

# Diferencias en los valores de procalcitonina en las bacteriemias por gram positivos y gram negativos en pacientes con sepsis grave y shock séptico

*Differences in the values of procalcitonin in positive gram and gram negative bacteremias in patients with severe sepsis and septic shock*

**Leticia Gutiérrez Madroñal<sup>1</sup>, Marcio Borges Sá<sup>1,2</sup>, Lorenzo Socias Crespí<sup>1</sup>, Begoña de dios García<sup>2</sup>, Rosa Poyo Guerrero<sup>1,2</sup>, Alberto del Castillo Blanco<sup>1,2</sup>, Antonia Socias Mir<sup>1,2</sup>, Maria Aranda López<sup>1</sup>.**

1. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca, Illes Balears.

2. Unidad de Sepsis. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca, Illes Balears.

## Correspondencia

Leticia Gutiérrez Madroñal

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Son Llàtzer.

Crtra. de Manacor, km 4. 07198 - Palma de Mallorca

Teléfono: 871 20 20 00

E-mail: legumafe@hotmail.com

Recibido: 23 – III – 2016

Aceptado: 27 – V – 2016

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.31.02.13

## Resumen

**Introducción:** La procalcitonina (PCT) se eleva en infecciones bacterianas y discrimina entre una infección bacteriana de una respuesta inflamatoria no infecciosa (SIRS).

**Objetivo:** Determinar si existen diferencias entre valores de PCT para gram negativo (GN) y gram positivo (GP) en bacteriemias secundaria a sepsis grave y shock séptico e identificar su comportamiento en insuficiencia renal (IR).

**Material y método:** Estudio de cohortes observacional retrospectivo. Bacteriemias por GN y GP del 1 enero al 31 de diciembre 2011. Se estudió el foco, características clínicas, escalas de gravedad e hiperlactacidemia (lactato  $\geq$  3mmol/l). Concentraciones medias, mínimas y máximas de PCT y proteína C reactiva (PCR). El aclaramiento de PCT a 48 y 72 h. Analizamos variables cuantitativas mediante chi-cuadrado y continuas mediante t-Student o pruebas no paramétricas.

**Resultados:** 106 bacteriemias en 97 pacientes. Principal foco: 32 pulmonar (30,2%). Bacteriemias: 59,4% de GN y un 40,6% GP. Principal patógeno: 34,9% E Coli. No evidenciamos diferencias significativas en criterios de SIRS y escalas de gravedad. Hiperlactacidemia e hipoxemia fueron más frecuentes en GP que en GN (38,5% vs 11,9%  $p=0,02$  y 48,7% vs 27,1%  $p=0,03$ ). Valores de PCT en bacteriemias por GN eran más elevados sin significación estadística. En pacientes con fracaso renal crónico si encontramos significación estadística en valores séricos medios de PCT ( $p=0,05$ ).

**Conclusiones:** No encontramos diferencias significativas en determinaciones de PCT en bacteriemias por GN y GP. Pacientes con fracaso renal crónico, concentraciones de PCT fueron más elevadas en episodios de bacteriemia por GN. La hiperlactacidemia fue más frecuente en bacteriemias por GP.

**Palabras clave:** Procalcitonina, bacteriemia, insuficiencia renal, gram negativos, gram positivos, aclaramiento de procalcitonina

## Abstract

**Introduction:** Procalcitonin (PCR) is elevated in bacterial infections and discriminates between bacterial infections and of a non-infectious inflammatory response (SIRS).

**Objective:** To determine whether there are differences between the values of PCT for gram negative (GN) and gram positive (GP) in bacteremias secondary to severe sepsis and septic shock and identify their behavior in renal failure (RF).

**Material and method:** Retrospective observational cohort. Bacteremias by GN and GP from 1 January to 31 December 2011. The focus, clinical features, severity scales, hyperlactataemia (lactate  $\geq$  3 mmol / l) and average, minimum and maximum concentrations of PCT and CRP (PCR) were studied. PCT clearance at 48 and 72 h. Quantitative variables analyzed by chi-square and t-Student by continuous or non-parametric tests.

**Results:** 106 bacteremia in 97 patients. Main focus: 32 lung (30.2%). Bacteremia: GN 59.4% and 40.6% GP. Major pathogen: 34.9% E Coli. We show no significant differences in SIRS criteria and severity scales. The hyperlactataemia and hypoxemia were more frequent in the GP in GN (38.5% vs 11.9%  $p = 0.02$  and 48.7% vs 27.1%  $p = 0.03$ ). PCT values in GN bacteremia were higher without statistical significance. There was statistical significance in the mean serum PCT values ( $p = 0.05$ ) in patients with chronic renal failure.

