



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Y CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE
TECNOLOGÍA MÉDICA
ÁREA DE LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA
PATOLÓGICO**

**“SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA
PROCALCITONINA Y LA PROTEINA C REACTIVA
PARA EL DIAGNÓSTICO DE BACTERIEMIA EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL
VIRGEN DE LA PUERTA, 2017”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE LICENCIADO
TECNÓLOGO MÉDICO EN EL ÁREA DE LABORATORIO
CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

VIGO SALINAS, ANDERSON JESUS

**ASESOR:
MG. WILDER ADAMIR REYES ALFARO
Trujillo, Perú**

2018

HOJA DE APROBACIÓN

VIGO SALINAS, ANDERSON JESUS

**“SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA
PROCALCITONINA Y LA PROTEINA C REACTIVA
PARA EL DIAGNÓSTICO DE BACTERIEMIA EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL
VIRGEN DE LA PUERTA, 2017”**

Esta tesis fue evaluada y aprobada para la obtención del título de Licenciada Tecnólogo Médico en el Área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica por la Universidad Alas Peruanas.

TRUJILLO – PERÚ

2018

Dedicatoria

A Dios.

Por haberme dado la vida y permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional.

A mis Padres

A quienes les debo toda mi vida, les agradezco el apoyo incondicional durante mi proceso de formación.

A Mi Familia

A mis hermanos por estar siempre para mí cuando los necesité.

A mis abuelos, por ser un gran apoyo durante este tiempo de mi formación académica.

Agradecimientos

A MIS MAESTROS

Mi gratitud a todos los tecnólogos médicos y médicos que fueron mis docentes y maestros durante esta etapa de mi vida profesional, por brindarme su conocimiento y experiencia.

A MI ASESOR

Mg. Wilder Ademir Reyes Alfaro, quien me brindó las herramientas necesarias para ir mejorando este trabajo de investigación ,brindándome el tiempo necesario para que podamos pulir cada detalle.

AI HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD VIRGEN DE LA PUERTA

A todo el personal que allí labora, por permitirme desarrollar el presente trabajo de investigación.

A la Lic. Karin y al Lic. Ivan por brindarme las herramientas necesarias para el desarrollo de este trabajo de investigación.

RESUMEN

El gold estándar para el diagnóstico de sepsis es el hemocultivo, sin embargo, el cual consiste en el aislamiento e identificación del agente causante se da entre las 48 a 72 horas, lo cual hace necesario encontrar un biomarcador de diagnóstico temprano. Se busca en los biomarcadores ideales que ofrezcan mayor sensibilidad y especificidad. Entre los marcadores de infección más utilizados destacan la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT). Objetivo: Determinar la sensibilidad y especificidad de la Procalcitonina y la Proteína C Reactiva en el diagnóstico de bacteriemia. Materiales y métodos: Para esta investigación los datos se tomaron del sistema de gestión de Patología clínica del HACVP Trujillo – ESSALUD, correspondientes a los meses enero a abril del 2017. Resultados: Se analizaron 61 hemocultivos, de los cuales 15 (24.6%) dieron positivo algún microorganismo, mientras 46 (75.4%) dieron resultado negativo. Se encontró una sensibilidad de 100% y una especificidad de 60.87% para la Procalcitonina mientras se encontró una sensibilidad de 100% y una especificidad de 71.74% para la Proteína C Reactiva. Conclusión: La sensibilidad de ambas pruebas, son iguales para el diagnóstico de bacteriemia, con especificidades muy parecidas pero ligeramente mayor para el PCR.

Palabras claves: Bacteriemia, Proteína C Reactiva, Procalcitonina

ABSTRACT

Introduction: The gold standard for the diagnosis of sepsis is the blood culture, however, consists of the isolation and identification of the causative agent between 48 and 72 hours, which makes it necessary to find an early diagnosis biomarker. An ideal biomarker offers greater sensitivity and specificity. Among the most used infection markers include C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT). Objective: To determine the sensitivity and specificity of procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of bacteremia. Materials and methods: For this investigation, the data were taken from the clinical pathology management system of HACVP Trujillo - ESSALUD, corresponding to the months January to April 2017. Results: 61 blood cultures were analyzed, of which 15 (24.6%) gave positive some microorganism, while 46 (75.4%) gave negative result. A sensitivity of 100% and a specificity of 60.87% for Procalcitonin was found while a sensitivity of 100% and a specificity of 71.74% was found for the C-reactive protein Conclusion: The sensitivity of both tests are the same for the diagnosis of bacteremia, with very similar specificities but slightly higher for the PCR.

Keywords: Bacteremia, Reactive C Protein, Procalcitonin

LISTA DE FIGURAS

Figura N° 1: Distribución según por sexo de los pacientes incluidos en el estudio	32
Figura N° 2: Frecuencia de resultados de Hemocultivos Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta atendidos entre Enero 2017 – Abril 2017.....	33
Figura N° 3: Tabla cruzada Hemocultivo y Aislamiento según tipo de Microorganismo en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta atendidos entre Enero 2017 – Abril 2017.....	34
Figura N° 4: Comparación de medias de la concentración media de PCT y PCR entre Hemocultivos positivos y negativo	35
Figura N° 5: Distribución entre los resultados obtenidos en Hemocultivo (estándar de oro) y el resultado obtenido por la Procalcitonina para el diagnóstico de sepsis	36
Figura N° 6: Distribución entre los resultados obtenidos en Hemocultivo (estándar de oro) y el resultado obtenido por la Proteína C Reactiva para el diagnóstico de sepsis.....	37

LISTA DE TABLAS

Tabla N° 1: Distribución por sexo de la muestra	32
Tabla N° 2: Frecuencia de resultados de Hemocultivos Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta atendidos entre enero 2017 – abril 2017.....	33
Tabla N° 3: Tabla cruzada Hemocultivo y Aislamiento según tipo de Microorganismo en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta atendidos entre Enero 2017 – Abril 2017.....	34
Tabla N° 4: Comparación de medias de la concentración media de PCT y PCR entre Hemocultivos positivos y negativo	35
Tabla N° 5: Tabla cruzada entre los resultados obtenidos en Hemocultivo (estándar de oro) y el resultado obtenido por la Procalcitonina para el diagnóstico de sepsis	36
Tabla N° 6: Tabla cruzada entre los resultados obtenidos en Hemocultivo (estándar de oro) y el resultado obtenido por la Proteína C Reactiva para el diagnóstico de sepsis	37

