Cualquier microorganismo puede producir una infección del torrente sanguíneo. Los causales pueden provenir de la comunidad como asociadas al cuidado de la salud, sin embargo pueden ser diseminaciones de otras infecciones primarias tales como neumonía, infecciones de tracto urinario o intraabdominales

(Cawcutt & Peters, 2014) Los gérmenes más comunes involucran *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Pseudomonas* y *Klebsiella spp.*

Dependiendo del germen infectante varía la severidad de la enfermedad ya que es mediada por la carga bacteriana y sus factores de virulencia. Los factores propios del hospedero son necesarios para la respuesta inmune y esta puede ser determinante en la velocidad de instauración del choque, la severidad de la enfermedad y por supuesto, su fatalidad.

Existen ciertas condiciones para encontrar bacterias inusuales por predisposición a las mismas. Por ejemplo, en pacientes con trasplante hepático es factible encontrar bacteriemias por *Vibrio vulnificus*, o *Capnocytophaga spp* sugiere daño en orofaringe en pacientes inmunocomprometidos.

Gram-positivos

Estos microorganismos contienen una pared gruesa y una membrana citoplasmática, que eventualmente le confieren la forma a la célula (cocoides o baciloides). Algunas de ellas están encapsuladas y pueden disponer de flagelos para movilizarse. Pueden producir esporas, que son formas latentes muy resistentes a elementos usados para desinfección. Los Gram-positivos además pueden contener bacterias aerobias, anaerobias y anaerobias facultativas.

Gram-negativos

Contienen una membrana externa y una membrana citoplasmática divididas por un espacio peri plasmático. A diferencia de las bacterias Gram-positivas, estas exhiben diversas formas: redondas, bacilares, curvas, helicoidales y filamentosas,

recubiertas o encapsuladas. Pero al igual que los Gram-positivos, pueden ser aerobias, anaerobias o anaerobias facultativas. Su método de reproducción se lleva a través de fisión binaria o por gemación. Finalmente, pueden movilizarse por flagelos, cilios o deslizamiento.

Factores predisponentes

La edad, el sexo y la raza son factores importantes que puede contribuir en cierta medida al desarrollo de bacteriemia. Esta se observa con mayor frecuencia en pacientes con edades extremas, en hombres y en población de raza negra (D C Angus et al., 2001). La inmunosupresión es un factor altamente predisponente para bacteriemia. Esta depende de dos factores, uno, el estado inmune del paciente y dos, su exposición a patógenos (Doucette & Fishman, 2004).

Dependiendo del factor predisponente del paciente como inmunosupresor, así será el riesgo para infección y el germen asociado a esta. Adicionalmente, a mayor riesgo de inmunosupresión mayor es el riesgo de contraer infecciones por gérmenes inusuales o multidrogorresistentes.

Aunque la supervivencia por sepsis en pacientes hospitalizados ha aumentado de un 20% a un 70% (Derek C. Angus & van der Poll, 2013), el riesgo de mortalidad en choque séptico aún persiste alrededor del 50% (Mayr, Yende, & Angus, 2014). La bacteria implicada parece tener también injerencia en la mortalidad, notando una mayor mortalidad en pacientes con infecciones por Gram-negativos y hongos que por Gram-positivos.

En estudios de sepsis en pacientes postquirúrgicos se ha encontrado un peor desenlace, sobretodo en pacientes pos trasplante, cirugía abdominal y cirugía oncológica (Mokart et al., 2002). El riesgo de mortalidad en pacientes con cáncer es muy elevado. Un 5% de los pacientes hospitalizados con este antecedente pueden presentar sepsis severa y son 5 veces más susceptibles de morir que pacientes con cáncer sin sepsis (Williams et al., 2004)

El uso de medicamentos citotóxicos en quimioterapia influye en inmunosupresión por lo que predispone a invasión al torrente sanguíneo. De igual manera sucede con neoplasias malignas. Si la neoplasia es hematológica cursan con 15 veces mas de probabilidad de presentar sepsis severa. En pacientes con bacteriemia por enterococos pueden presentar hasta un 42% de mortalidad.

Adicionalmente, estos pacientes pueden presentar inmunosupresión crónica o son portadores de dispositivos endovasculares que facilitan la infección en el torrente sanguíneo. Si presentan neutropenia febril, su principal forma de infección es por translocación bacteriana (Todeschini et al., 2006). Otros factores predisponentes en estos pacientes son la hospitalización prolongada, el uso de catéter venoso central y sondas urinarias.

Edad

Los extremos de la edad siempre son factores de riesgo, presentando los peores desenlaces, pero tener una edad mayor a 40 años ya confiere riesgo de presentar sepsis. 66% de los pacientes con bacteriemia tienen más de 65 años (Dellinger et al., 2013). Esto también es atribuido a comorbilidades preexistentes o

una pobre respuesta inmunológica a la infección, por eso mismo la respuesta puede ser sutil o atípica.

Uno de los principales focos de bacteriemia es a través de infecciones del tracto urinario, especialmente por patógenos multidrogosresistentes por alteraciones inmunitarias predisponentes.

Hospitalización

Se presenta como un riesgo para infecciones los individuos que están al cuidado de la salud hospitalizados en hogares de hospicio, exposición a diálisis y la consulta frecuente a hospitales. En estos pacientes es más frecuente encontrar infecciones con *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, enterococos vancomicino resistentes, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido y *Escherichia coli* productora de betalactamasas. El riesgo es mayor para *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y bacterias Gram-negativas multirresistentes si estos pacientes están recibiendo fluoroquinolonas como profilaxis (LeBlanc et al., 2006).

Virus de la Inmunodeficiencia Humana- VIH

Gracias a los avances en la terapia antirretroviral, la expectativa de vida en pacientes con VIH ha aumentado al tiempo que ha disminuido el riesgo de infecciones oportunistas por la mejoría en el control inmunoviológico.

Anteriormente la incidencia de hospitalización por bacteriemia en pacientes VIH sin tratamiento era del 60% mientras que con tratamiento ha disminuido al 20%

(Huson, Stolp, van der Poll, & Grobusch, 2014). La incidencia de infecciones asociadas al torrente sanguíneo en pacientes con VIH es mayor en un 20%, con mayor prevalencia de *Salmonella no typhi* y bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*.

Trasplantes

Las bacteriemias constituyen la mayor causa de morbimortalidad postrasplante de órgano sólido o hematopoyético, siendo más frecuente en un 14% de estos pacientes en los primeros 30 días postrasplante. Si se combina con choque séptico, la mortalidad es del 50% y el riesgo aumenta en pacientes con trasplante hepático (Al-Hasan, Razonable, Eckel-Passow, & Baddour, 2009). Los agentes etiológicos son principalmente por *Escherichia coli* y por *Staphylococcus spp*, con el agravante que las infecciones por Gram-negativos tienden a ser multidrogosresistentes lo que implica la necesidad de un tratamiento más agresivo (Dorschner, McElroy, & Ison, 2014). Los factores de riesgo en bacteriemia postrasplante están la edad mayor a 50 años, infecciones nosocomiales, infecciones urinarias, pulmonares y asociadas a catéteres.

Uso de Corticoides

Estos medicamentos alteran el sistema inmunitario regulándolo e inhibiendo la respuesta inflamatoria para generar un efecto inmunosupresión. Como en sepsis hay una producción restringida de cortisol y glucocorticoide, esto genera respuestas inflamatorias exageradas. Detrás de este concepto esta el de usar corticoides en sepsis severa y choque séptico. El uso de glucocorticoides permite

reprogramar las células inmunitarias que producen un balance o homeostasis en la respuesta orgánica. Durante un episodio de sepsis hay entonces un caos metabólico que puede ser controlado con el uso de glucocorticoides (Marik, 2011). Su uso, desafortunadamente persiste y aún es controversial.

Desnutrición

Varias deficiencias metabólicas y vitamínicas pueden predisponer a infecciones. Deficiencias en vitamina D, hierro, aminoácidos, selenio u hormonales han sido ligados a mayor riesgo y severidad de sepsis (Bonet Saris, Márquez Vácaro, Serón Arbeloa, & Metabolism and Nutrition Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary units, 2011).

Trastornos hematológicos

Deficiencias asociadas con linfocitos B limitan la función de eliminar microorganismos y de regular la respuesta inmune por falla en señalización por citoquinas. Durante la sepsis, la liberación de TNF, IL-1, IL-6 e IL-8 producen una reacción proinflamatoria y una respuesta inflamatoria sistémica. En ciertas enfermedades que requieren uso de medicamentos biológicos como rituximab, se produce hipogammaglobulinemia, que eventualmente expone al paciente a sepsis. Pacientes con neutropenia son susceptibles a bacteriemia y sepsis, por esto, la neutropenia febril sigue siendo uno de los grandes retos médicos actuales. No solo se expone al paciente a órganos comunes (muchas veces por translocación bacteriana) sino también a gérmenes inusuales (Penack et al., 2014).