**Conclusions:** There was not significant differences in determinations of PCT in GN and GP bacteremia. In patients with chronic renal failure PCT concentrations were higher in episodes of bacteremia GN. The hyperlactatemia was more frequent bacteremia GP.

**Keywords:** Procalcitonin, bacteremia, renal failure, gram negative, gram positive, procalcitonin clearance

## Introducción

La procalcitonina (PCT) sérica es un marcador que se eleva de forma precoz en infecciones bacterianas pudiendo ayudar a discriminar entre una infección y una respuesta inflamatoria no infecciosa. Algunos trabajos han establecido que una concentración sérica de PCT menor de 0,25 ug/L tiene un alto valor predictivo negativo para bacteriemia<sup>1,2,3</sup>. Existen estudios sobre el valor diagnóstico de la procalcitonina en las infecciones por catéter, infecciones urinarias, infecciones abdominales y la pancreatitis, siendo además para estas últimas un marcador de gravedad<sup>4,5</sup>.

Se ha visto que los valores de procalcitonina suelen permanecer disminuidos en infecciones víricas, por lo que varios autores ven a la procalcitonina como una posible herramienta para el diagnóstico diferencial entre una infección respiratoria vírica y una bacteriana<sup>6</sup>.

La procalcitonina puede ayudar a discriminar entre una infección y una colonización por staphylococco coagulasa negativo, teniendo el punto de corte de 0,1ng/dl una sensibilidad del 100% y una especificidad del 80%<sup>4</sup>.

Como herramienta diagnóstica, incrementos o decrementos, de los valores de procalcitonina tienen importancia ya que se correlacionan con el curso clínico de la infección y pueden influir en la toma de decisiones terapéuticas. Tanto es así, que este marcador se está incluyendo en los algoritmos para el manejo del paciente séptico<sup>1,7,8,9</sup> como guía para optimizar y acortar la duración el tratamiento antibiótico.

No está claro cómo varían las concentraciones de procalcitonina en las infecciones por diferentes patógenos bacterianos (gram positivos y gram negativos)<sup>10</sup>. Se han detectado cambios en los valores de procalcitonina según el tipo de microorganismo, en infecciones respiratorias, endocarditis y bacteriemia<sup>11,12,13,14,15</sup>.

Existen trabajos sobre pacientes hematológicos con neutropenia febril, que demuestran que los valores más elevados de procalcitonina se asocian a infecciones por bacterias gram negativas<sup>6,16</sup>. Este dato podría ser una ayuda en el momento de la elección al inicio del tratamiento antibiótico empírico, ya que junto con la epidemiología del medio, el foco de infección, y los antecedentes clínicos del paciente, podrían orientar sobre el microorganismo causal mucho antes de obtener los resultados microbiológicos e intentar conseguir un tratamiento empírico precoz más adecuado.

La farmacocinética de este marcador no es del todo conocida. Se sugiere que al ser una molécula de bajo peso molecular, su eliminación es renal por lo que la variación en el filtrado glomerular podría alterar su eliminación y por lo tanto su tiempo de permanencia en sangre

y en plasma. Meisner y colaboradores<sup>17</sup> argumentan que una función renal alterada puede retrasar el aclaramiento de la PCT, sin embargo sus conclusiones demuestran que una disfunción renal no modifica las concentraciones plasmáticas de PCT. Sin embargo, Amour y colaboradores<sup>18</sup>, concluyen que en pacientes con disfunción renal los valores plasmáticos de PCT están elevados independientemente de si el paciente presenta o no infección.

## Hipotesis de trabajo

Las concentraciones séricas de procalcitonina en la bacteriemias se comportan de forma diferente en función de los patógenos que se presenten. Este hallazgo nos puede poner en alerta sobre la cobertura antibiótica para estos patógenos.

## Objetivo

El objetivo principal de nuestro trabajo es:

1. Determinar las diferencias entre las concentraciones de procalcitonina para microorganismos gram negativos (GN) y gram positivos (GP) en bacteriemias con sepsis grave y shock séptico.
2. Evaluar si el fracaso renal modifica las concentraciones séricas de procalcitonina en las bacteriemias.