ÍNDICE

CARÁTULA	I
HOJA DE APROBACIÓN	II
DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTO	IV
RESUMEN	V
ABSTRACT	VI
LISTA DE FIGURAS	VII
LISTA DE TABLAS	VIII
INTRODUCCIÓN	X
1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	
1.1. Planteamiento del Problema.....	11
1.2. Formulación del Problema.....	12
1.2.1. Problema General.....	12
1.2.2. Problemas secundarios.....	12
1.3. Objetivos.....	13
1.3.1. Objetivo General.....	13
1.3.2. Objetivos secundarios.....	13
1.4. Justificación.....	13
2. MARCO TEÓRICO	
2.1. Bases Teóricas.....	15
Sepsis.....	15
Biomarcadores de sepsis.....	15
Proteína C Reactiva.....	17
Procalcitonina.....	18
2.2. Antecedentes de la Investigación.....	21
3. METODOLOGÍA	
3.1. Tipo de investigación.....	23
3.2. Diseño de la investigación.....	23
3.3. Población y muestra de la Investigación.....	23
3.3.1. Población.....	23
3.3.2. Muestra.....	23
3.4. Muestreo.....	24
3.5. Variables, dimensiones e indicadores.....	25
3.6. Técnicas e instrumento de la recolección de datos.....	27
3.5.1. Técnicas.....	27
3.5.2. Instrumento.....	27
3.7. Método de Análisis de Datos.....	27
4. RESULTADOS ESTADÍSTICOS	
4.1. Resultados.....	29
4.2. Discusiones de resultados.....	34
4.3. Conclusiones.....	37
4.4. Recomendaciones.....	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

INTRODUCCIÓN

La sepsis es un fenómeno clínico con signos y síntomas de naturaleza inespecífica y con una fisiopatología compleja, que envuelve múltiples células y vías celulares. Se define como una manifestación sistémica de una infección (sospechada o confirmada) que incluye criterios clínicos y/o de laboratorio.

Los biomarcadores en la sepsis se han propuesto para establecer el diagnóstico temprano, el pronóstico y la respuesta al tratamiento; para diferenciar entre infección bacteriana o por otro microorganismo, o entre gérmenes gramnegativos y grampositivos y para tomar y guiar las decisiones terapéuticas.

Sin embargo, la búsqueda difícil de un biomarcador ideal ha tenido escasos resultados, ya que se han encontrado muy pocos con alguna utilidad clínica demostrable. Hasta la fecha se han evaluado alrededor de 178 biomarcadores diferentes en la sepsis, con más de 3.370 estudios realizados, pero ninguno de ellos con resultados lo suficientemente válidos, relevantes y aplicables como para recomendar de manera inequívoca un marcador de uso generalizado.

Con la evidencia actual, se tiene algunas moléculas como la Proteína C Reactiva y la Procalcitonina podrían ser de utilidad en el diagnóstico temprano de la sepsis y por lo tanto en el inicio oportuno de los antibióticos, pero el estándar diagnóstico final corresponde a la evolución clínica junto con la evidencia microbiológica de infección, en este caso el aislamiento microbiológico por cultivo, es decir el hemocultivo. En este estudio se presenta una evaluación de la sensibilidad y especificidad de ambos biomarcadores para el diagnóstico de bacteriemia tomando como prueba de oro al hemocultivo.

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Planteamiento del Problema:

Los seres humanos se han familiarizado con el término «sepsis»; sin embargo, es una amenaza para la vida, con un mal resultado. Durante los últimos años, la frecuencia de sepsis se ha incrementado a nivel mundial a pesar del establecimiento de lineamientos terapéuticos. Entre 6% y 15% de los pacientes en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) consumen casi la mitad de los recursos y desafortunadamente su mortalidad es muy alta; han sugerido que el resultado clínico no ha mejorado esencialmente durante los últimos 25 años; sin duda esto conlleva al estudio de nuevos marcadores tempranos que sugieran un proceso infeccioso sistémico y diferenciarlo de procesos no infecciosos¹.

El retraso de la terapia antimicrobiana incrementa la mortalidad en pacientes críticamente enfermos, por lo que la identificación temprana de la infección y de sepsis es crucial, por lo que la búsqueda de alternativas diagnósticas se ha convertido en una necesidad imperiosa para evitar retrasos terapéuticos².

En nuestro medio, el uso de la procalcitonina, así como el de la Proteína C Reactiva (PCR) son biomarcadores clásicos, son herramientas que pueden proporcionarnos información rápida para el diagnóstico de sepsis. Por lo tanto, es importante desarrollar estrategias para facilitar la detección temprana de esta para el inicio de una apropiada terapia mediante el uso de estos biomarcadores¹.

Muchos biomarcadores entre ellos la PCR, Procalcitonina, conteo de absoluto de leucocitos, IL1, IL-6 entre otros se han evaluado para discriminar la sepsis de otras enfermedades graves^{2,3}.

El conteo de total de leucocitos, la proteína C reactiva (PCR) y la interleucina 1 (IL-1) son biomarcadores convencionales para el diagnóstico de sepsis. En nuestro medio el más usado es el PCR, comparado con este la procalcitonina (PCT) posee mayor exactitud y valor diagnóstico ⁴. Por otro lado, citoquinas como TNF- α , IL-1 e IL-6 se elevan durante la sepsis, pero no son los suficientemente sensibles y específicas ⁵. Por lo que se necesita evaluar la sensibilidad y especificidad entre los biomarcadores para el diagnóstico de sepsis comúnmente usados en nuestro medio como lo son la PCR y la Procalcitonina, para un diagnóstico y tratamiento oportuno de la sepsis.

1.2 Formulación del problema

1.2.1 Problema general

PG ¿Cuál es la Sensibilidad y Especificidad de la procalcitonina y la Proteína C Reactiva para la detección de bacteriemia en pacientes hospitalizados en el Hospital Virgen de la Puerta, 2017?

1.2.2 Problemas secundarios

PS₁ ¿Cuál es la Sensibilidad y Especificidad de la Procalcitonina para la detección de bacteriemia en pacientes hospitalizados en el Hospital Virgen de la Puerta, 2017?

PS₂ ¿Cuál es la Sensibilidad y Especificidad de la Proteína C Reactiva para la detección de bacteriemia en pacientes hospitalizados en el Hospital Virgen de la Puerta, 2017?

PS₃ ¿Cuál es la Sensibilidad y Especificidad de la procalcitonina y la Proteína C Reactiva en comparación con el hemocultivo positivos para la detección de

bacteriemia en pacientes hospitalizados en el Hospital Virgen de la Puerta, 2017?

1.3 Objetivo de la investigación

1.3.1 Objetivo general

OG Determinar la sensibilidad y especificidad de la Procalcitonina y la Proteína C Reactiva en el diagnóstico de bacteriemia.

1.3.2 Objetivos secundarios

OS₁ Determinar la sensibilidad y especificidad de la Procalcitonina en comparación con el hemocultivo para el diagnóstico de bacteriemia (gold estándar).

OS₂ Determinar la sensibilidad y especificidad de la Proteína c reactiva en comparación con el hemocultivo para el diagnóstico de bacteriemia (gold estándar).

OS₃ Determinar la frecuencia de hemocultivos positivos como diagnóstico de bacteriemia, en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta en el periodo Enero – abril 2017.