Bacteriemias nosocomiales

Son las bacteriemias que ocurren de forma intrahospitalaria, principalmente por *Staphylococcus spp*, *Enterococcus spp* y Gram-negativos. En este escenario es importante conocer la flora local y sus patrones de resistencia, de igual manera establecer métodos de prevención, como control de catéteres para prevenir la infección por gérmenes conocidos y emergentes.

Enfermedades basales

En diversos estudios poblacionales sobre bacteriemia, se ha encontrado que existen diversas enfermedades de base que pueden considerarse como de riesgo en la presentación de la enfermedad, pero a la vez en el desarrollo de choque séptico y en mortalidad. Enfermedades renales (OR 3.45 CI 2.51 – 4.67), uso de sonda urinaria (2.45 CI 1.88 – 3.21), enfermedades hepáticas (OR 1.65 CI 1.11 – 2.37) y enfermedades con foco pulmonar (OR 1.62 CI 1.10 – 2.27) se encontraron entre las mas prevalentes.

Diagnóstico de bacteriemia

Cultivos

Los hemocultivos son de los procesos diagnósticos mas importantes en bacteriemia porque permiten la identificación del patógeno y eventualmente sus patrones de sensibilidad. Por esto siempre deben realizarse. Idealmente, debe tomarse un set, es decir, un hemocultivo aerobio y uno anaerobio (un aerobio mas

si el paciente tiene catéter). Para pacientes adultos, el volumen necesario es de 20ml. Estos luego se llevan a incubación a 35° hasta por 5 días.

Se recomienda tomar los cultivos, siempre y cuando, estos no demoren el inicio de la terapia antibiótica más de 45 minutos. Adicionalmente, debe tomarse en frascos aerobios y anaerobios. Estos deben ser al menos dos conjuntos, al menos uno tomado por vía percutánea y los otros de cada dispositivo endovascular. Si a través de los dos cultivos se recupera la misma bacteria, aumenta la probabilidad que sea el causal de bacteriemia.

La identificación del germen de manera rápida es clave para solventar el impacto en morbimortalidad secundario por bacteriemia. Cada hora que pase el paciente sin tratamiento, tiene un riesgo de morir del 7%. Por eso es importante generar métodos cada vez mas rápidos y mas acertados (Buehler et al., 2016)

La principal desventaja de los cultivos es su dependencia de la velocidad de crecimiento de cada bacteria, un proceso que puede tomar horas, o en el peor de los casos, días, tiempo en el cual se ha requerido el inicio de un tratamiento sin conociemitno del microorganismo causal.

Marcadores de inflamación

El Factor de Necrosis Tumoral, IL-1B y la IL-6, se compone de citoquinas que median la respuesta inicial del sistema inmunitario frente a un proceso infeccioso por bacterias. TNF e IL-1B activan el sistema endotelial conduciendo a los polimorfonucleares al sitio de infección. Adicionalmente producen fiebre y los síntomas sistémicos descritos anteriormente.

IL-6 por su parte, se encarga de la producción de reactantes de fase aguda desde el hígado. Una de las ventajas de la IL-6 sobre las otras dos citoquinas es que adicionalmente es mucho más sencilla de medir en sangre, por lo que puede usarse como marcador diagnóstico adicional a los ya descritos. El problema radica, en que ninguna de las 3 citoquinas es específica de sepsis, su utilidad tiene más valor pronóstico que diagnóstico, entre mas alto los niveles de IL-6 en sepsis, mayor riesgo de mortalidad (Henriquez-Camacho & Losa, 2014).

Proteína C Reactiva-PCR

Hace parte de las proteínas del grupo de reactantes de fase aguda mediados por IL-6. A pesar de conocer su elevación en sepsis, su rol en la infección aguda no esta muy bien dilucidado. Al parecer puede unirse a los fosfolípidos bacterianos lo que permite su fácil remoción por parte de los macrófagos. Ha sido uno de los marcadores mas usados debido a que la elevación de sus niveles es mucho mas sensible que los demás reactantes de fase aguda. Su principal desventaja es su pobre especificidad para sepsis, pero si una alta sensibilidad por lo que es muy útil en las fases agudas de la enfermedad y para seguimiento.

Receptor desencadenante expresado en células mieloides sTREM – 1(Faix, 2013)

Este es un receptor que hace parte de la familia de inmunoglobulinas que se expresa por las células mieloides (TREM-1). Se expresan en presencia de hongos y bacterias. Su fase soluble (sTREM-1) puede encontrarse y medirse en plasma. Posee una sensibilidad del 79% con especificidad del 80%, por lo que su aporte es

moderado y no es suficiente para proveer un diagnóstico de sepsis *suPAR* (Faix, 2013).

Es la forma soluble del receptor del activador del plasminógeno tipo urokinasa (*suPAR*). Se expresa mediante varios tipos de células involucradas en migración, adhesión, fibrinólisis, angiogénesis y proliferación celular. Durante la inflamación, este receptor es clivado de la superficie por proteasas para generar su forma soluble y es el momento en que es posible su medición. Una de sus utilidades es para predicción de mortalidad en pacientes con tuberculosis activa. Sin embargo, hay muchos estudios que si bien los niveles se elevan de forma considerable en inflamación, su aporte no es mayor a otros biomarcadores conocidos. Su especificidad varia entre 64-77%.

Mid regional pro-adrenomedullin (Pro-ADM)

ADM es adrenomedulina, péptido compuesto por 52 aminoácidos que tiene actividad moduladora, metabólica y vasodilatadora. Su producción ayuda a la perfusión de los órganos (Hinson, Kapas, & Smith, 2000). Estudios recientes han demostrado actividad bactericida, por lo que pueden ser útiles en diagnóstico y pronóstico de mortalidad en pacientes sépticos. Sus fragmentos estables son Pro-ADM que permiten su medición en fluidos, y ya se ha encontrado de forma elevada en pacientes sépticos, como consecuencia de la degradación del péptido ADM. Es particularmente útil en pacientes con neumonía o como predictor en pacientes que necesitan unidad de cuidados intensivos. Al compararla con procalcitonina, tiene un mayor valor predictivo positivo. Pero donde realmente

tiene mayor aporte es al combinar las dos, con una probabilidad posttest del 0.998 en todos los pacientes sépticos.

Prepsina

CD14 es una glicoproteína expresada en la superficie de los macrófagos y los monocitos, el cual media como receptor para lipopolisacáridos bacterianos (Faix, 2013). Su funcionamiento radica en la activación de las cascadas proinflamatorias en la respuesta inmune innata como reconocimiento a microorganismos. Durante la inflamación se producen fragmentos solubles de CD14, incluyendo la presepsina, uno de los subtipos de fragmento soluble. Su concentración es muy baja en individuos sanos pero se ha encontrado en bacteriemias (Endo et al., 2012)

Los niveles para corte de presepsina en sepsis se ha establecido en 600 pg/ml con una sensibilidad de 78% y especificidad del 62%. Sin embargo, estudios han comparado el área bajo la curva en comparación con procalcitonina, y la curva para esta última es mucho mayor, por lo que provee mayor certeza diagnóstica. Puede ser útil en pacientes con sepsis temprana como diagnóstico y como pronóstico de mortalidad.

Hepcidina

Es un péptido hormonal hepático crucial en el metabolismo del hierro y es importante en la interferencia de los microorganismos para acceder al hierro. Es también influenciado por IL-6 y su origen es hepático. Se ha observado anormalmente elevado en pacientes sépticos. Sus estudios se han centrado

principalmente en neonatos y está actualmente en caracterización (Limongi, D'Agostini, & Ciotti, 2016).

Procalcitonina estado del arte y medición

La procalcitonina es una prohormona de calcitonina (Wacker, Prkno, Brunkhorst, & Schlattmann, 2013), la cual es liberada por células parenquimatosas del hígado, riñón, adipocitos y musculares en respuesta a toxinas, multiplicando sus niveles exponencialmente en 2 a 4 horas. Se documentó por primera vez en los años 90s asociado a infecciones bacterianas. De forma contraria, se ve disminuida en infecciones virales. Su vida media es de aproximadamente 24 a 36 horas (Hattori et al., 2014). Se ha visto también elevada en otras situaciones ajenas a las infecciones como en trauma o en choque no séptico.

Su especial importancia es en infecciones de origen pulmonar como en neumonía y en sepsis. Pueden ser de utilidad para dirigir la terapia antibiótica, como marcador de efectividad en el tratamiento. Niveles altos de procalcitonina se han correlacionado con mayores puntajes de severidad en escalas como SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) o qSOFA.