## Material y métodos

Se ha realizado un estudio de cohortes observacional retrospectivo durante el periodo de tiempo desde el 1 de enero del 2011 hasta el 31 de diciembre del 2011. Los pacientes incluidos fueron mayores de 18 años ingresados en el Hospital Son LLàtzer registrados en el protocolo de manejo de pacientes con sepsis grave y bacteriemia. El protocolo de manejo de la sepsis es una herramienta diagnóstica informatizada en la que los clínicos pueden introducir datos del paciente incluyendo signos vitales, la presencia de fracaso orgánico y concentraciones séricas de lactato según las definiciones descritas en la Surviving Sepsis Campaign<sup>19</sup>. Cuando se cumplen los criterios de sepsis grave y shock séptico se activa una estrategia de asistencia clínica con el objetivo de un diagnóstico y tratamiento precoz.

Se definió la bacteriemia como el crecimiento de una bacteria en uno o más hemocultivos. Los hemocultivos fueron extraídos por punción sanguínea y procesados usando el sistema BACTEC (Beckton Dickinson Diagnostic Instrument System, Paramus, NJ, USA) basado tanto en medio aerobio como anaerobio. La bacteriemia se consideró significativa cuando el agente etiológico fue el causante de la infección aceptado por el clínico.

Variabes demográficas y clínicas. La edad, el sexo, antecedente de insuficiencia renal crónica, aclaramiento de

creatinina en el momento del diagnóstico, a las 48 y 72 horas. También se ha registrado la presencia de signos de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), fallo orgánico<sup>19</sup>, foco de infección, escalas de gravedad como APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) y SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), administración previa de tratamiento antibiótico y tratamiento empírico adecuado. El tratamiento empírico se consideró adecuado si el patógeno aislado era sensible al menos a uno de los fármacos administrados en el momento de la sepsis según los tests de sensibilidad.

La función renal fue evaluada por la filtración glomerular estimada por el aclaramiento de la creatinina (CrCl). El cálculo fue estimado por el clearance de creatinina en diuresis recogida durante 24 horas o con la ecuación Cockcroft-Gault:  $CG = [(140 - edad) \times peso \times 0,85 \text{ (si mujer)}] \text{ ajustado por } 1,73 \text{ m}^2 / \text{por área de superficie corporal (ml/min/1,73 m}^2\text{)}$ . Se utilizó el peso ideal para el cálculo. Se consideró los valores de aclaramiento de creatinina normal como CrCl >60ml/min y el diagnóstico de insuficiencia renal grave como CrCl <30ml/min. Se definió insuficiencia renal crónica si constaba en la historia de salud o había sido diagnosticado por el Servicio de Nefrología.

### Mediciones de biomarcadores sépticos (PCT y PCR).

La Procalcitonina (PCT) se mide usando el inmunoensayo Kryptor® según las instrucciones del fabricante (Brahms, Hennigsdorf, Germany). La concentración de detección inferior es de 0,05 ng/ml y la superior de normalidad de 0,5 ng/ml. La concentración plasmática de la PCR fue medida con Konelab60i Clinical Chemistry Analyzer (Labsystems CLD, Konelab, Helsinki, Finland) o Cobas 6000 Analyzer (Hitachi, Tokyo, Japan). El límite superior de normalidad de referencia en plasma es

5 mg/l. Los pacientes tenían una medición de PCR y PCT en el momento de la inclusión en el protocolo. Se analizaron las concentraciones séricas máximas, medias y mínimas de PCR y PCT. Se calculó el aclaramiento de la PCT a las primeras 48 y 72 horas mediante la fórmula:  $((PCT_{\text{inclusión}} - PCT_{48h}) / PCT_{\text{inclusión}}) \times 100$ . Se definieron los biomarcadores de sepsis: la Proteína C reactiva  $\geq$  de dos veces el valor de la normalidad y la procalcitonina  $\geq$  de dos veces el valor de la normalidad.

### Análisis estadísticos

Se realizó un análisis estadístico descriptivo usando SPSS 17.0 (Chicago, IL, USA). Las variables continuas se compararon con el test de Students para las variables con distribución normal y el test de Mann-Whitney U para las variables que no tenían distribución normal. Para comparar las variables categóricas se utilizó Chi-square.