1.4 Justificación e importancia de la investigación

Un biomarcador ideal debería poseer una alta sensibilidad y especificidad para un rápido y temprano diagnóstico. La procalcitonina (PCT) es un reciente biomarcador que encubre este requerimiento en comparación con otros

biomarcadores que han demostrado buena exactitud para variedad de infecciones incluyendo la sepsis. ¹

Por otra parte, la procalcitonina, es un reactante de fase aguda, útil en la diferenciación de enfermedades infecciosas bacterianas graves de otros procesos inflamatorios de etiología no infecciosa, siendo los estímulos endotoxinas en sangre, infecciones virales, infección bacteriana localizada, neoplasias y padecimientos autoinmunes, siendo su grado de elevación dependiente de la gravedad. ^{6, 7}

Hasta el momento no existe un método diagnóstico microbiológico rápido que nos permita identificar el agente causal y su susceptibilidad antimicrobiana en corto tiempo, por lo que la búsqueda de alternativas diagnósticas se ha convertido en una necesidad imperiosa para evitar retrasos terapéuticos. ⁷

Es por esto, que este trabajo busca determinar la sensibilidad y especificidad de la proteína C reactiva y la procalcitonina como biomarcadores de sepsis bacteriana. Siendo el primero el más usado hospitalariamente en nuestro medio por otro lado la procalcitonina se está usando con mayor frecuencia como se da en el hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta. Buscando de esta manera otorgar mayor información para la búsqueda de un biomarcador de sepsis bacteriana.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. BASES TEÓRICAS:

2.1.1 SEPSIS

Sepsis es definida como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) con sospecha de fuente infecciosa. Es definido cuando al menos dos o más de las siguientes alteraciones se dan: temperatura mayor de 38°C o < 36°C, latido cardiaco mayor de 90 veces por minuto, 20 de frecuencia respiratoria por minuto, PaCo2 > 32mmHg; Leucocitos > 12000 cel/uL o < 4000 cel/uL o 10% de abastionados.⁶

La sepsis definida como un SIRS siendo el resultado de una infección, sin importar si es de origen bacteriano, fúngico o parasitario. La sepsis severa está asociada con al menos una disfunción orgánica aguda, hipoperfusión o hipotensión.

8

Existen biomarcadores de respuesta sistémica para la sepsis que poseen alta sensibilidad y especificidad, que pueden contribuir al diagnóstico oportuno para iniciar una terapia antimicrobiana temprana.⁹

El gold estándar para el diagnóstico de sepsis es el hemocultivo, sin embargo, para la confirmación de bacteriemia el cual consiste en el aislamiento e identificación del agente causante se da entre las 48 a 72 horas¹, lo cual es necesario encontrar un biomarcador de diagnóstico temprano, enfatizando esta necesidad. Durante los últimos años la frecuencia de sepsis se ha incrementado a nivel mundial a pesar de establecimientos de guías terapéuticas, sin duda esto conlleva al estudio de nuevos marcadores tempranos que sugieran un proceso infeccioso sistémico.⁶

2.1.2 BIOMARCADOR DE SEPSIS

Se conoce como biomarcador a aquella molécula medible en una muestra biológica de forma objetiva, sistemática y precisa, cuya concentración (habitualmente séricas) se constituyen en indicadores del grado de respuesta inflamatoria sistémica provocado por un proceso infeccioso. Su utilidad puede ser diagnóstica o pronóstica.¹⁰

En el caso de predicción de bacteriemia, el biomarcador debería ser capaz de identificar a los pacientes con una elevada probabilidad, incluso antes que se manifiesten los signos y síntomas de una infección bacteriana grave como hipotensión, hiperlactacidemia o disfunción de órganos. Por lo que permitirá el tiempo de diagnóstico clínico de la infección bacteriana frente a otras causas de respuesta inflamatoria sistémica o gravedad clínica, permitiendo el inicio del tratamiento antimicrobiano precoz y adecuado.¹¹

Los biomarcadores para sepsis pueden ser clasificados de manera general en dos tipos: marcadores de diagnóstico y marcadores de pronóstico. Los biomarcadores que diferencian entre la sepsis y otra enfermedad grave no infecciosa se clasifican como marcador de diagnóstico.²

Idealmente se busca en los biomarcadores que nos ofrezcan mayor sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo para asegurar las decisiones clínicas, convirtiéndose en valiosas herramientas de ayuda a toma de decisiones que no pueden esperar.¹²

Entre los marcadores de infección más utilizados destacan la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT).¹³

2.1.3 PROTEÍNA C REACTIVA

La PCR es una proteína de fase aguda liberada en los hepatocitos, tras la estimulación de la interleucina 6 (IL-6) y la interleucina 8 (IL-8) en respuesta a cualquier inflamación aguda, incluso en infecciones víricas, bacterianas localizadas y otros procesos inflamatorios, y está involucrada en diferentes funciones inmunológicas.¹⁰

Este marcador ha sido clasificado como referencia hasta que se demostró la mayor capacidad diagnóstica (de infección bacteriana) y pronóstica (bacteriemia y mortalidad) de la Procalcitonina (PCT), por lo que se recomienda cuanto esta última no está disponible,¹⁰ como en nuestro medio.

Su valor como biomarcador está por encima del recuento de leucocitos o la temperatura, a la vez posee otras limitaciones como consecuencia de su lenta cinética, que puede originar falsos negativos al inicio de la infección. Por otro lado, el retardo de su aclaramiento debido a que el hígado continúa varios días sintetizando PCR a pesar de haber cesado la agresión bacteriana tras un adecuado tratamiento y resolución del cuadro clínico, por lo que no es de utilidad para monitorizar la respuesta terapéutica.¹⁰ Además, sus valores de referencia dependen de la edad, sexo y raza, por lo que habrá que ajustar e interpretar sus concentraciones séricas en cada paciente.¹⁴

Los marcadores de inflamación como son la proteína C reactiva (PCR) pueden identificar a pacientes críticamente enfermos, esto no diferencia un estado no inflamatorio de procesos infecciosos, en los cuales será necesario el tratamiento

antimicrobiano, ⁶ sin embargo es ampliamente usado en nuestro medio para este propósito.

2.1.3.1 METODOLOGÍA CUANTIFICACIÓN DE PCR ULTRASENSIBLE

La proteína C reactiva reacciona con el anticuerpo específico formando inmunocomplejos insolubles. La turbidez provocada por estos inmunocomplejos es proporcional a la concentración de PCR en la muestra y puede medirse espectrofotométricamente. Las condiciones de reacción son: - Longitud de onda: 340 nm, temperatura de reacción: 37°C, tiempo de reacción 10 minutos, volumen de muestra: 80 ul, volumen final de reacción: 1,28 ml. Los volúmenes de muestra y reactivos pueden variarse proporcionalmente, sin que se alteren los factores de cálculo ¹⁵.

2.1.4 PROCALCITONINA

La procalcitonina es la usada en guías de manejo clínico, debido a su corto tiempo de estímulo con la inducción que es de 4 a 6 horas y tiene una vida media de 25 a 30 horas ³. Es un biomarcador de gran utilidad en el uso clínico, correlaciona con la gravedad de la invasión bacteriana, mostrando significancia para el diagnóstico temprano de sepsis bacteriana.¹

La procalcitonina corresponde a un grupo de proteínas relacionadas con el gen de la calcitonina, que son catalogadas como precursores de calcitonina, es una proteína de 116 aminoácidos, con peso molecular de 13kDa. Después de la transcripción del gen CALC-1, el RNA mensajero codifica una proteína de 16kDa y

141 aminoácidos llamada preprocalcitonina, la cual comprende una secuencia de señalización que al ser separada de la molécula en el retículo endoplasmático da origen a la PCT. ⁶

La PCT es un precursor de tres moléculas distintas: calcitonina (32 aminoácidos), katalcina (21 aminoácidos) y aminoprocalcitonina (57 aminoácidos), resultado de un proceso catalítico intracelular, llevado a cabo por la enzima prohormona convertasa en las células C de la tiroides en condiciones metabólicas normales. Estas moléculas se encuentran en células neuroendocrinas de pulmón y páncreas. En individuos sanos los niveles de procalcitonina son indetectables. ¹

La PCT tiene una vida media de 25 a 30 horas. No se ha establecido una vía específica de eliminación de la PCT, pero su concentración se encuentra alterada en pacientes con insuficiencia renal.