El uso mas importante de la procalcitonina es para decidir si detener la terapia antibiótica. Un meta-análisis publicado en 2011 (Li, Luo, Blackwell, & Xie, 2011) demostró una reducción en uso de antibioticoterapia mediante el seguimiento de procalcitonina en infecciones del tracto respiratorio inferior. Esto también se ha visto en el escenario hospitalario donde dos procalcitoninas medidas en las

primeras 4 a 6 horas han permitido la abstención en el inicio de antibioticoterapia empírica, gracias a su valor predictivo negativo.

Otra revisión sistemática y meta análisis, realizado por Schuetz y Colaboradores en 2013 (Schuetz et al., 2012) demostró que usar procalcitonina como guía no se relaciona con aumento de mortalidad o en falla terapéutica, y si la exposición de antibiótico innecesariamente. Este estudio analizó un total de 4.221 pacientes y la mortalidad fue del 5.7% en el grupo guiado con procalcitonina vs 6.3% en el grupo control con un OR 0.94 (95% CI 0.71 – 1.23). Aunque el resultado no fue significativo, la falla terapéutica se presentó en el 19.1% del grupo de procalcitonina vs. 21.9% del grupo control.

Muchos estudios se han realizado para diferenciar sepsis vs respuesta inflamatoria sistémica de origen no infeccioso. Uno de ellos, un meta-análisis realizado por Uzzan y Colaboradores (Uzzan, Cohen, Nicolas, Cucherat, & Perret, 2006) en 2006, el cual incluyó 3.943 pacientes adultos, estableció una diferencia muy elevada en los niveles de procalcitonina en pacientes sépticos vs no sépticos. Esto puede contrastar con otros estudios como el realizado por Tang y Colaboradores (Tang, Eslick, Craig, & McLean, 2007) en 2012, el cual estableció que la sensibilidad y especificidad de la procalcitonina fue del 77% y 79% respectivamente para diferencias pacientes sépticos vs no sépticos.

Al comparar la procalcitonina con otros marcadores inflamatorios como la PCR, Uzzan y Colaboradores (Uzzan et al., 2006), nuevamente, expone que si bien los dos marcadores funcionan muy bien para identificar pacientes sépticos, el Odds

Ratio de la procalcitonina fue mucho mayor (14.6) vs (5.43) de la PCR. Yu y Colaboradores (Yu et al., 2010) también soporta un hallazgo similar, comparando esta vez sensibilidad de Procalcitonina vs PCR (72% vs 55% $p < 0.05$).

Waker y Colaboradores (Wacker et al., 2013) en 2013 revisó 3.487 reportes soporta una sensibilidad del 77% y especificidad del 79% para el uso de procalcitonina en paciente séptico. Aclara, el valor debe ser interpretado en el contexto clínico de cada paciente.

Takuya y Colaboradores (Hattori et al., 2014) en 2014, compararon pacientes sépticos con hemocultivos positivos vs el resultado de procalcitonina encontrando resultados de procalcitonina elevados pacientes con cultivos positivos, con unos niveles mayores en infecciones polibacterianas o por gramnegativos. Rashi y Colaboradores (Arora, Campbell, Simon, & Sahni, 2016) en 2016 concluyeron que la procalcitonina fue útil para el diagnóstico de bacteriemia independiente si el paciente tenía SIRS, por lo que un paciente con procalcitonina elevada sin SIRS debía investigarse con cuidado por riesgo de cursar con bacteriemia temprana. En el estudio STROBE-Compliant (Hoeboer, van der Geest, Nieboer, & Groeneveld, 2015), realizado en 2015 en el cual se evaluaron 35,434 pacientes, se encontró que la procalcitonina es útil para excluir bacteriemia independiente del patógeno.

Otro hallazgo importante de la procalcitonina en diversos estudios, como el de Brodska y Colaboradores (Brodská et al., 2013) en 2012 fue que en pacientes sépticos por infecciones por Gram-positivos vs Gram-negativos hay una variación

importante, hallando unos valores mucho mayores en Gram-negativos que en Gram-positivos o en fungemia. Más recientemente el estudio de Jinyan y Colaboradores (Duan et al., 2016) realizado en 2015, en ratones, también encontró niveles mayores en infectados por *Escherichia coli* que en *Staphylococcus aureus*. Leli y Colaboradores (Leli et al., 2015) en 2015 lleva a cabo un estudio comparando Gram-positivos, Gram-negativos y hongos, llegando a la misma conclusión que la mencionada por Brodska tres años antes. Arai y Colaboradores (Arai et al., 2016) en 2016 sugiere que la procalcitonina no solo puede ser útil para diagnóstico de sepsis sino también para la identificación del tipo de bacteria. Finalmente, Yan y Colaboradores (Yan et al., 2017) en 2016 soporta las mismas conclusiones realizadas por los investigadores previos, pero también sugiere que estos valores pueden sugerir el sitio de infección.

Los niveles de procalcitonina que se encuentran entre >0.5 a $>2\text{ng/dl}$ proveen al médico un alto valor predictivo positivo. Caso contrario, cuando los valores se encuentran normales, es decir entre 0.25 a 0.5ng/dl , o negativos, menor de 0.25ng/dl proveen un alto valor predictivo negativo que permite diferenciar entre inflamación por diversas causas vs un proceso infeccioso bacteriano subyacente. Esto se ha visto en casos donde se ha comparado el impacto que tiene una carga viral vs una bacteriana donde la ultima es productora de un estímulo fuerte para la producción de procalcitonina, relación que no se ha visto en infecciones virales. Adicionalmente, en otras situaciones que producen inflamación como en pacientes con hemorragia subaracnoidea, el uso de procalcitonina también ha permitido

diferenciar entre fiebre de origen central y por causa infecciosa. Sin embargo, si hay dificultades en la aplicación de los valores de la procalcitonina puesto que existen otras causas como la falla renal, trauma severo, síndromes autoinmunes y choque cardiogénico, lo cuales también pueden inducir niveles de procalcitonina superiores a 2ng/mL. Una infección bacteriana localizada puede presentarse con niveles de procalcitonina normales o levemente elevados mientras que los casos donde hay gran inoculo bacteriano como las endocarditis y las bacteriemias, es frecuente encontrar niveles de procalcitonina mucho mayores.

La severidad del impacto de la infección en el paciente puede verse con niveles elevados de procalcitonina y niveles muy elevados, (es decir, >2ng/ml o >10ng/ml), ya que pueden ser un signo de alarma que indica alto riesgo de disfunción sistémica por inflamación y requiere una intervención precoz para mitigar este desenlace. Altos niveles de procalcitonina han sido relacionados con un incremento en mortalidad.

Dada la incertidumbre, hemos planteado la necesidad de realizar un estudio para asociar los niveles de procalcitonina en pacientes que cursan con bacteriemia diagnosticados al comienzo de la enfermedad y que tengan correlación de hemocultivos tomados el mismo día o máximo las siguientes 48 horas.

CAPITULO TRES

MÉTODOS

Diseño de Investigación

El siguiente proyecto es un estudio retrospectivo de corte transversal en el cual se pretende analizar la relación de los niveles de procalcitonina encontrados en pacientes con bacteriemia confirmada. La información fue obtenida de las historias clínicas de pacientes que ingresaron a la Fundación Cardioinfantil quienes desarrollaron infección y fueron evaluados por el grupo de infectología de este mismo centro con muestras de cultivos y procalcitonina tomadas concurrentemente, dentro de las primeras 24-48 horas de su admisión a hospitalización. El estudio fue revisado y avalado por el Comité de Investigaciones y por el Comité de Investigaciones de la Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología. De Bogotá.

Estrategia de muestreo

Se determinó una muestra probabilística por conveniencia. Se tomó el número total de pacientes identificados con bacteriemia (por Gram-positivos o por Gram-negativos) y con procalcitonina concurrente, obtenido de las bases de datos del grupo de Infectología de la Fundación Cardioinfantil, entre 2014 a 2016.

Tamaño de la muestra

Se tomó el total de la población que cumplía con los criterios de selección en el tiempo establecido. Se realizó un barrido inicial y se encontró una muestra de 457 bacteriemias obtenidas mediante hemocultivos tomados en un rango de tiempo concurrente con la toma de procalcitonina, entre 24-48 horas, desde el inicio de los síntomas descritos en la historia clínica, entre los años 2014 a 2016.

Población

La población fue conformada por pacientes adultos con diagnóstico de bacteriemia determinada por muestras de hemocultivos y procalcitonina, obtenidas al inicio del evento posible infeccioso, hospitalizados en unidades de cuidado intensivo, en urgencias o en servicios de hospitalización general de la Fundación Cardioinfantil entre los años 2014 a 2016.

Criterios de Inclusión

Se incluyeron pacientes teniendo en cuenta todos los criterios definidos a continuación:

- Edad mayor de 18 años.
- Hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil (sala general de hospitalización, urgencias ó UCI)
- Con muestra para evaluación de procalcitonina tomada al inicio del diagnóstico confirmado en la historia clínica (fecha de toma y reporte de la

muestra).