## Resultados

Se identificaron durante el periodo del estudio un total de 106 episodios de bacteriemias en 98 pacientes. La edad media fue de 65 años y 53 pacientes (54%) fueron hombres. En 14 pacientes (14,3%) presentaron antecedentes de insuficiencia renal crónica. De los 106 episodios, 63 (59,4%) fueron por GN y 43 (40,6 %) por GP. Las características basales entre ambos grupos se muestran en la **tabla I**. La hipoxemia ( $PaO_2/FiO_2 < 300$ ) y la hiperlactacidemia (lactato  $\geq 3$  mmol/l) fueron significativamente más frecuentes entre los GP ( $p=0,03$  y  $p=0,02$  respectivamente). En 41 episodios (38,7%) presentaban insuficiencia renal aguda. El tratamiento antibiótico empírico fue adecuado en el 90,8% de los episodios. El foco de infección más frecuente en bacteriemias por GP fue la neumonía comunitaria y en GN la infección urinaria. Cuando estudiamos los patógenos, se identificó la *Escherichia coli* como el más frecuente de los GN (34,9%) y el *Streptococcus pneumoniae* en GP (12,3%) (**Tabla III**).

Analizando las determinaciones séricas de la procalcitonina en los 106 episodios observamos que en 95 (89,6%) estaban elevadas en el momento de la inclusión. En los 11 episodios restantes (10,4%), en 3 aumentó en las siguientes 24, 48 y 72 horas y en los otros 8 episodios destacamos que las concentraciones se mantuvieron en rango normal en todas las determinaciones. Las concentraciones séricas de PCT en las bacteriemias por

**Tabla I:** Características clínicas y criterios de SIRS

| Episodios de Bacteriemia<br>N=106                               | GN n=63    | GP n=43    | p    |
|-----------------------------------------------------------------|------------|------------|------|
| Acl.creatinina <30ml/min                                        | 13 (22)    | 7 (17,9)   | 0,62 |
| APACHE                                                          | 21,1 (8,8) | 20,0 (7,5) | 0,59 |
| SOFA                                                            | 6,4 (3,5)  | 6,3 (3,7)  | 0,92 |
| Fiebre (>38°)                                                   | 35 (59,3)  | 21 (53,8)  | 0,59 |
| Hipotermia (<36°)                                               | 3 (5,1)    | 4 (10,3)   | 0,28 |
| Frecuencia cardiaca (>90l/min)                                  | 53 (89,8)  | 33 (84,6)  | 0,44 |
| Frecuencia respiratoria (>20r/m)                                | 34 (57,6)  | 25 (64,1)  | 0,52 |
| Hipocapnia ( $pCO_2 < 32$ mmHg)                                 | 18 (30,5)  | 8 (20,5)   | 0,27 |
| Leucocitosis ( $> 12.000 \cdot 10^9/L$ )                        | 27 (45,8)  | 18 (46,2)  | 0,97 |
| Leucopenia ( $< 4000 \cdot 10^9/L$ )                            | 9 (15,3)   | 4 (10,3)   | 0,55 |
| Hipotensión<br>(Tensión arterial media <70mmHg)                 | 31 (52,5)  | 18 (46,2)  | 0,54 |
| Hipoxemia ( $PaO_2/FiO_2 < 300$ )                               | 16 (27,1)  | 19 (48,7)  | 0,03 |
| Oliguria ( $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ )                            | 14 (23,7)  | 5 (12,8)   | 0,2  |
| Coagulopatía<br>(Plaquetopenia $< 100 \cdot 10^9/L$ )           | 8 (13,6)   | 1 (2,6)    | 0,08 |
| Hiperbilirrubinemia<br>(Bilirrubina Total $> 4 \text{ mg/dl}$ ) | 3 (5,1)    | 2 (5,1)    | 0,98 |
| Hiperlactacidemia ( $> 3 \text{ mmol/l}$ )                      | 7 (11,9)   | 15 (38,5)  | 0,02 |

GN: gram negativos, GP: gram positivos; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

**Tabla II:** Focos de infección

| DIAGNÓSTICO               | Gram negativos | Gram positivos |
|---------------------------|----------------|----------------|
| Neumonía comunitaria      | 6 (10,3%)      | 18 (46,2%)     |
| Neumonía nosocomial       | 5 (8,6%)       | 1 (2,6%)       |
| Infección tracto urinario | 26 (44,8%)     | 1 (2,6%)       |
| Endovascular              | 4 (6,9%)       | 8 (20,5%)      |
| Abdominal                 | 15 (25,9%)     | 9 (23,1%)      |
| Bacteriemia primaria      | 1 (1,7%)       | 2 (5,1%)       |
| Piel y partes blandas     | 1 (1,7%)       | 0 (0%)         |

