

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente Mártir”

**PROCALCITONINA NORMAL O BAJA EN PACIENTES
CON BACTERIEMIA, SEPSIS O SHOCK SÉPTICO.**

Revisión bibliográfica.

TRABAJO DE FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE “GRADO EN
MEDICINA”

Presentado por:

D^a ANE ABAD PLOU

Tutor:

DR. JOSÉ ALBERTO LÓPEZ BAEZA

Valencia, 10 de mayo de 2023

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor, el Dr. López Baeza por su apoyo, entendimiento y dedicación en este trabajo.

A Juanma por ser el guía y proporcionarnos su ayuda. Gracias por los consejos, he aprendido mucho de ellos.

A Chema, gracias por tu atención como profesor y como persona. Siempre estaré eternamente agradecida.

A mis amigos de Valencia, gracias por estos seis años juntos. Desde el primer día que nos conocimos me habéis apoyado y cuidado. He crecido junto a vosotros y he aprendido mucho de cada uno. Me llevo un trocito de Valencia conmigo para siempre.

A Marta y Elena, el mayor regalo que me ha dado esta universidad. Juntas empezamos y juntas acabamos. Sin vuestra ayuda, consejos y apoyo constante no hubiese sido posible.

A mis amigos de siempre, por estar conmigo desde la distancia en esta etapa. Gracias por entenderme y ayudarme a desconectar y disfrutar tanto de las vacaciones.

Por último a mi familia, por quererme, protegerme y creer en mí. Ama, gracias por el esfuerzo y trabajo diario que haces por nosotras, gracias por enseñarme a disfrutar de esta profesión y de la vida, y sobre todo por confiar en mí y enseñarme a vivir libre a tu lado. Nunca dejaré de aprender de ti. Elena, hermanita, gracias por estar siempre para mí. Por compartir amistades, lloros, risas, pasiones y conocimientos conmigo. Sois el pilar fundamental de mi vida. Os quiero eternamente.

RESUMEN

Título: Procalcitonina normal o baja en pacientes con bacteriemia, sepsis o shock séptico.

Introducción: La procalcitonina es un biomarcador inflamatorio cuya concentración sérica se recoge como indicador de gravedad en pacientes con bacteriemia, sepsis o shock séptico. Sin embargo, actualmente se están registrando casos de pacientes con hemocultivo positivo, sepsis o shock séptico que presentan un nivel bajo de procalcitonina.

Objetivo: Conocer el estado actual de la bibliografía sobre la falta de incremento de procalcitonina en casos de bacteriemia, sepsis o shock séptico; en los que se presupone que los niveles sanguíneos van a ser altos.

Material y métodos: Estudio descriptivo transversal bibliográfico a partir de la recopilación de artículos mediante la búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline y Embase y en el portal bibliográfico Pubmed hasta abril del 2023. Se han estudiado los artículos que cumplen con los criterios de elegibilidad.

Resultados: Se identificaron 29 registros de los cuales 4 fueron incluidos por cumplir los criterios marcados. Se obtuvo además un artículo por búsqueda independiente, incluyendo entonces la revisión un total de 5 artículos. No se han observado diferencias significativas en la edad, sexo, ni en la mayoría de comorbilidades (HTA, diabetes...) que presentan aquellos pacientes con niveles de PCT bajos ($P > 0,05$). Destaca un aumento significativo en la necesidad de vasopresores y mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con PCT alta al diagnóstico, así como un menor nivel de PCT al diagnóstico en los pacientes con hemocultivo positivo para GP que en aquellos infectados por GN.

Conclusión: La bibliografía sobre la ausencia de incremento de PCT en casos de bacteriemia, sepsis o shock séptico es muy escasa y de bajo nivel de evidencia. Se considera conveniente investigar más esta relación, al igual que las características y evolución de estos pacientes.

Palabras claves: Bacteriemia, Sepsis, Choque Séptico

ABSTRACT

Title: Normal or low procalcitonin in patients with bacteraemia, sepsis or septic shock.

Introduction: Procalcitonin is an inflammatory biomarker whose serum concentration is collected as an indicator of severity in patients with bacteraemia, sepsis or septic shock. Presently, reports have been received of patients with positive blood cultures, sepsis, or septic shock who have low levels of procalcitonin.

Objective: The purpose of this study is to determine the current status of the literature on the lack of increase in procalcitonin levels in cases of bacteremia, sepsis, and septic shock; conditions in which blood levels are assumed to be high.

Material and methods: Cross-sectional descriptive study based on a bibliographic search of the Medline and Embase databases and the Pubmed bibliographic portal until April 2023. A review has been conducted of articles meeting the eligibility criteria.