- Con hemocultivos positivos tomados al inicio del diagnóstico, en un periodo de tiempo concurrente con la procalcitonina entre 24-48 horas para el mismo evento infeccioso (con fecha de la toma y fecha del reporte de la muestra).

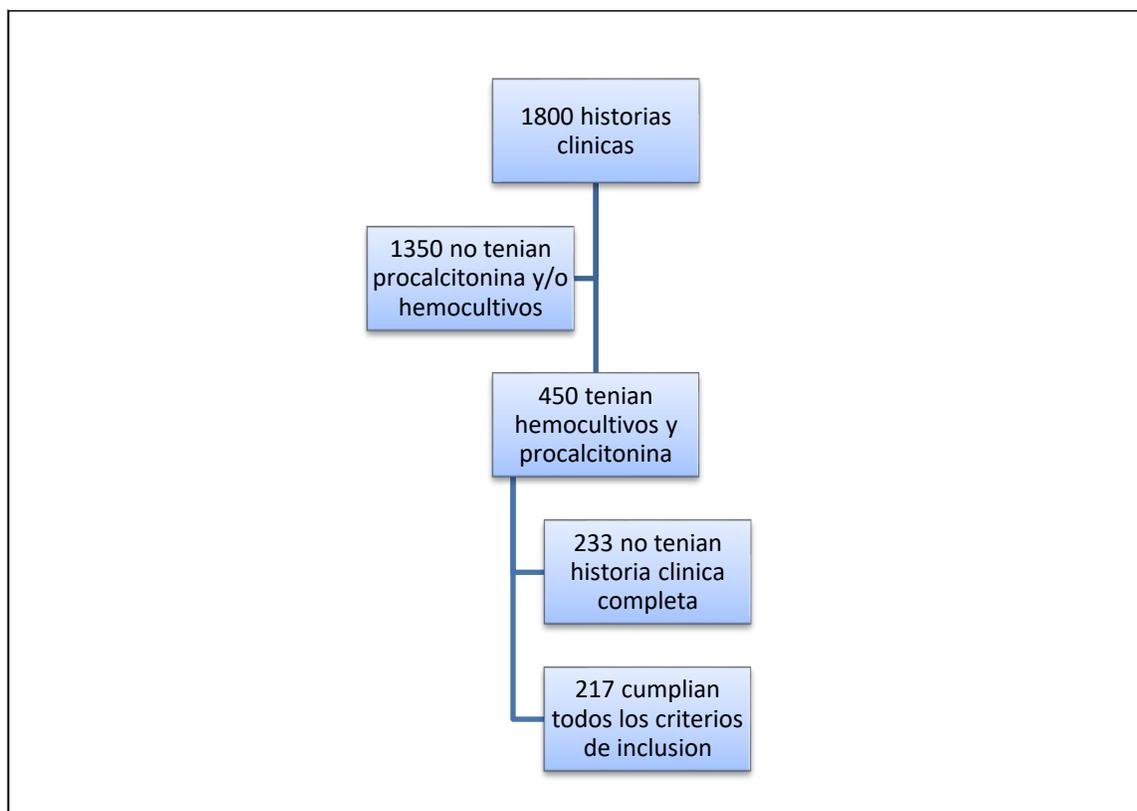
Criterios de Exclusión

- Pacientes con historia clínica incompleta.
- Pacientes bajo tratamiento antibiótico previo al evento.
- Pacientes con hemocultivos positivos para hongos.

Estrategia de recolección de los datos

Se seleccionaron pacientes con hemocultivos a través de la plataforma Whonet y se contrastaron con los niveles de procalcitonina obtenida por el laboratorio de la Fundación Cardioinfantil, junto con una revisión de la historia clínica asociada. Se incluyeron para el análisis solo pacientes con diagnóstico de bacteriemia identificados con dos hemocultivos positivos al inicio de los síntomas, dados por fiebre, leucocitosis o leucopenia, alteración del estado de conciencia, taquicardia y/o taquipnea junto con un valor de procalcitonina tomado el mismo día de los cultivos. Adicionalmente se identificó el estado del egreso de cada paciente (vivo ó muerto). Se determinó un cronograma para el desarrollo del estudio y un presupuesto acorde con lo establecido por el comité de Investigaciones. (Anexo 4, y Anexo 5).

Ilustración 1 Flujograma de selección de pacientes para el estudio



Definición de Variables

A continuación, se presentan las variables dependientes e independientes del estudio.

Variable dependiente: Procalcitonina. Se consideró el marcado inflamatorio con mayor especificidad y sensibilidad para bacteriemia. Se clasificó como nivel bajo un nivel de procalcitonina con un resultado entre el rango de 0 a 2. ng/dl, y un rango alto como mayor de 2.01ng/dl como alto.

La variable exposición la denominamos presencia de Gram-negativos y no expuestos a Gram-negativos (Gram-positivos).

Variables independientes: (Anexo 3)

Categoría	Variables
Paciente: género, edad	<p>Antecedentes. Se consideran las comorbilidades con las cuales ya cursa el paciente previo al inicio de los síntomas de infección. Para este estudio usaremos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inmunosupresión • Falla renal en hemodiálisis • Diabetes Mellitus
Enfermedad actual	<p>Se toman a consideración dos factores relacionados con el momento del inicio de los síntomas y es la severidad de la enfermedad la cual se estimará con la escala SOFA. Adicionalmente, se considera otra variable, la hospitalización prolongada, definida como una estancia hospitalaria mayor a 7 días al inicio de los síntomas infecciosos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalización prolongada
Catéteres	<p>Se considera una variable que identifica los accesos que posee el paciente al inicio de la infección. Se tomarán en cuenta los catéteres venosos central, periférico y el catéter urinario.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Central • Periférico • Urinario
Microbiología	<p>Son las variables usadas para describir las características del microorganismo implicado en la bacteriemia. El Gram es la</p>

	<p>característica principal para diferenciar las dos grandes familias de este estudio, mediante a la tinción que lleva su mismo nombre, si el patógeno adapta la tinción, se considera un Gram positivo, de lo contrario es Gram negativo. Adicionalmente, se identificará la especie implicada, y el origen, o sitio inicial de infección, que conllevó a la generación de bacteriemia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Característica del Patógeno (GRAM) • Origen de aislamiento • Familia del patógeno
Otro desenlace	<p>Se describe como la variable usada para determinar si el paciente sobrevive o muere durante el curso de tratamiento de su bacteriemia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad

Control de sesgos

Sesgo de selección: Se incluyeron todos los pacientes identificados en el periodo descrito y se aplicaron los criterios de elegibilidad establecidos en el estudio.

Sesgo de medición: El instrumento de recolección de datos fue revisado por el investigador secundario para corroborar la autenticidad de los datos y su adecuada digitación en las casillas correspondientes y adicionalmente se utilizarán programas estadísticos estandarizados

Plan de Análisis

Se realizó un análisis univariado reportando para las variables cuantitativas medidas de tendencia central y de dispersión; media y desviación estándar para las de distribución normal y mediana y rango intercuartílico para las de distribución no normal. Para las variables categóricas se reportaron frecuencias en forma de porcentajes. Posteriormente se realizó un análisis bivariado y mediante el uso de tablas de 2x2 se obtuvo el OR de manera independiente con el fin de analizar la relación entre todas las variables independientes con la variable dependiente (niveles de procalcitonina); para las variables con más de una categoría se creó una variables dummy para el cálculo de los OR's.

Finalmente se realizó una regresión logística multivariada en donde se incluyó en el modelo las variables que en el modelo bivariado tuvieron un OR con una $p < 0,2$ y que adicionalmente cumplían con los supuestos de la regresión logística. Se consideraron estadísticamente significativas las variables con un valor de $p < 0.05$. El análisis de los resultados se realizó a dos colas y se reportaron intervalos de confianza del 95%.

Consideraciones Éticas

Cumpliendo con las recomendaciones internacionales dadas en el Código de Núremberg, el informe Belmont y por la Declaración de Helsinki (Brasil, Octubre de 2013) se tuvo claro que la investigación médica con seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con educación, formación y calificaciones

científicas y éticas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico y otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente (art. 12). Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación (art. 8).

De igual manera se preservaron con exactitud los datos de los resultados obtenidos, en concordancia con los principios reconocidos científicamente. Los investigadores del estudio protegieron los datos recolectados en bases de datos de la institución. Se tuvieron en cuenta los artículos 9 y 24 de la declaración de Helsinki que determina: *“En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. Se tomaron las precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal, con el fin de garantizar la identificación de la identidad de la persona.*

Adicionalmente para dar inicio a la investigación se requirió una aprobación escrita por el Comité de Investigaciones y de Ética Institucional. El grupo investigador se comprometió así mismo a dar crédito a la Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología en todas las presentaciones del estudio, oral y escrito. Se comprometió así mismo a salvaguardar la información de los pacientes incluidos

en la investigación y una vez se de por finalizada la investigación se comprometió a no utilizar la información de los pacientes.