Los niveles de PCT se incrementan a las 3 a 4 horas y su principal estímulo es la presencia de endotoxinas, exotoxinas y citocinas. Alcanzando su pico cerca de las 6 horas y una meseta después de 24 horas. Esto la hace un potencial marcador temprano de sepsis. Debido a que, a diferencia de otros procesos inflamatorios, la presencia de endotoxinas inhibe la proteólisis de la PCT al activar procesos de fosforilación, que son a su vez responsables de la incapacidad de la prohormona convertasa para llevar a cabo la proteólisis de la PCT. Así se explicaría la presencia íntegra de la molécula en sangre en casos de infección. En este caso las células C de la tiroides no son consideradas la fuente de esta liberación, son otras células

incluyendo macrófagos y células monocíticas de varios órganos como el hígado, son las responsables de liberación de PCT como respuesta a infecciones bacterianas.⁶

La determinación de PCT puede realizarse en plasma o suero. Los valores referenciales en sangre son menores de 0.5ng/mL. Valores mayores de 0.5ng/mL son considerados anormales. Entre 0.5ng/mL y 2ng/mL representan elevación breve, de 2ng/mL a 5 ng/mL se consideran moderadamente elevados y valores mayores a 5ng/mL son considerados niveles muy altos de PCT. Determinaciones mayores de 10 ng/mL son casi exclusivos indicadores de sepsis grave, choque séptico y síndrome de disfunción orgánica múltiple.¹

Cuantificación de PCT mediante Electroquimioluminiscencia (ECLIA):

Para la cuantificación de PCT se usa el equipo COBAS módulo e601 de Roche Diagnostica ®. Usando el principio de Electroquimioluminiscencia.

Procedimiento:

Técnica sándwich con una duración total de 18 minutos.

- 1ª incubación: El antígeno de 30 µL de muestra, un anticuerpo biotinilado monoclonal anti PCT y un anticuerpo monoclonal anti PCT marcado con quelato de rutenio(a) reaccionan para formar un complejo sándwich.
- 2ª incubación: Después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción

quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador. ▪ Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster incluida en el código de barras del reactivo ⁸.

2.2. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Muller y col, (2007) en Suiza, realizaron un estudio en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, donde la PCT sérica pudo diferenciar de causas bacterianas de las virales. Demostrando mayor eficiencia la PCT con un Área Bajo la Curva (ABC) de 0.88 versus un ABC de 0.76 de PCR. Reportando una sensibilidad de 89% y una especificidad de 94% de PCT para el diagnóstico de sepsis.¹⁶

Nargis y col, (2014) en Bangladesh, comparó la PCT como prueba bioquímica de rutina con el PCR, encontrando una mayor sensibilidad y especificidad para la PCT, de 76% y 72% respectivamente.¹⁷

En el 2016, Young y col, en Brasil evaluaron la capacidad de la PCT como marcadores temprano de sepsis en pacientes con pielonefritis secundaria a cálculo uretral. Se evaluaron diferentes biomarcadores entre ellos recuento de plaquetas, creatinina, velocidad de sedimentación, PCR, PCT y recuento de leucocitos. Hallando que con un punto de corte de 0.52ng/mL de PCT se alcanza una sensibilidad de 86.7% y una especificidad de 85.3% superior a la de PCR.¹⁸

Pertuz y col, En Colombia, (2016) realizaron un estudio comparativo de biomarcadores de sepsis, encontrando como resultados que el ABC de PCT fue de 0.709 mientras que para PCR fue de 0.607. ¹⁹

Zhang y col, (2017) en China, realizaron un estudio en pacientes mayores de 85 años, con 50 pacientes con sepsis y 20 clasificados como no sepsis, obteniendo un ABC de 0.825 para PCR y un ABC de 0.819 para PCT hallando que para este grupo etario el PCR es tan bueno como PCT como biomarcador de sepsis, a la vez el ABC del conteo de leucocitos fue de 0.606. Siendo el punto de corte de PCR 74.2mg/dL obteniendo una sensibilidad de 78% y una especificidad de 75%, mientras el punto de corte de PCT fue de 0.45ng/mL alcanzando una sensibilidad de 72% y una especificidad de 70%.²⁰

2.1.2 ANTECEDENTES NACIONALES

En el Perú, no se ha encontrado estudios relacionados al tema. Un trabajo de revisión que trata de unificar algoritmos para el diagnóstico de sepsis realizado por Zea-Vera y col, (2014) propone como biomarcador al PCR con un punto de corte mayor a 10mg/L. ²¹

3. METODOLOGÍA

3.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación es de tipo descriptivo, retrospectivo, observacional, de corte transversal.

3.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACION:

El diseño de la presente investigación es No experimental.

3.3 POBLACIÓN Y MUESTRA DE LA INVESTIGACION:

3.3.1 POBLACION:

La población está constituida 61 pacientes hospitalizados de todos los servicios, en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta, que se solicitan Hemocultivos, cuantificación de PCT y PCR atendidos entre Enero 2017 – Abril 2017.

3.3.2 MUESTRA:

La muestra está constituida por toda la población por ser finita.

3.3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con set de hemocultivo (dos botellas) que a la vez presenten solicitud de Procalcitonina (PCT) y Proteína C reactiva (PCR).

3.3.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Se excluyó los datos que cuenten con una sola botella de hemocultivo (set incompleto) o alguna evidencia que invalide el hemocultivo.
- Se excluyó los datos que no se cuente con los resultados de PCT o PCR.

- Se excluyó los datos de los pacientes cuya obtención de muestra para PCR o PCT difiera más de 24 horas a la toma de muestra del hemocultivo.
- Se excluyó los datos de pacientes cuyos hemocultivos solo tienen función de control al tratamiento.

3.4 MUESTREO

Se realizó un muestreo NO PROBABILÍSTICO o dirigido.

Los datos de los pacientes que cumplan de criterios de inclusión en el tiempo de ejecución participaran en el estudio.