Tabla III: Microorganismos etiológicos

| Gram negativos                       | Gram positivos                                 |
|--------------------------------------|------------------------------------------------|
| <i>Escherichia coli</i> 36 (61,0%)   | <i>Streptococo pneumoniae</i> 13 (33,3%)       |
| <i>Klebsiella sp</i> 8 (13,6%)       | <i>Staphylococcus aureus</i> 5 (12,8%)         |
| <i>Enterobacter cloacae</i> 5 (8,5%) | <i>Enterococcus faecalis</i> 7 (17,9%)         |
| <i>Bacteroides fragilis</i> 2 (3,4%) | <i>Enterococcus faecium</i> 1 (2,6%)           |
| <i>Pasteurella</i> 1 (1,7%)          | <i>Enterococcus avium</i> 1 (2,6%)             |
| <i>Providencia</i> 1 (1,7%)          | <i>Staphylococcus coagulasa neg.</i> 5 (12,8%) |
| <i>Pseudomonas</i> 4 (6,8%)          | <i>Streptococcus agalactiae</i> 1 (2,6%)       |
| <i>Salmonella</i> 1 (1,7%)           | <i>Streptococcus bovis</i> 2 (5,1%)            |
| <i>Serratia</i> 1 (1,7%)             | <i>Prevotella</i> 1 (2,6%)                     |
|                                      | <i>Streptococcus mitis</i> 2 (5,1%)            |
|                                      | <i>Listeria</i> 1 (2,6%)                       |

GN fueron más elevadas aunque sin significación estadística. Sin embargo en los pacientes con fracaso renal crónico si encontramos significación en los valores séricos medios de PCT. Los pacientes con bacteriemia por GN presentaron una concentración significativamente superior que las producidas por GP ( $p=0,05$ ) (Tabla IV). Al estudiar los episodios de bacteriemia asociados a un fracaso renal agudo no encontramos diferencias significativas en las distintas concentraciones séricas estudiadas (Tabla V). Al analizar el aclaramiento de la PCT a las 48 y 72 h no se objetivo significación estadística en los resultados (Tabla VII). Las concentraciones séricas de PCR no mostraron diferentes significativas entre los grupos estudiados (Tabla VI).

## Discusión

El proceso de la sepsis desarrolla una compleja cascada inflamatoria que es activada por los diferentes patógenos, gram positivos y gram negativos, por distintas vías. Estas distintas formas de activación de la cascada

inflamatoria se deben a las diferencias estructurales y funcionales de los microorganismos. Se ha descrito, que la bacteriemia por gram negativos induce una mayor respuesta inflamatoria que la bacteriemia por gram positivos<sup>20</sup>, lo que podría explicar el mayor aumento de los niveles de PCT en las bacteriemias por gram negativos. Nuestros resultados están en concordancia con estudios previos<sup>6,14,21,22</sup> en que valores más elevados de procalcitonina se detectan en bacteriemias por GN siendo el microorganismo más prevalente la *Escherichia coli*. Charles y colaboradores<sup>14</sup> observan que la bacteriemia por GN podría estar asociada con niveles más elevados de PCT independientemente de la gravedad de la enfermedad. En nuestro trabajo los Scores de gravedad APACHE II y SOFA son similares tanto en las bacteriemias por GP que GN. No obstante se necesitan más estudios para explicar estas diferencias. La hipoxemia y la hiperlactacidemia son marcadores de mal pronóstico y su determinación en la bacteriemia puede significar hipoperfusión tisular y gravedad de la lesión. En nuestro estudio identificamos que las bacteriemias por GP presentan mayor hipoxemia e hiperlactacidemia que las de GN. Este dato podría atribuirse a la gravedad de los pacientes y al porcentaje elevado de neumonía por *Streptococco Pneumoniae*.