CAPITULO CUARTO

RESULTADOS

Características de la población

Se recopilaron 1800 historias clínicas en los años de estudio en un hospital universitario de alta complejidad con capacidad para 330 camas, sin embargo, solo 217 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Se identificaron 100 (46.1%) pacientes con nuestra definición de procalcitonina baja (0-2ng/mL) (Pro-B) y 117 (53.9%) identificados con procalcitonina alta(>2ng/mL) (Pro-A). La media general de procalcitonina en toda la población incluída fue de 18.9ng/mL (DE 38.0). La media del nivel de procalcitonina en el grupo Pro-B fue de 0.74 ng/mL (DE 18.7) y la media de en el grupo de Pro-A fue de 34.5 ng/mL (DE46.5) ($p<0.001$).

Los pacientes incluidos en el grupo de Pro-B fueron en su mayoría hombres (52%) con una media de edad de 58.9 años (DE 18.7); y los pacientes en el grupo Pro-A fueron también en su mayoría hombres (59%) con un promedio de edad de 62.8 años (DE 15.2) (Tabla 1).

Antecedentes

Se identificaron tres comorbilidades en la población incluída: inmunosupresión (30%), diabetes mellitus (19.8%) e insuficiencia renal crónica (16.6%). Se observaron diferencias significativas entre los pacientes con inmunosupresión con

Pro-B y Pro-A, observando una mayor proporción de pacientes en el grupo Pro-A comparado con el grupo Pro-B (35% vs 24%). Entre los pacientes con diabetes mellitus ni en los pacientes con insuficiencia renal crónica se observaron diferencias significativas entre los grupos de procalcitonina baja y alta respectivamente (DM 20% vs 19.7%; IRC 13% vs 19.7%). Se observó una proporción similar no significativa de pacientes en los dos grupos con tiempo de estancia hospitalaria mayor ó igual a siete días (Pro-B 48% vs Pro-A 43.6) y menor de siete días (Pro-B 52% vs Pro-A 56.4%) (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales de la población por grupo de procalcitonina

Características / Factores	Procalcitonina baja (0-2ng/mL) N = 100	Procalcitonina alta (>2.01ng/mL) N = 117	Valor de p
Edad / media (DE) (95% IC)	58.9 (18.7) (55.2 – 62.5)	62.8 (15.2) (60.13 – 65.5)	0.05
Hombres	52 (52.0)	70 (59.0)	0.27
Procalcitonina (ng/mL) / media (DE) (95% IC)	0.74(15.2) (0.62-0.87)	34.5(46.5) (26.17-43.6)	<0.001
Inmunosupresión por alguna causa	24(24.0)	41(35.0)	0.05
Diabetes Mellitus	20(20.0)	23(19.7)	0.54

Insuficiencia renal crónica	13(13.0)	23(19.7)	0.20
Hospitalización prolongada			
≥7 días	48(48.0)	51(43.6)	0.58
< 7 días	52(52.0)	66(56.4)	

Características del patógeno

Se observaron diferencias significativas entre los tipos de bacterias aisladas de los cultivos Gram-positivas y Gram-negativas entre los grupos Pro-B y Pro-A. Se observó una mayor prevalencia de bacterias Gram-negativas aisladas en los hemocultivos en el grupo Pro-A (73.3%) comparado con el grupo Pro-B (58.7%); y mayor prevalencia de Gram-positivas en el grupo Pro-B (41.2%) comparado con el grupo Pro-A (26.6%) ($p=0.03$) (Tabla 2).

En relación al origen de la bacteriemia no se observaron diferencias significativas entre el grupo Pro-B y Pro-A. Sin embargo se observó una mayor prevalencia en bacteriemia de origen primario (foco desconocido) (23% vs 26.5%); seguida de la bacteriemia de origen abdominal (16% vs 21.4%) y urinario (14% vs 20%). La bacteriemia asociada a catéter periférico fue la más prevalente entre los grupos Pro-B y Pro-A (58% vs 57.3%) seguida de la bacteriemia asociada a catéter venoso central (47% vs 47%) sin diferencias significativas. Finalmente, los casos de bacteriemia de origen cardiovascular y cutáneo fueron los menos frecuentes (Tabla 2).

El patógeno más frecuentemente aislado fue *Escherichia coli* en 63 casos (Pro-A 35% vs Pro-B 22%), seguido de *Staphylococcus aureus* con 49 casos (Pro-A 16.2% vs Pro-B 30%), *Klebsiella pneumoniae* con 38 casos (Pro-A 17.1% vs Pro-B 18%) y *Streptococcus spp* con 13 casos (Pro A 6.8% vs Pro-B 5%). La bacteriemia por *Pseudomonas spp* y *Enterococos* se documentó en una menor proporción de pacientes sin embargo fue más frecuente en pacientes con procalcitonina baja en comparación con pacientes con procalcitonina alta. Por el contrario los *Enterococcus spp*, también encontrados en una menor proporción, fueron más frecuentes en los pacientes con procalcitonina alta. La *Serratia marcescens* sólo se aisló en cinco casos, todos correspondientes a pacientes con procalcitonina alta. Los casos de bacteriemia por *Proteus spp*, *Stenotrophomonas spp*, *Citrobacter spp* y otros no clasificados en estos grupos fueron menos frecuentes (Tabla 2).

Mortalidad

De los 217 casos registrados, 69 pacientes murieron durante hospitalización. Se observó que del total de muertes un 36% correspondió a pacientes con Pro-A y un 26% correspondió a Pro-B ($p=0.006$), de los cuales el 25.77% eran pacientes con procalcitonina baja y el 36.67% pacientes con procalcitonina alta (Tabla 2).

Tabla 2 Características generales de la población acorde con el origen de la bacteriemia

Características / Factores	Procalcitonina baja (0.5-2ng/mL) N = 100	Procalcitonina alta (>2.01ng/mL) N = 117	Valor de p
Tipo de bacteria			
Gram positivo	40(41.24)	32(26.67)	0.03
Gram negativo	57(58.76)	88(73.33)	
Tipo de cateter			
Cateter venoso central	45(47.0)	56(47.9)	0.54
Cateter urinário	25(25.0)	25(21.9)	0.62
Cateter periférico	58(58.0)	67(57.3)	0.31
Origen			
Pulmonar	21(21.0)	15(12.8)	0.32
Abdominal	16(16.0)	25(21.4)	
Cateter	11(11.0)	7(6.0)	
Piel	7(7.0)	5(4.3)	
Urinario	14(14.0)	24(20.5)	
Primario	23(23.0)	31(26.5)	
Cardiovascular	8(8.0)	10(8.5)	
Patogeno			
Gram-negativos			0.015
<i>Enterobacter spp.</i>	2(2.0)	9(7.7)	
<i>Escherichia spp.</i>	22(22.0)	41(35.0)	
<i>Klebsiella spp.</i>	18(18.0)	20(17.1)	
<i>Pseudomonas spp.</i>	7(7.0)	2(1.7)	
<i>Proteus spp.</i>	7(7.22)	4(3.4)	
	30(30.0)	19(16.2)	
Gram-positivos	5(5.0)	8(6.8)	
<i>Staphylococcus spp.</i>	3(3.0)	4(2.33)	
	5(5.15)	4(3.33)	

<i>Streptococcus spp.</i>			
<i>Enterococcus spp.</i>			
Otros patógenos			
Mortalidad	26(26.0)	46(36.0)	0.060

En el análisis bivariado, a través del cálculo de OR para cada una de las variables independientes, se examinó su asociación con la presencia de procalcitonina alta (Tabla 3). Se evidenció una probabilidad significativa de mayor asociación entre niveles Pro-A con la presencia de bacterias Gram-negativas en los hemocultivos (OR 1.92, IC 95% 1.08-3.56, p=0.02).

Tabla 3. Relación entre pacientes expuestos a bacteriemia y Procalcitonina

Tipo de Bacteriemia		Procalcitonina	
		Alta (>2.01ng/dl) N=117 (%)	Baja (0.5-2ng/dl) N=100 (%)
Expuesto	Gram negativo (-)	88 (73.4)	57 (58.7)
No expuesto	Gram positivo (+)	32 (26.6)	40 (41.3)
OR: 1.9 (95% IC 1.08-3.4, p 0.02)			

Y una mayor probabilidad de asociación entre la presencia de *Staphylococcus* como patógeno generador de la bacteriemia y Pro-B (OR 0.46, IC 95% 0.23-0.94,

p= 0.02. No se observaron diferencias significativas entre otras variables y los grupos de Procalcitonina (Tabla 4).