3.5 VARIABLES, DIMENSIONES E INDICADORES

	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN
Hemocultivo	Método Gold estándar para la detección de bacteriemia y fungemia. Consiste en cultivar un volumen de sangre entre 8 a 10mL en adulto y entre 1 a 5mL en pacientes pediátricos.	Evidencia de crecimiento bacteriano, cuya alerta se da en el equipo automatizado de hemocultivos para luego ser confirmado a través del aislamiento bacteriano.	Positivo Negativo a 7 días	Aislamiento de alguna bacteria Gram positiva o Gram negativa, durante el tiempo de incubación (hasta 7 días). No evidencia de crecimiento bacteriano durante el tiempo de incubación.	Cualitativa
Dosaje Procalcitonina	Los niveles de PCT se incrementan a las 3 a 4 horas y su principal estímulo es la presencia de endotoxinas, exotoxinas y citocinas. Alcanzando su pico cerca de las 6 horas y	Detección automatizada mediante Electroquimioluminiscencia (ECLIA)	Probable Sepsis	Mayor a 0.5ng/mL	Cualitativa

3.6 TECNICAS E INSTRUMENTOS DE LA RECOLECCIÓN DE DATOS

3.6.1 Técnicas

Para esta investigación los datos se tomaron del sistema de gestión de Patología clínica del HACVP Trujillo – Essalud, correspondientes a los meses enero a abril del 2017 en busca de los resultados de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión

3.6.2 Instrumentos

Se elaboró una ficha de recolección de datos donde estén consignadas las variables seleccionadas para el estudio; fueron tomados los resultados de los pacientes que cumplen los criterios de inclusión y exclusión (Anexo N°1).

3.7. MÉTODOS DE ANALISIS DE DATOS

Todos los de datos de la ficha de recolección de datos se trasladó a una hoja de cálculo para ser analizados y tabulados con el programa de Microsoft Office Excel 2016 y el software SPSS versión 22, para contrastar las respectivas hipótesis.

4. RESULTADOS ESTADÍSTICOS

4.1. RESULTADOS

DISTRIBUCIÓN POR SEXO DE LA MUESTRA

Tabla N° 1: Distribución por sexo de la muestra

		Frecuencia	Porcentaje
	MUJERES	33	54
	HOMBRES	28	46
	Total	61	100,0

En la tabla N°1: Se analizaron 61 pacientes que tuvieron datos de hemocultivo, dosaje de Procalcitonina y dosaje de Proteína C Reactiva completos. De los cuales 33 (54%) fueron varones y 28 (46%) fueron mujeres.

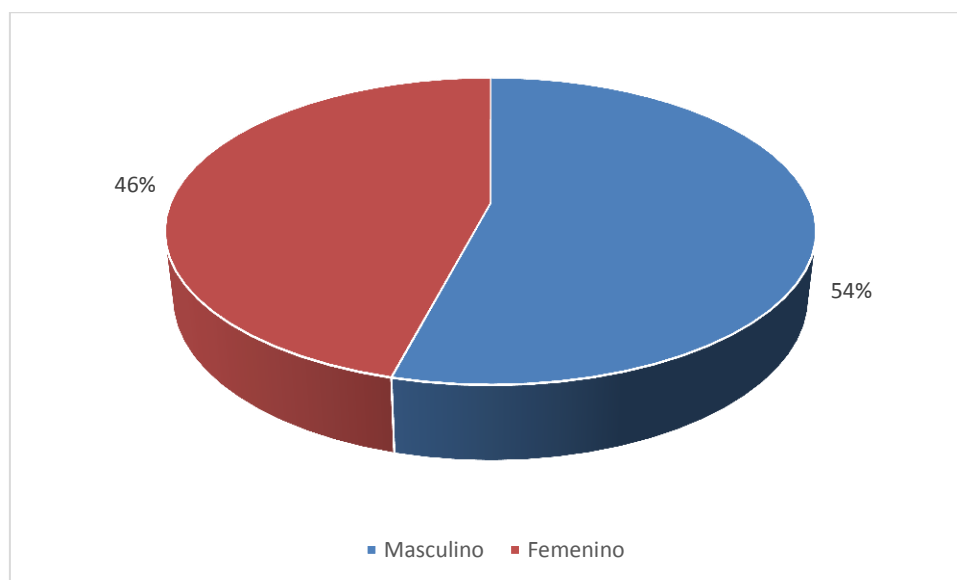


FIGURA N°1. Distribución según por sexo de los pacientes incluidos en el estudio

Los porcentajes en la figura N°1, corresponde a la distribución del sexo.

FRECUENCIA DE RESULTADOS DE HEMOCULTIVOS HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD VIRGEN DE LA PUERTA ATENDIDOS ENTRE ENERO 2017 – ABRIL 2017.

Tabla N°2: Frecuencia de resultados de Hemocultivos Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta atendidos entre enero 2017 – abril 2017.

		Frecuencia	Porcentaje
	Negativo	46	75,4
	Positivo	15	24,6
	Total	61	100,0

En la tabla N°2, podemos ver que el total de 61 hemocultivos, de los cuales 15 (24.6%) dieron positivo algún microorganismo, mientras 46 (75.4%) dieron resultado negativo.

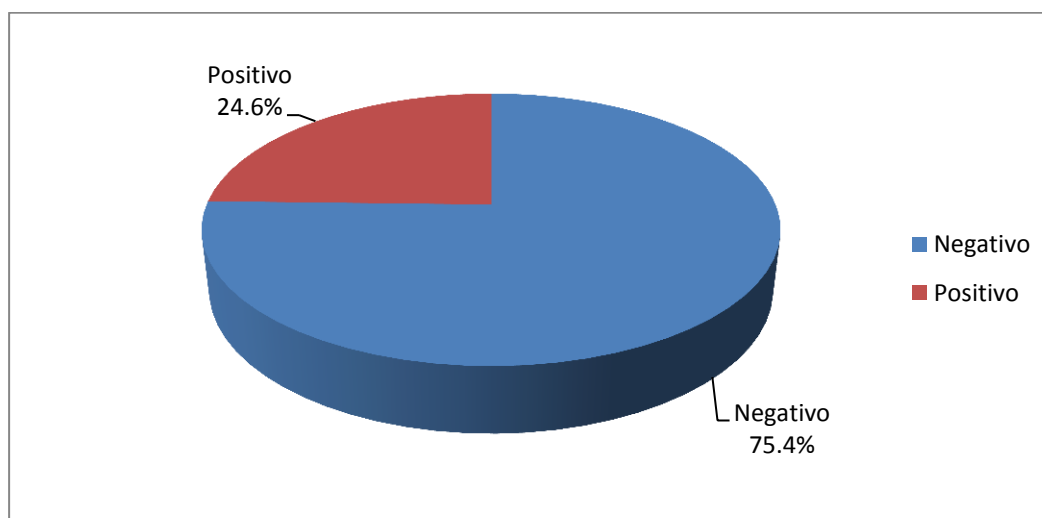


FIGURA N°2. Frecuencia de resultados de Hemocultivos Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta atendidos entre Enero 2017 – Abril 2017

Los porcentajes en la figura N°2, corresponden a la frecuencia de resultados de Hemocultivos Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta atendidos entre Enero 2017 – Abril 2017

TABLA CRUZADA HEMOCULTIVO Y AISLAMIENTO SEGÚN TIPO DE MICROORGANISMO EN EL HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD VIRGEN DE LA PUERTA ATENDIDOS ENTRE ENERO 2017 – ABRIL 2017.

Tabla N°3: Tabla cruzada Hemocultivo y Aislamiento según tipo de Microorganismo en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta atendidos entre Enero 2017 – Abril 2017.