Los biomarcadores como la PCR y la PCT se han utilizado como predictores de bacteriemias<sup>23,24,25</sup>. Concentraciones séricas de PCT pueden estar incrementadas en las primeras 6 a 12 horas del inicio de la infección bacteriana, con una vida media de 24-35 horas<sup>17</sup>. Al igual que en el trabajo de Steven y colaboradores<sup>9</sup>, nosotros tampoco detectamos diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones séricas basales y máximas de PCT para GN y GP, sin embargo, estos autores observan que las concentraciones séricas pico

Tabla IV: Valores de PCT en pacientes sin fracaso renal y en pacientes con fracaso renal crónico

| Valores de PCT   | (DE)Pacientes sin fracaso renal n=84 |               |      | Insuficiencia Renal Crónica n=14 |               |      |
|------------------|--------------------------------------|---------------|------|----------------------------------|---------------|------|
|                  | GN n=50                              | GP n= 34      | p    | GN n=9                           | GP n=5        | p    |
| PCT media ng/ml  | 24.20 (37.3)                         | 13.03 (20.85) | 0.06 | 49.24 (50.52)                    | 6.7 (5.86)    | 0.05 |
| PCT mínima ng/ml | 12.51 (30.39)                        | 8.01 (15.52)  | 0.34 | 24.52 (30.14)                    | 2.59 (4.42)   | 0.14 |
| PCT máxima ng/ml | 38.20 (54.14)                        | 22.43 (33.90) | 0.08 | 75.42 (80.89)                    | 18.51 (15.92) | 0.09 |

PCT:procalcitonina, GN: gram negativo, GP: gram positivo, DE desviación estándar

Tabla V: Determinaciones séricas de PCT, basal, 48 horas y 72 horas en episodios de bacteriemia con fracaso renal agudo (Clearance de creatinina &lt; 30 ml/min)

| Valores de PCT(DE) | Basal<br>20 episodios |               |      | 48h<br>12 episodios |               |      | 72h<br>9 episodios |              |      |
|--------------------|-----------------------|---------------|------|---------------------|---------------|------|--------------------|--------------|------|
|                    | GN=13                 | GP=7          | p    | GN=8                | GP=4          | P    | GN=6               | GP =3        | p    |
| PCT media ng/ml    | 43.14 (44.48)         | 17.79 (19.65) | 0.11 | 58.42 (48.87)       | 21.75 (23.79) | 0.20 | 34.00 (45.19)      | 10.29 (7.76) | 0,42 |
| PCT mínima ng/ml   | 23.85 (31.36)         | 14.98 (18.71) | 0.54 | 25.24 (32.79)       | 18.80 (22.13) | 0.74 | 11.26 (14.92)      | 8.07 (6.55)  | 0,74 |
| PCT máxima ng/ml   | 63.59 (67.79)         | 22.15 (20.23) | 0.07 | 92.59 (75.47)       | 24.84 (25.50) | 0.06 | 58.81 (82.55)      | 12.70 (9.50) | 0,39 |

PCT: procalcitonina, GN: gram negativo, GP: gram positivo, DE desviación estándar



están más elevadas en bacteriemias por GP. Al analizar el aclaramiento de PCT no hemos encontramos diferencias en función del patógeno estudiado.

La PCR es otro factor de reactante aguda que se puede detectar en sangre a las 4-6h del inicio de la infección con un pico a las 36-50h. Varios estudios han demostrado que es un marcador menos sensible y menos específico que la PCT para detectar bacteriemias<sup>23</sup>. En nuestro estudio, como en el de Brodská y colaboradores<sup>21</sup> no observamos diferencias estadísticamente significativas en los niveles plasmáticos de PCR.

La vía de eliminación plasmática de la PCT no se conoce con exactitud, y dado que es una molécula de bajo peso, se piensa que la eliminación renal puede ser una posible vía. El fracaso renal es frecuente en los pacientes con sepsis grave y shock séptico por lo que es necesario explorar la cinética de la PCT para definir los valores fiables para una exactitud en el diagnóstico de la infección. Meisner y colaboradores<sup>26</sup> en su estudio sobre la eliminación plasmática y la secreción urinaria de la PCT en pacientes con función renal normal e insuficiencia renal concluyen que la secreción renal de PCT contribuye parcialmente en su eliminación plasmática y que su ratio de eliminación no se correlacionaba con la insuficiencia renal. Amour y colaboradores<sup>18</sup> también objetivan que la precisión diagnóstica de la PCT no se modifica en los pacientes con disfunción renal. Estos datos sugieren que la PCT plasmática puede ser usada como parámetro diagnóstico de infección bacteriana en pacientes con insuficiencia renal. En nuestro trabajo, al comparar los valores de PCT de bacteriemias por gram positivos y

por gram negativos entre los pacientes con insuficiencia renal crónica y sin fracaso renal, observamos que concentraciones séricas elevadas de PCT se presentaron en el grupo de pacientes con fracaso renal crónico y en el grupo de bacteriemias por GN. No encontramos diferencias cuando analizamos las determinaciones séricas de PCT en los episodios con fracaso renal agudo con respecto al patógeno.