Tabla 4 Análisis bivariado por variables

Características	OR	IC 95%	p
Edad/ mediana (RIQ)	1,01	0,99 - 1,03	0,062
Masculino	1,3	0,73 - 2,32	0,33
Diabetes mellitus	1,02	0,49 - 2,13	0,93
Insuficiencia renal crónica	2,05	0,90 - 4,90	0,06
Catéter venoso central	1,08	0,61 - 1,91	0,77
Catéter urinario	0,75	0,38 - 1,50	0,39
Catéter periférico	0,91	0,51 - 1,63	0,75
Hospitalización prolongada	0,81	0,45 - 1,44	0,45
Inmunosupresión	1,57	0,83 - 3,00	0,13
Tipo de bacteria (Gram negativo) *	<u>1,92</u>	<u>1,04 - 3,56</u>	<u>0,02</u>
Origen de la bacteriemia			
<i>Pulmonar</i>	0,59	0,26 - 1,29	0,15
<i>Abdominal</i>	1,33	0,63 - 2,86	0,41
<i>Catéter</i>	0,62	0,20 - 1,83	0,33
<i>Piel</i>	0,55	0,13 - 2,12	0,37
<i>Urinario</i>	1,7	0,77 - 3,85	0,15
<i>Primaria</i>	1,12	0,57 - 2,19	0,71
<i>Cardiovascular</i>	1,01	0,34 - 3,08	0,98
Patógeno			
Gram-negativos			
<i>Enterobacter spp.</i>	3,85	0,76 - 37,2	0,11
<i>Escherichia spp.</i>	1,76	0,92 - 3,42	0,06
<i>Klebsiella spp.</i>	1,13	0,52 - 2,48	0,72
<i>Pseudomonas spp.</i>	0,21	0,02 - 1,18	0,08
Gram-positivos			

<i>Staphylococcus spp.</i>	0,46	0,23 - 0,94	0,02
<i>Streptococcus spp.</i>	1,31	0,36 - 5,28	0,77
<i>Enterococcus spp.</i>	0,44	0,09 - 1,81	0,22
Otros patógenos	0,63	0,12 - 3,04	0,51
Mortalidad	1,66	0,89 - 3,14	0,08

Se realizó una regresión logística (método Forward Stepwise [Likelihood Ratio]) con el fin de estructurar un modelo de factores asociados con procalcitonina alta (Pro-A). Se incluyeron en el el modelo las variables que había sido identificadas significativas en los análisis anteriores ($p < 0.02$): Edad, inmunosupresión, tipo de bacteria (Gram positiva, Gram negativa) y muerte. Se identificó en el modelo una probabilidad significativa de asociación entre bacterias Gram-negativas y Procalcitonina Alta (OR 1.92, IC 95% 1.088-3.416, $p = 0.025$) (Tabla 5).

Tabla 5 Variable final en la ecuación

Variable	OR	95% C.I. for EXP(B)	<i>P</i> -value
GRAM -	1.92	1.088-3.41	0.025

CAPITULO QUINTO

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio presentan una relación estadísticamente significativa entre la presencia de bacterias Gram-negativas con niveles más altos de procalcitonina. Este hallazgo es importante pues puede facilitar la orientación temprana del diagnóstico clínico y eventualmente su tratamiento, según los niveles de procalcitonina encontrados. El uso de biomarcadores se convierte en una herramienta importante, sobretodo, en hospitales donde no se dispone de técnicas moleculares para la identificación de microorganismos y se mantienen los métodos de cultivo convencionales, los cuales requieren de un tiempo mayor para emitir resultados.

Nuestros resultados son similares a los identificados en otros estudios. Este es el caso del estudio STROBE(Oussalah et al., 2015), en el cual se estudió la utilidad de la procalcitonina para predecir bacteriemia. En el estudio de subgrupos, permitieron relacionar la presencia de procalcitonina baja principalmente en bacterias Gram-positivas y altos niveles de procalcitonina con mayor presencia de bacterias Gram-negativas. Así mismo en el estudio realizado por Arai et al(Arai et al., 2016), en el cual estudiaron 315 pacientes con bacteriemia y la utilidad de los niveles de procalcitonina para predecir cepas bacterianas, también se identificó una relación directa entre niveles elevados de procalcitonina con presencia de bacterias Gram-negativas y niveles bajos con bacterias Gram-positivas. Otro

estudio, realizado por Hattori et al (Hattori et al., 2014), esta vez con una muestra de 1331 pacientes, evaluando el rendimiento de procalcitonina vs PCR y conteo de leucocitos en bacteriemia, encontraron la misma relación que en nuestro estudio, a mayores niveles de procalcitonina, mayor el OR de que sea por bacterias Gram-negativas. Nuestro estudio, a diferencia de los anteriores descritos incluyó otras variables posibles determinantes de la asociación entre bacterias y procalcitonina como comorbilidades, uso de catéteres, orígenes de la infección y la identificación de los patógenos mediante métodos de cultivo, los cuales fueron estudiadas en modelo de regresión logística.

Existen estudios que han demostrado que en pacientes sanos, la producción de procalcitonina es realmente baja pero esta puede aumentarse considerablemente en casos de infección bacteriana (Faix, 2013). Algunos estudios clínicos han relacionado al lipopolisacárido encontrado en la membrana externa de las bacterias Gram-negativas como un fuerte inductor de procalcitonina (Dandonna P, Nix D, Wilson MF & A, Love J, Assicot M, 1994). Diferente a los niveles de las bacterias Gram-positivas, quienes inducen la producción de procalcitonina a través del ácido lipoteicoico presente en sus membranas (Ryu et al., 2009).

Por otro lado, estudios realizados con variables similares a los nuestros como la caracterización del patógeno, como Leli et al (Leli et al., 2015), refieren una relación entre los niveles de procalcitonina y la familia de la bacteria,

paricularmente Gram-negativas fermentadoras. Nuestro estudio no consideró una relación estadísticamente significativa.

Respecto a las otras variables usadas en nuestro estudio, tales como las comorbilidades, estudios como Ken-Ichi et al (Yoshida et al., 2005), refieren que la hemodialisis no afecta fuertemente los niveles de procalcitonina y sugieren regresar a valores de referencia normales. Nuestro estudio tampoco encontró una relación estadísticamente significativa al realizar la regresión logística. Otro estudio, de Tao Yan et al (Yan et al., 2017), evaluó los niveles de procalcitonina y el origen de la bacteriemia. En su estudio de 486 pacientes, concluyeron que los niveles de procalcitonina permiten diferenciar entre la presencia de Gram-positivos o Gram-negativos pero a la vez permiten distinguir el origen de la bacteriemia. En nuestro estudio no encontramos relación estadísticamente significativa entre los focos de infección y los niveles de procalcitonina.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Uno de ellos puede ser el tamaño de la muestra, al compararlo con los estudios previamente mencionados donde no pudimos demostrar la misma relevancia estadística, son estudios con una proporción mucho mayor de pacientes. Aun así, nuestra conclusión más fuerte se puede ver replicada a lo largo de todos los estudios. Otra de las limitaciones del estudio es que fue realizado en un solo centro y en pacientes adultos por lo que restringe en número y en tipo de paciente, con validez interna pero poca validez externa.

Finalmente, este estudio soporta la utilidad del uso de biomarcadores en pacientes infectados, particularmente en equipos de control de antibioticos donde no poseen el recurso de identificación molecular de patógenos, puesto que permiten orientar al clínico según los niveles de procalcitonina. Consideramos que en un futuro podria ampliarse este estudio en otros centros de salud y determinar si los niveles elevados de procalcitonina permiten orientar al clinico adicionalmente a la especie del patogeno y sitio de infección.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio permite realizar una asociación entre los niveles de procalcitonina altos y la presencia de bacterias Gram-negativas en sangre, siendo esta una herramienta util para dirigir la terapia antimicrobiana en el paciente con infeccion. No se encontró una relación estadísticamente significativa entre variables como genero y especie del patogeno, la presencia de catéteres, comorbilidades y origen de la bacteriemia.