		Tipo Microorganismo			Total
		Negativo	Gram positivo	Gram negativo	
Hemocultivo	Negativo	46	0	0	46
	Positivo	0	10	5	15
Total		46	10	5	61

Mientras la tabla N°3, podemos observar Tabla cruzada Hemocultivo y Aislamiento según tipo de Microorganismo en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta atendidos entre Enero 2017 – Abril 2017.

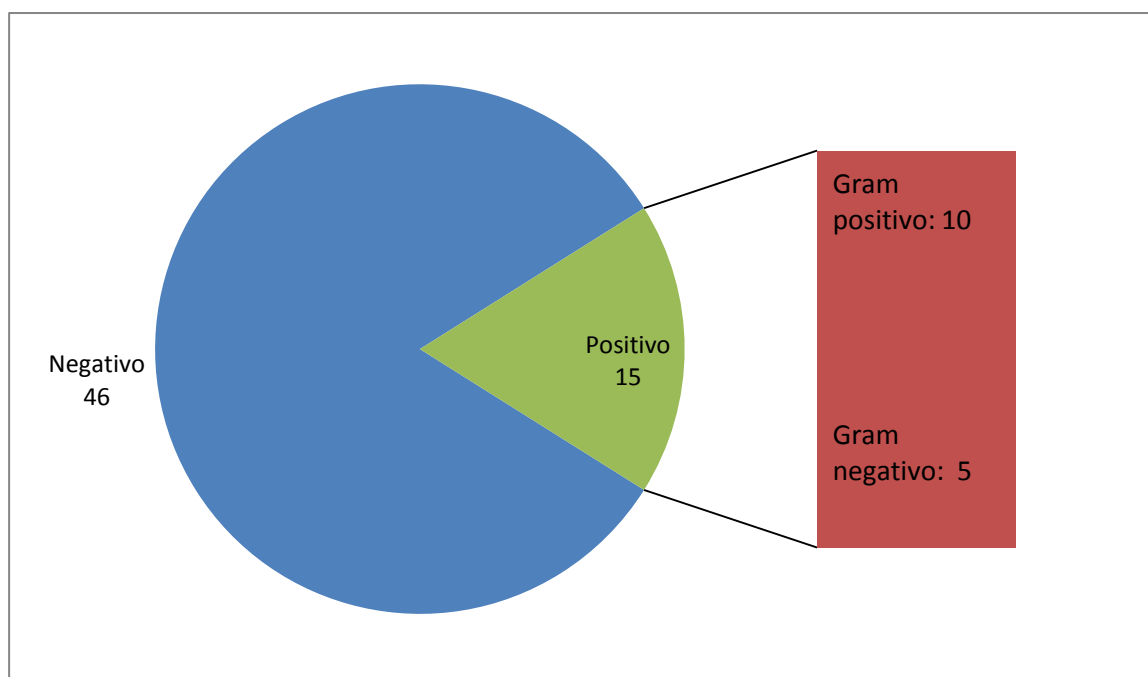


FIGURA N°3. Tabla cruzada Hemocultivo y Aislamiento según tipo de Microorganismo en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta atendidos entre Enero 2017 – Abril 2017.

En la figura N°3, podemos observar que, de los 61 hemocultivos, 46 dieron negativo mientras 15 dieron positivo algún microorganismo, de estos 10 fueron positivo a Gram positivo y 5 a Gram negativo.

COMPARACIÓN DE MEDIAS DE LA CONCENTRACIÓN MEDIA DE PCT Y PCR ENTRE HEMOCULTIVOS POSITIVOS Y NEGATIVO

Tabla N°4. Comparación de medias de la concentración media de PCT y PCR entre Hemocultivos positivos y negativo

Hemocultivo		PCT (ng/mL)	PCR (mg/L)
Negativo	Media	0,77	10,49
	N	46	46
Positivo	Media	11,67	162,48
	N	15	15

Al analizar la tabla N°4, vemos que los pacientes que presentaron hemocultivo positivo se observó que la concentración media de PCR fue de 162.48mg/L mientras la concentración media de PCT fue de 11.67ng/mL. Mientras en los hemocultivos negativos se observó que la concentración media de PCR fue de 10.49mg/L mientras la concentración media de PCT fue de 0.77ng/mL. Mostrando diferencia significativa en la comparación de medias ($p: 0,000$ y $p: 0,000$ respectivamente).

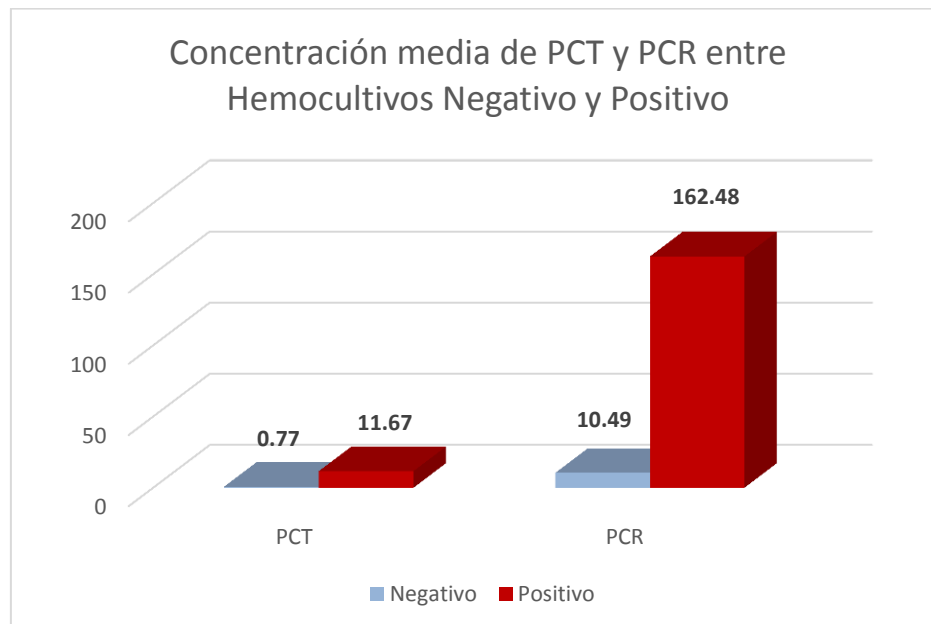


FIGURA N°4: Comparación de medias de la concentración media de PCT y PCR entre Hemocultivos positivos y negativo

En la figura N°4, podemos observar la comparación de medias de la concentración media de PCT y PCR entre Hemocultivos positivos y negativo

TABLA CRUZADA ENTRE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN HEMOCULTIVO (ESTÁNDAR DE ORO) Y EL RESULTADO OBTENIDO POR LA PROCALCITONINA PARA EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS.

Tabla N5. Tabla cruzada entre los resultados obtenidos en Hemocultivo (estándar de oro) y el resultado obtenido por la Procalcitonina para el diagnóstico de sepsis.