Nuestro trabajo tiene varias limitaciones. Primero, los datos están obtenidos de un único centro y de una población seleccionada incluida en el protocolo de manejo integral de la sepsis. Segundo, había pacientes con una determinación de PCT, por lo que en estos pacientes no se pudo estudiar su cinética. Tercero, el tamaño muestral es pequeño por lo que los resultados deben analizarse con cautela.

## Conclusión

No encontramos diferencias significativas en las concentraciones séricas de PCT entre las bacteriemias por GN y GP. La procalcitonina también puede ser un marcador de bacteriemia en pacientes con insuficiencia renal aguda. En los pacientes con antecedentes de insuficiencia renal crónica las concentraciones séricas de PCT fueron más elevadas en los que presentaban bacteriemias por GN.

## Declaración de conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de interés.

## Ética de Investigación

El protocolo informatizado de manejo integral de la sepsis (PIMIS) está asociado a un registro de pacientes con fines de carácter clínico-asistencial aprobado por la Gerencia y Dirección Médica del Hospital. Se ha realizado un procedimiento de disociación de datos con el objetivo de transformarlos en anónimos e irreversiblemente disociados destruyendo cualquier vínculo o nexo que pueda identificar al paciente. El consentimiento informado no fue solicitado dado el diseño observacional del estudio y la naturaliza anónima del estudio.

Tabla VII: Aclaramiento de la PCT en las primeras 48 y 72h

|                         | GN n=63       | GP n=43       | p    |
|-------------------------|---------------|---------------|------|
| PCT media (DE) ng/ml    | 24,20 (37,3)  | 13,03 (20,85) | 0,06 |
| PCT mediana (DE) ng/ml  | 23,07 (37,26) | 11,20 (19,92) | 0,04 |
| PCT mínima (DE) ng/ml   | 12,51 (30,39) | 8,01 (15,52)  | 0,34 |
| PCT máxima (DE) ng/ml   | 38,2 (54,14)  | 22,43 (33,90) | 0,08 |
| % Aclaramiento 48h (DE) | 55,63 (26,9)  | 55,5 (23,4)   | 0,99 |
| % Aclaramiento 72h (DE) | 75,76 (17,25) | 79,53 (11,98) | 0,57 |

PCT: procalcitonina, DE: desviación estandar, GN: gram negativo, GP: gram positivo

Tabla VI: Concentraciones séricas de PCR

| Valores de PCR (DE) | Pacientes sin fracaso renal n=84 |                |      | Insuficiencia Renal Crónica n=14 |                |      |
|---------------------|----------------------------------|----------------|------|----------------------------------|----------------|------|
|                     | GN n=50                          | GP n= 34       | p    | GN n=9                           | GP n=5         | p    |
| PCR media mg/l      | 148.95 (72.38)                   | 163.17 (81.59) | 0.38 | 143,37 (58,99)                   | 182,13 (74,81) | 0,30 |
| PCR mínima mg/l     | 91.43 (75.02)                    | 112.99 (92.67) | 0.23 | 81,15 (89,15)                    | 143,90 (99,12) | 0,25 |
| PCR máxima mg/l     | 198.35 (84.58)                   | 209.25 (86.78) | 0.54 | 207,71 (67,71)                   | 219,72 (50,20) | 0,74 |

PCR: proteína C reactiva, DE: desviación estandar, GN: gram negativo, GP: gram positivo