ANEXOS**Anexo 1. Presupuesto**

Tipo de requerimiento.	Unidades	Valor	Aporte investigador
Papelería		500,000	
Publicación en revista indexada	2	2,000,000	100%
Poster	2	500,000	100%
Presentación en congreso	4	4,000,000	100%
Epidemiólogo	2	3,000,000	100%
Total		10,000,000	

Anexo 2 Cronograma del proyecto

Actividad-2017	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov
Propuesta del proyecto					
Planteamiento de proyecto					
Elaboración del protocolo					
Revisión comité de investigacion					
Revisión por el comité de etica medica					
Recolección de datos					
Análisis de datos					
Presentación de resultados					
Articulo					
Presentacion del proyecto					

Anexo 3 Definición de las variables y codificación

COVARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	INDICADOR	NOMBRE	TIPO	CODIFICACIÓN
Identificación	Identificador único del paciente	Número de cédula	ID	Nominal	
Edad (años)	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Diferencia entre la fecha de la historia clínica y la fecha de nacimiento.	EDAD	Cuantitativa, razón	Años cumplidos
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina	Sexo biológico manifestado.	SEX	Nominal	1=Masculino 2=Femenino
Niveles de procalcitonina	Describe los niveles séricos de procalcitonina sérica así: Baja(0.5 – 2), Alta(>2ng/mL)	Procalcitonina	PCT	Cualitativa, nominal	1=Baja 2=Alta

ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE PROCALCITONINA Y BACTERIEMIA. 2018

Plata Puyana Juan David, MD Internista

Insuficiencia renal crónica en diálisis	Describe el antecedente de insuficiencia renal crónica en terapia de reemplazo renal	Enfermedad renal crónica y diálisis	IRC	Cualitativa, nominal	1 = Si 2 = No
Diabetes mellitus	Describe el antecedente de Diabetes mellitus	Diabetes mellitus	DM	Cualitativa, nominal	1 = Si 2 = No
Hospitalización prolongada	Se considera una hospitalización mayor a 7 días al inicio de los síntomas	Estancia prolongada en el hospital	HP	Cualitativa, nominal	1 = Mayor a 7 días 2 = Menor a 7 días
Catéter central	Describe al paciente portador de cateter venoso central	Portador de catéter venoso central	CVC	Cualitativa, nominal	1 = Si 2 = No
Catéter urinario	Describe al paciente portador de catéter urinario	Portador de catéter urinario	CU	Cualitativa, nominal	1 = Si 2 = No
Catéter periférico	Describe al paciente portador de catéter periférico	Portador de catéter venoso periférico	CP	Cualitativa, nominal	1 = Si 2 = No

ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE PROCALCITONINA Y BACTERIEMIA. 2018

Plata Puyana Juan David, MD Internista

Inmunosupresion(VIH, corticoide, trasplante)	Describe el estado de inmunosupresión para riesgo de bacteriemia como VIH, uso de corticoide o trasplante	Portador de VIH, trasplante o usuario de corticoides	INM	Cualitativa, nominal	1 = Si 2 = No
Clasificacion microbiologica del patogeno de hemocultivos	Describe las características microbiológicas del patógeno identificado en hemocultivos	Característica microbiológica del germen infectante	GRAM	Cualitativa, nominal	1 = Gram-positivos 2 = Gram-negativos
Origen de la bacteriemia	Describe el foco de infeccion que originó la bacteriemia	Origen de la bacteriemia	ORIG	Cualitativa, nominal	1 = Pulmonar 2= Abdominal 3= Cateter 4= Piel 5= Urinario 6= Primaria 7= Cardiovascular
Patógeno de hemocultivos	Describe cual fue el patógeno obtenido	Cuál es el patógeno identificado	PATOS	Cualitativa, nominal	1 = Acinetobacter 2 = Enterobacter 3= Escherichia 4= Klebsiella 5= Pseudomonas 6= Staphylococcus 7= Streptococcus

					8= Proteus 9= Serratia 10= Stenotrophomonas 11= Citrobacter 12= Enterococos 13 = Otros
Mortalidad	Describe si el paciente presenta mortalidad asociada al proceso infeccioso durante su hospitalización	Paciente presenta mortalidad durante el tratamiento	CCOMPL	Cualitativa, nominal	1:Vivo 2:Muerto

Anexo 4 Carta Comite de Etica Medica

CEIC – 3360 - 2017

Bogotá, 03 de octubre de 2017

Doctora
XIMENA CASTAÑEDA
Investigadora Principal
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA
Bogotá, D.C.

Ref. Procalcitonina como predictor de bacteremia por Gram Positivo vs negativos en pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos de una institución de cuarto nivel de atención entre los años 2014 a 2016

Estimada doctora Castañeda:

El Comité de Ética en Investigación Clínica de la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología. Revisó por vía expedita el trabajo de investigación en mención, el cual por el diseño metodológico empleado se considera que no afecta la seguridad de los pacientes y por tanto queda **APROBADO**. Según concepto consignado en el Acta No. 35-2017 del 27 de septiembre de 2017.

Esperamos de usted las comunicaciones con respecto a cambios en el proyecto, así como una copia del proyecto finalizado.

Dejamos constancia en su carácter de investigador principal de su centro, que usted no ha participado en la decisión de la aprobación. Esta aprobación es condicional a aprobación concomitante por el Comité de Investigaciones de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología. Por tanto desde este momento puede usted iniciar formalmente la ejecución del proyecto, o recolección de datos.

Deseándole éxito científico, le recordamos que la función de este comité es la protección de los derechos de los sujetos enrolados y la voluntad de apoyar los investigadores.

Cordialmente,



J. SINAY AREVALO LEAL, MD
Presidente Comité de Ética en Investigación Clínica
Correo electrónico: eticainvestigacion@cardioinfantil.org
IRB00007736
Olga Celis



Calle 163A # 13B-60 Bogotá, Colombia
Teléfono (571) 667 2727 www.cardioinfantil.org

Anexo 5 Carta Comité de Investigaciones

DDI-236-2017

Bogotá, 31 de agosto de 2017

Doctora
XIMENA CASTAÑEDA
Investigadora principal
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – IC
Bogotá, D.C.

Estimada doctora Castañeda:

Una vez evaluadas las respuestas a las observaciones hechas por el Comité de Investigaciones de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología para el protocolo **“Procalcitonina como predictor de bacteriemia por Gram positivos vs. Gram negativos en pacientes hospitalizados en una Unidad de Cuidados Intensivos de una institución de cuarto nivel de atención entre los años 2014 a 2016”** - Código PP-1042-2017, y teniendo en cuenta que cumple con los principios corporativos institucionales de investigación, me permito informarle que ha sido **APROBADO** para su realización.

Esta aprobación es condicional a aprobación concomitante por el Comité de Ética de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

De igual forma le comunicamos, que de acuerdo con normas establecidas por el Departamento de Investigaciones se le solicitará un **informe de avance de estricto cumplimiento**. La no adherencia a esta solicitud le ocasionará inclusive la cancelación del protocolo, dicho informe deberá ser entregado cada seis meses a partir de la fecha y según el siguiente cronograma:

- Febrero 28 del 2018
- Agosto 28 del 2018

Le deseamos éxitos en la investigación.

Saludo cordial,


RODOLFO J. DENNIS VERANO, MD, MSc, FACP
Secretario Comité de Investigaciones

Jacqueline R.

BIBLIOGRAFÍA

- Adhikari, N. K., Fowler, R. A., Bhagwanjee, S., & Rubenfeld, G. D. (2010, October 16). Critical care and the global burden of critical illness in adults. *The Lancet*. Center for Strategic and International Studies, Washington, DC.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60446-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60446-1)
- Al-Hasan, M. N., Razonable, R. R., Eckel-Passow, J. E., & Baddour, L. M. (2009). Incidence Rate and Outcome of Gram-Negative Bloodstream Infection in Solid Organ Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*, 9(4), 835–843. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02559.x>
- Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J., Clermont, G., Carcillo, J., & Pinsky, M. R. (2001). Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical Care Medicine*, 29(7), 1303–10. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11445675>
- Angus, D. C., & van der Poll, T. (2013). Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, 369(9), 840–851.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1208623>
- Arai, T., Ohta, S., Tsurukiri, J., Kumasaka, K., Nagata, K., Okita, T., ... Yukioka, T. (2016). Procalcitonin levels predict to identify bacterial strains in blood cultures

of septic patients. *American Journal of Emergency Medicine*, 34(11), 2150–2153. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.08.009>

Arora, R., Campbell, J. P., Simon, G., & Sahni, N. (2016). Does serum procalcitonin aid in the diagnosis of bloodstream infection regardless of whether patients exhibit the systemic inflammatory response syndrome? *Infection*, 1–8. <https://doi.org/10.1007/s15010-016-0965-0>

Bonet Saris, A., Márquez Vácaro, J. A., Serón Arbeloa, C., & Metabolism and Nutrition Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary units. (2011). Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE: macronutrient and micronutrient requirements. *Nutricion Hospitalaria*, 26 Suppl 2, 16–20. <https://doi.org/10.1590/S0212-16112011000800004>

Brodská, H., Malíčková, K., Adámková, V., Benáková, H., Šaastná, M. M., & Zima, T. (2013). Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. *Clinical and Experimental Medicine*, 13(3), 165–170. <https://doi.org/10.1007/s10238-012-0191-8>

Buehler, S. S., Madison, B., Snyder, S. R., Derzon, J. H., Cornish, N. E., Saubolle, M. A., ... Wolk, D. M. (2016). Effectiveness of Practices To Increase Timeliness of Providing Targeted Therapy for Inpatients with Bloodstream

Infections: a Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Microbiology Reviews*, 29(1), 59–103.