Procalcitonina	Hemocultivo		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo > 0.5ng/mL	15	18	15
Negativo < 0.5ng/mL	0	28	46
Total	15	46	61

Al realizar la tabla cruzada para comparar los resultados obtenidos por la Procalcitonina (PCT) y el hemocultivo, así obtener calcular la sensibilidad y especificidad de la PCT para sepsis, se obtuvo que al realizar los cálculos en la tabla cruzada N°5, se encontró una sensibilidad de 100% ($15/15 \cdot 100$) y una especificidad de 60.87% ($28/46 \cdot 100$) para la Procalcitonina.

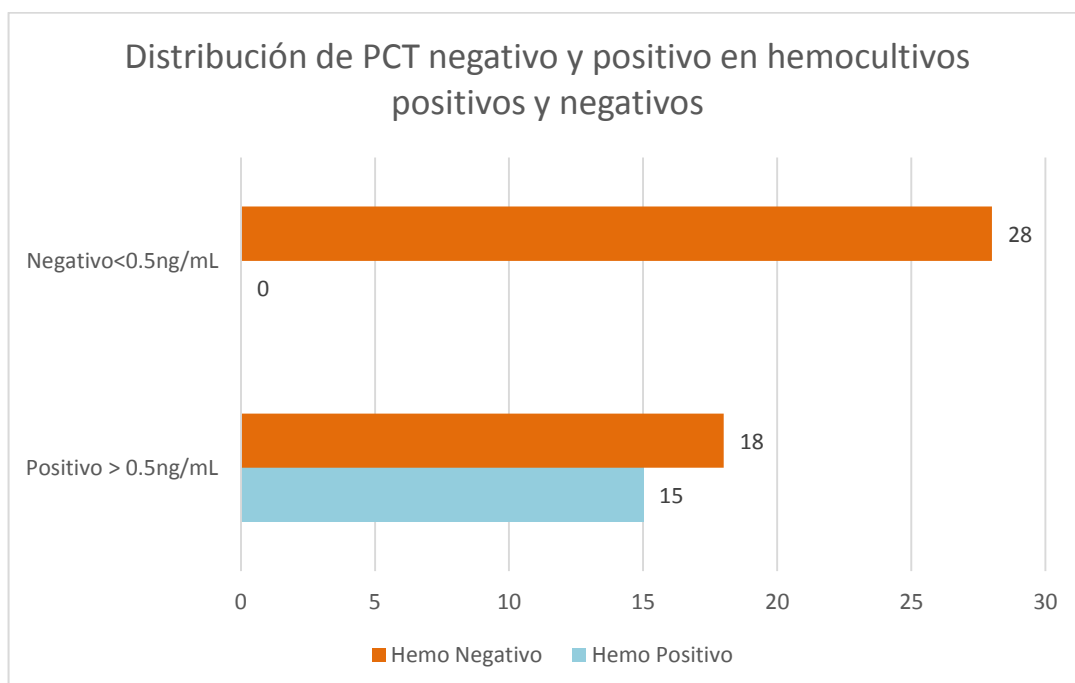


Figura N°5: Distribución entre los resultados obtenidos en Hemocultivo (estándar de oro) y el resultado obtenido por la Procalcitonina para el diagnóstico de sepsis.

En la figura N°5, vemos la distribución de los resultados obtenidos en Hemocultivo en Hemocultivo (estándar de oro) y el resultado obtenido por la Procalcitonina para el diagnóstico de sepsis.

TABLA CRUZADA ENTRE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN HEMOCULTIVO (ESTÁNDAR DE ORO) Y EL RESULTADO OBTENIDO POR LA PROTEÍNA C REACTIVA PARA EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS.

Tabla N°6. Tabla cruzada entre los resultados obtenidos en Hemocultivo (estándar de oro) y el resultado obtenido por la Proteína C Reactiva para el diagnóstico de sepsis.

Proteína C Reactiva	Hemocultivo		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo > 8mg/L	15	13	28
Negativo < 8mg/L	0	33	33
Total	15	46	61

Al realizar los cálculos en la tabla cruzada N°6, se encontró una sensibilidad de 100% ($15/15 \cdot 100$) y una especificidad de 71.74% ($33/46 \cdot 100$) para la Proteína C Reactiva.

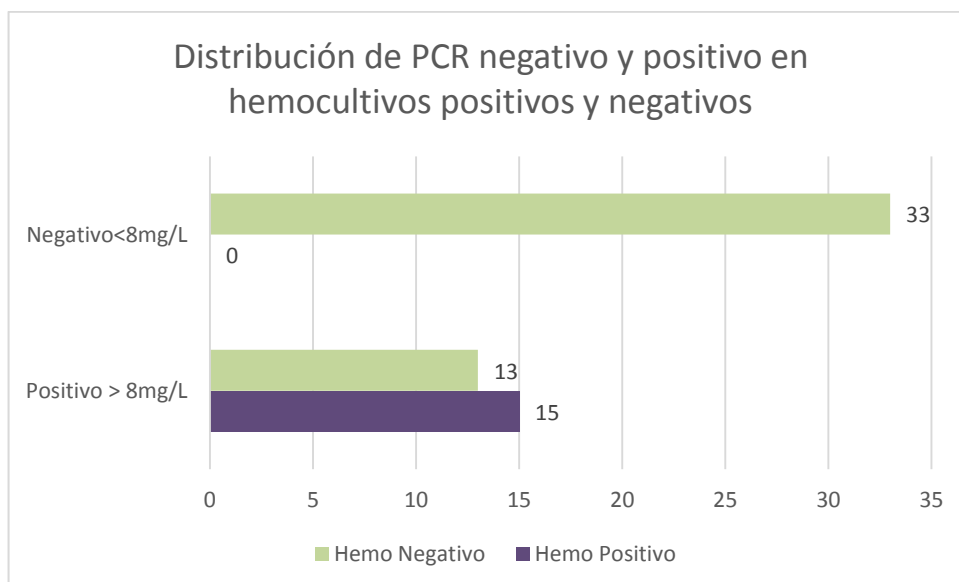


Figura N°6: Distribución entre los resultados obtenidos en Hemocultivo (estándar de oro) y el resultado obtenido por la Proteína C Reactiva para el diagnóstico de sepsis.

En la figura N°6, vemos la distribución de los resultados obtenidos en Hemocultivo (estándar de oro) y el resultado obtenido por la Proteína C Reactiva para el diagnóstico de sepsis.

4.2 DISCUSIONES DE RESULTADOS

La Proteína C Reactiva y la Procalcitonina, son biomarcadores de sepsis, esta última de menor tiempo de uso como biomarcador, considerándose el Hemocultivo como prueba de oro para el diagnóstico de sepsis, se evaluó la sensibilidad y especificidad de estos biomarcadores.

En el trabajo de Muller y col, en Suiza, reportando un Área Bajo la Curva (ABC) de 0.88 de PCT versus un ABC de 0.76 de PCR, al igual que en este trabajo el ABC de la PCT fue mayor que el ABC de la PCR (0.97 vs 0.95). La sensibilidad de PCT en nuestro trabajo alcanzó el 100%, mayor a la reportada por Mueller y colaboradores, sin embargo la especificidad fue de 60.87% mucho menor a la de Mueller (94%) para el diagnóstico de sepsis.

Si comparamos el hallazgo de especificidad se parece mucho a la reportada por Nargis y colaboradores, en Bangladesh, comparó la PCT como prueba bioquímica de rutina con el PCR, encontrando especificidad para la PCT de 72% cercana a la de este trabajo que fue de 68.87%.