## Bibliografía

- Schuetz P, Werner Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Medicine*. 2011; 22;9:107
- Ruiz-Rodríguez JC, Caballero J, Ruiz-Sanmartin A, Ri-bas VJ, Pérez M, Bóveda JL, et al. Usefulness of procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in septic shock. A prospective pilot study. *Medicina intensiva*. 2012;36(7):475-80
- Cuquemelle E, Soulis F, Villers D, Roche-Campo F, Ara Somoha-no C, Fartoukh M, et al. A/H1N1 REVA-SRLF Study Group. Can procalcitonin help identify associated bacterial infection in patients with severe influenza pneumonia? A multicentre study. *Intensive Care Med*. 2011 May; 37(5):796-800.
- Theodorou VP, Papaioannou VE, Tripsianis GA, Panopoulou MK, Christophoridis EK, Georgios A Kouliatis GA, et al. Procalcitonin and procalcitonin kinetics for diagnosis and prognosis of intravascular catheter related bloodstream infections in selected critically ill patients: a prospective observational study. *BMC Infectious Diseases*. 2012;12:247
- van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, Kuijper EJ, Groeneveld GH, Becker MJ, et al. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study. *Critical Care*. 2010; 14(6):R206.
- Koivula I, Hämäläinen S, Jantunen E, Pulkki K, Kuitinen T, Nousiainen T, Juutilainen A. Elevated procalcitonin predicts Gram-negative sepsis in haematological patients with febrile neutropenia. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2011; 43: 471-8.
- Albrich WC, Dusemund F, Bucher B, Meyer S, Thomann R, Kühn F, et al. Effectiveness and Safety of Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy in Lower Respiratory Tract Infections in "Real Life" An International, Multicenter Poststudy Survey (ProREAL). *Intern Med*. 2012;172(9):715-22
- Matthaiou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, Poulakou G, Amaganidis A, Dimopoulos G. An ESCIM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2012 38: 940-9.
- Reynolds SC, Shorr AF, Muscedere J, Jiang X, Heyland DK. Longitudinal changes in procalcitonin in a heterogeneous group of critically ill patients. *Crit Care Med* 2012; 40:2781-7.
- Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: Correlation with etiology and prognosis. *Infection* 2000; 28:68-73.
- Kocazeybek B, Kucukoglu S, Oner YA. Procalcitonin and C-reactive protein in infective endocarditis: Correlation with etiology and prognosis. *Chemotherapy* 2003; 49:76-84.
- Luyt CE, Combes A, Trouillet JL, Chastre J. Value of the serum procalcitonin level to guide antimicrobial therapy for patients with ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011 Apr;32(2):181-7
- Prat C, Dominguez J, Andreo F, Blanco S, Pallares A, Cuchillo F, et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. *J Infect* 2006; 52:169-77.
- Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot JP, Doise JM, Prin S, et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram negative or gram positive bacteria. *BMC Infectious Diseases* 2008;26:8:38.
- Schuetz P, Mueller B, Trampuz A. Serum procalcitonin for discrimination of blood contamination from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci. *Infection* 2007;35:352-5.
- Sarmati L, Beltrame A, Dori L, Maffongelli G, Cudillo L, De Angelis G, et al. Procalcitonin is a reliable marker of severe systemic infection in neutropenic haematological patients with mucositis. *Am J Hematol* 2010;85:380-3.
- Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschaikowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med*. 2000; 26: S212-6.
- Amour J, Birenbaum A, Langeron O, Le Manach Y, Bertrand M, Coriat P, et al. Influence of renal dysfunction on the accuracy of procalcitonin for the diagnosis of postoperative infection after vascular surgery. *Crit Care Med*. 2008 ;36(4):1147-54.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Critical Care Medicine*. 2013; Feb;39(2):165-228.
- Abe R, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Tateishi Y, et al. Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia. *Crit Care*. 2010; 14(2):R27.
- Claeys R, Vinken S, Spapen H, Ver Elst K, Decochez K, Huyghens L, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med*. 2002;30:757-62.
- Brodská H, Malíčková K, Adámková V, Benáková H, Marková M, Štašná MM, et al. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate gram negative sepsis from gram positive and fungal sepsis. *Clinical and experimental medicine* 2013; 13(3): 165-70.
- Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:206-17.
- Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse J, Cupa M, Hoang P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:1166-99.
- Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007 Mar;7(3):210-7.
- Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *European Journal of Anaesthesiology* 2001;18:79-87.
- Becker KL, Snider R, Nylén ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med*. 2008;36:941-52.
- Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:396-402.
- Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al. Procalcitonin Levels Predict Bacteremia in Patients With Community-Acquired Pneumonia A Prospective Cohort Trial. *CHEST* 2010; 138(1):121-9
- Dugas AF, Mackenhauer J, Saliccioli JD, Cocchi MN, Gautam S, Donnino MW. Prevalence and characteristics of nonlactate and lactate excretors in septic shock. *J Crit Care*. 2012 August ; 27(4): 344-50.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22:707-10.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818