<https://doi.org/10.1128/CMR.00053-14>

Cawcutt, K. A., & Peters, S. G. (2014). Severe Sepsis and Septic Shock: Clinical Overview and Update on Management. *Mayo Clinic Proceedings*, 89(11), 1572–1578. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.07.009>

Dandonna P, Nix D, Wilson MF, A., & A, Love J, Assicot M, B. C. (1994). Procalcitonin Increase Normal Subjects. *J Clin En- Docrinol Metab*, 79(January), 1605–1608.

Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., ... Moreno, R. (2013). Surviving Sepsis Campaign. *Critical Care Medicine*, 41(2), 580–637. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>

Dorschner, P., McElroy, L. M., & Ison, M. G. (2014). Nosocomial infections within the first month of solid organ transplantation. *Transplant Infectious Disease*, 16(2), 171–187. <https://doi.org/10.1111/tid.12203>

Doucette, K., & Fishman, J. A. (2004). Nontuberculous Mycobacterial Infection in Hematopoietic Stem Cell and Solid Organ Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases*, 38(10), 1428–1439. <https://doi.org/10.1086/420746>

Duan, J., Xie, Y., Yang, J., Luo, Y., Guo, Y., & Wang, C. (2016). Variation of

Circulating Inflammatory Mediators in Staphylococcus aureus and Escherichia coli Bloodstream Infection. *Medical Science Monitor*, 22, 161–171.

<https://doi.org/10.12659/MSM.896576>

Endo, S., Suzuki, Y., Takahashi, G., Shozushima, T., Ishikura, H., Murai, A., ...

Okamura, Y. (2012). Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 18(6),

891–897. <https://doi.org/10.1007/s10156-012-0435-2>

Faix, J. (2013). Biomarkers of Sepsis. *Critical Reviews in Clinical Laboratory*

Sciences, 50(1), 23–36. <https://doi.org/10.3947/ic.2014.46.1.1>

Hattori, T., Nishiyama, H., Kato, H., Ikegami, S., Nagayama, M., Asami, S., ...

Yuasa, N. (2014). Clinical value of procalcitonin for patients with suspected bloodstream infection. *American Journal of Clinical Pathology*, 141(1), 43–51.

<https://doi.org/10.1309/AJCP4GV7ZFDTANGC>

Henriquez-Camacho, C., & Losa, J. (2014). Biomarkers for sepsis. *BioMed*

Research International, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/547818>

Hinson, J. P., Kapas, S., & Smith, D. M. (2000). Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocrine Reviews*, 21(2), 138–167.

<https://doi.org/10.1210/er.21.2.138>

Hoeboer, S. H., van der Geest, P. J., Nieboer, D., & Groeneveld, A. B. J. (2015).

The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(5), 474–481.

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.12.026>

Huson, M. A. M., Stolp, S. M., van der Poll, T., & Grobusch, M. P. (2014).

Community-Acquired Bacterial Bloodstream Infections in HIV-Infected Patients: A Systematic Review. *Clinical Infectious Diseases*, 58(1), 79–92.

<https://doi.org/10.1093/cid/cit596>

Kouchak, F., & Askarian, M. (2012). Nosocomial infections: the definition criteria.

Iranian Journal of Medical Sciences, 37(2), 72–3. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23115435>

Leal Ana Lucía, Álvarez Carlos Arturo, Cortes Jorge Alberto, O. M. V. (2016). Co-

producciones de carbapenemasas un fenómeno en aumento y de difícil detección en el laboratorio de microbiología con pruebas fenotípicas, (2027), 1–47. Retrieved from

http://www.grebo.org/grebo_site/jgrebo/documentos/Boletin_Informativo_2015_2016.pdf

LeBlanc, L., Pépin, J., Toulouse, K., Ouellette, M.-F., Coulombe, M.-A., Corriveau, M.-P., & Alary, M.-E. (2006). Fluoroquinolones and risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Canada. *Emerging Infectious Diseases*, 12(9), 1398–405. <https://doi.org/10.3201/eid1209.060397>

- Leli, C., Ferranti, M., Moretti, A., Al Dhahab, Z. S., Cenci, E., & Mencacci, A. (2015). Procalcitonin levels in gram-positive, gram-negative, and fungal bloodstream infections. *Disease Markers*, 2015(September 2014).
<https://doi.org/10.1155/2015/701480>
- Li, H., Luo, Y.-F., Blackwell, T. S., & Xie, C.-M. (2011). Meta-analysis and systematic review of procalcitonin-guided therapy in respiratory tract infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(12), 5900–6.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00335-11>
- Limongi, D., D'Agostini, C., & Ciotti, M. (2016). New sepsis biomarkers. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 6(6), 516–519.
<https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2016.04.005>
- Majno, G. (1991). The ancient riddle of (Sepsis). *Journal of Infectious Diseases*, 163(5), 937–945. <https://doi.org/10.1093/infdis/163.5.937>
- Marik, P. E. (2011). Glucocorticoids in sepsis: dissecting facts from fiction. *Critical Care*, 15(3), 158. <https://doi.org/10.1186/cc10101>
- Martinez, R. M., & Wolk, D. M. (2016). Bloodstream Infections. *Microbiology Spectrum*, 4(4). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0031-2016>
- Mayr, F. B., Yende, S., & Angus, D. C. (2014). Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*, 5(1), 4–11. <https://doi.org/10.4161/viru.27372>

- Mokart, D., Capo, C., Blache, J. L., Delpero, J. R., Houvenaeghel, G., Martin, C., & Mege, J. L. (2002). Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer. *British Journal of Surgery*, *89*(11), 1450–1456. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2002.02218.x>
- Oussalah, A., Ferrand, J., Filhine-Tresarrieu, P., Aissa, N., Aimone-Gastin, I., Namour, F., ... Guéant, J.-L. (2015). Diagnostic Accuracy of Procalcitonin for Predicting Blood Culture Results in Patients With Suspected Bloodstream Infection. *Medicine*, *94*(44), e1774. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001774>
- Penack, O., Becker, C., Buchheidt, D., Christopeit, M., Kiehl, M., von Lilienfeld-Toal, M., ... Ostermann, H. (2014). Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Annals of Hematology*, *93*(7), 1083–95. <https://doi.org/10.1007/s00277-014-2086-0>
- Ryu, Y. H., Baik, J. E., Yang, J. S., Kang, S. S., Im, J., Yun, C. H., ... Han, S. H. (2009). Differential immunostimulatory effects of Gram-positive bacteria due to their lipoteichoic acids. *International Immunopharmacology*, *9*(1), 127–133. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2008.10.014>
- Schuetz, P., Müller, B., Christ-Crain, M., Stolz, D., Tamm, M., Bouadma, L., ...

- Briel, M. (2012). Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. In P. Schuetz (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (p. CD007498). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007498.pub2>
- Tang, B. M., Eslick, G. D., Craig, J. C., & McLean, A. S. (2007). Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 7(3), 210–217. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70052-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70052-X)
- Todeschini, G., Tecchio, C., Borghero, C., D’Emilio, A., Pegoraro, E., de Lalla, F., ... Pellizzer, G. (2006). Association between Enterococcus bacteraemia and death in neutropenic patients with haematological malignancies. *Journal of Infection*, 53(4), 266–273. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2005.11.012>
- Uzzan, B., Cohen, R., Nicolas, P., Cucherat, M., & Perret, G.-Y. (2006). Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*, 34(7), 1996–2003. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000226413.54364.36>
- Wacker, C., Prkno, A., Brunkhorst, F. M., & Schlattmann, P. (2013). Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(5), 426–435. <https://doi.org/10.1016/S1473->

3099(12)70323-7

- Williams, M. D., Braun, L. A., Cooper, L. M., Johnston, J., Weiss, R. V., Qualy, R. L., & Linde-Zwirble, W. (2004). Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Critical Care (London, England)*, 8(5), R291-8. <https://doi.org/10.1186/cc2893>
- Yan, S. T., Sun, L. C., Jia, H. B., Gao, W., Yang, J. P., & Zhang, G. Q. (2017). Procalcitonin levels in bloodstream infections caused by different sources and species of bacteria. *American Journal of Emergency Medicine*, 35(4), 579–583. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.12.017>
- Yoshida, T., Tsushima, K., Tsuchiya, A., Nishikawa, N., Shirata, K., Kaneko, K., ... Ikeda, S. (2005). Risk Factors for Hospital-acquired Bacteremia. *Internal Medicine*, 44(11), 1157–1162. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.44.1157>
- Yu, Z., Liu, J., Sun, Q., Qiu, Y., Han, S., & Guo, X. (2010). The accuracy of the procalcitonin test for the diagnosis of neonatal sepsis: A meta-analysis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 42(10), 723–733. <https://doi.org/10.3109/00365548.2010.489906>