En el 2016, en Brasil con un punto de corte de 0.52ng/mL de PCT alcanzaron una sensibilidad de 86.7% y una especificidad de 85.3% superior a la de PCR. A diferencia de este trabajo la especificidad de la PCR fue ligeramente mayor a la de la PCT (71.74% vs 68.87%), aunque la sensibilidad de ambas fue de 100%.

En Colombia, 2016, realizó un estudio comparativo de biomarcadores de sepsis, encontrando como resultados que el ABC de PCT fue de 0.709 mientras que para PCR fue de 0.607. Mucho menores a las ABC que reportamos en este estudio que fue de 0.97 y 0.95 para PCT y PCR respectivamente.

Zhang y colaboradores, en China, 2017, realizaron un estudio en pacientes mayores de 85 años, obteniendo un ABC de 0.825 para PCR y un ABC de 0.819 para PCT hallando que para este grupo etario el PCR es tan bueno como PCT como biomarcador de sepsis. En nuestro estudio el ABC para PCR y PCT fue mayor a los reportados por Zhang y colaboradores, una explicación podría ser la no limitación en grupo etario de los participantes en el estudio. Usando el punto de corte de PCR 742mg/L obtuvieron una sensibilidad de 78% y una especificidad de 75%, mientras el punto de corte de PCT fue de 0.45ng/mL alcanzaron una sensibilidad de 72% y una especificidad de 70%. Nosotros usando un punto de corte de PCR de 8mg/L alcanzamos una sensibilidad de 100% y una especificidad de 71.74%, por otra parte usando el punto de corte para PCT de 0.5ng/mL obtuvimos una mayor sensibilidad (100%) pero una especificidad (68.87%) ligeramente menor a la reportada por Zhang y colaboradores.

4.3 CONCLUSIONES

- La sensibilidad de la Proteína C Reactiva y la Procalcitonina fue de 100% para el diagnóstico de bacteriemia, usando los puntos de corte > 8 mg/L y > 0.5 ng/mL respectivamente.
- La especificidad de la Proteína C Reactiva fue de 71.74% y de la Procalcitonina fue de 68.87% para el diagnóstico de bacteriemia, usando los puntos de corte > 8 mg/L y > 0.5 ng/mL respectivamente.
- La sensibilidad de ambas pruebas son iguales para el diagnóstico de bacteriemia, sin embargo la especificidad se mostró ligeramente mayor para la PCR.
- La frecuencia de hemocultivos positivos como diagnóstico de bacteriemia, en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta en el periodo Enero - Abril 2017 fue de 24.6%.

4.4 RECOMENDACIONES:

- Se recomienda la realización de estudios multicéntricos donde se describa diferentes realidades de la población atendida, variables biométricas para tener mayor información sobre la utilidad de estos biomarcadores.
- Realizar estudios donde se tome en cuenta los interferentes como otras patologías de base, enfermedad renal crónica, diabetes, neoplasias, disfunción hepática para poder observar sus obstrucciones.
- En posibles estudios de este tipo realizar una clasificación por grupo etario, debido a que este trabajo no se pudo obtener toda esa información por ser de carácter retrospectivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vijayan A, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *Journal of Intensive Care* (2017) 5:51. doi: 10.1186/s40560-017-0246-8.
2. Navon Venezia S, Ben Ami R, Schwaber M. Protocol for the Accelerated Detection of Extended-Spectrum β Lactamase Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Strains From Blood Culture. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 200 – 202.
3. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, et al. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J anaesthesiology* 2001;18(2):79–87. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1481-1491.
4. Usama M, Nermin A, Ayman A, Sultan MH. Serum procalcitonin in viral and bacterial meningitis. *J Glob Infect Dis.* 2011;3: 14–8118:146 -155.
5. Hina C, Juhua Z, Yin Z, Mir MA, Franklin M, Prakash SN, Mitzi N. Role of Cytokines as a Double-edged Sword in Sepsis. *In Vivo.* 2013;27(6):669–84.32:1162 – 1171.
6. Montoya-González C, Hernández-Luna A, Villalobos-Silva J, Aguirre-Sanchez J, Franco-Granillo J. Utilidad de procalcitonina como marcador diagnóstico temprano en choque séptico. 2009. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*; 23(4): 211- 217.
7. Sierra R. C Reactive protein and procalcitonin as markers of infection, inflammatory response, and sepsis. 2007. *Clinical Pulmonary Medicine*; 14:314-320.

8. Espinosa-Lopez F, Reyes- Jimenez A, Carrasco-Tobon G, Duarte-Mote J, Novoa-Farias O. Procalcitonin (PCT), C Reactive Protein (PCR) and its correlation with severity in early sepsis. 2011. Clinical Reviews and Opinions; 3(3): 26 -31.
9. Julián-Jiménez A, Candel F, González-Del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores para predecir bacteriemia en los pacientes con infección en urgencias. 2017. Rev Esp Quimioter; 30(4):245-256
10. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. 2014. Enferm Infecc Microbiol Clin; 32:177-190.
11. Sanchez-Yépez M, Aznar-Oroval E, Lorente-Alegre P, García-Lozano T, Picón-Roig I, Pérez-Ballesteros P, Ortiz-Muñoz B. Utilización de procalcitonina y proteína C reactiva como marcadores de infección en la neutropenia febril de pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. 2014. Enferm Infecc Microbiol Clin;32(7):418–423.
12. Green JP, Berger T, Garg N, Shapiro NI. Serum lactate is a better predictor of short-term mortality when stratified by C-reactive protein in adult emergency department patients hospitalized for a suspect infection. 2011. Ann Emerg Med;57:291-295.
13. http://www.wiener-lab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/pcr_turbitest_aa_sp.pdf.
14. Becker KL. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection and sepsis; clinical utility and limitations. 2008. Crit Care Med; 36:315-333.

15. http://www.sabes.it/download/kh/bozen/proca_deu_Cobas.pdf. Fecha de consulta: 15/0/18.
16. Mueller B, Harbath S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. 2007. BMC Infect Dis; 7:10
17. Nargis W, Ibrahim MD, Ahamed BU. Procalcitonin versus C-reactive protein: usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient. 2014. Int J Crit Illn Inj Sci; 4:195–199.
18. Young HK, Yoon SJ, Sin-Youl P, Kim SJ, Song PH. Procalcitonin determined at emergency department as an early indicator of progression to septic shock in patient with sepsis associated with ureteral calculi. 2016.
19. Pertuz Y., González G., Acosta S. Uso biomarcadores de inflamación o infección en el diagnóstico de sepsis, en unidades de cuidados intensivos de Santa Marta, Colombia. 2016. Revista Biosalud; 15(2): 28-36.
20. Zhang H, Wang X, Zhang Q, Xia Y, Liu D. Comparison of procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein for the diagnosis of sepsis and septic shock in the oldest old patients. 2017. BMC Geriatrics; 17:173
21. Zea-Vera A, Turin C, Ochoa T. Unificando los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. 2014. Rev Peru Med Exp Salud Publica; 31(2): 358–363.