Results: Twenty-nine records were identified, of which four were included as they met the established criteria. One article was obtained by independent search, including 5 articles in the review. No significant differences were observed in age, sex, or in the majority of comorbidities (HT, diabetes, etc.) in patients with low PCT levels ($P>0.05$). Patients with high PCT at diagnosis demonstrated an increased need for vasopressors and a higher rate of in-hospital mortality. Additionally, patients with positive blood cultures for GP may have a lower PCT level at diagnosis than those with GN infections.

Conclusions: The literature regarding the absence of increased PCT in cases of bacteraemia, sepsis or septic shock is scarce. The characteristics of these patients and their evolution as well as further research on this relationship are deemed necessary.

Keywords: Bacteremia, Sepsis, Shock, Septic

ÍNDICE DE CONTENIDO

1.	<i>INTRODUCCIÓN</i>	
1.1	Bacteriemia, sepsis y shock séptico	1
1.1.1.	Definiciones	1
1.1.1.1.	Escala SOFA y qSOFA.....	2
1.1.2.	Epidemiología	4
1.1.3.	Etiología	5
1.1.4.	Fisiopatología	8
1.1.5.	Diagnóstico	8
1.1.5.1.	Diagnóstico clínico.....	9
1.1.5.2.	Pruebas complementarias.....	12
a)	Hemograma.....	12
b)	Marcadores de infección bacteriana y sepsis.....	13
c)	Otros.....	14
1.1.5.3.	Diagnóstico microbiológico.....	15
a)	Hemocultivo.....	15
b)	Urocultivo.....	15
1.1.6.	Tratamiento	15
1.2.	Procalcitonina y su relación con la bacteriemia, sepsis y shock séptico	16
2.	<i>JUSTIFICACIÓN</i>	21
3.	<i>OBJETIVOS</i>	22
3.1.	Objetivo principal	22
3.2.	Objetivos secundarios	22
4.	<i>MATERIAL Y MÉTODOS</i>	23
4.1	Planteamiento metodológico	23
4.1.1	Pregunta de revisión	23
4.2	Planificación de la búsqueda	24
4.3	Diseño de la búsqueda	25
4.3.1	Descriptor	25
4.3.2	Bases de datos	26
4.4	Criterios de elegibilidad	27
4.5	Variables a estudio	28
4.5.1	Variables asociadas a la revisión bibliográfica	28
4.5.2	Variables principales asociadas al contenido de la muestra	28
4.6	Proceso de selección de la muestra	29

5.	<i>RESULTADOS</i>	30
5.1	Búsqueda bibliográfica	30
5.2	Resumen de los estudios de la muestra	31
5.2.1	Boussi LS, 2021.....	31
5.2.2	Hoeboer SH, 2015.....	32
5.2.3	Goodlet KJ, 2020.....	33
5.2.4	Choe EA, 2016.....	34
5.2.5	Yan ST, 2018.....	35
5.3	Resultados respecto a los estudios de la muestra	36
5.3.1	Nivel de evidencia.....	36
5.3.2	Origen de las publicaciones.....	38
5.3.3	Idiomas.....	38
5.3.4	Año de publicación.....	38
5.4	Resultados del contenido de los estudios de la muestra	39
5.4.1	Atendiendo a la sensibilidad de la PCT en los estudios.....	39
5.4.2	Atendiendo a la selección de los pacientes.....	40
5.4.3	Atendiendo a la media de edad de los pacientes.....	42
5.4.4	Atendiendo al sexo de los pacientes.....	42
5.4.5	Atendiendo a las comorbilidades.....	43
5.4.6	Atendiendo al foco de infección.....	44
5.4.7	Atendiendo a la evolución de los pacientes.....	45
5.4.8	Atendiendo al microorganismo causal en pacientes con PCT normal o baja.....	46
6.	<i>DISCUSIÓN</i>	48
7.	<i>CONCLUSIONES</i>	53
8.	<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	54
9.	<i>ANEXOS</i>	68

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de artículos PRISMA 2020. (77).....	30
Figura 2. Origen de las publicaciones de la muestra	38
Figura 3. Año de publicación de los artículos de la muestra	39
Figura 4. Sensibilidad de la PCT al diagnóstico de bacteriemia, sepsis o shock séptico en los artículos seleccionados	39
Figura 5. Media de edad de los pacientes de los estudios.....	42
Figura 6. Media de varones de los estudios	42

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Escala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) (11).....	3
Tabla 2. Interpretación de los niveles de procalcitonina (62)	18
Tabla 3. Factores relacionados con el aumento de procalcitonina (65-70).....	19
Tabla 4. Planteamiento del formato PICO.....	24
Tabla 5. Descriptores y términos MeSH.....	25
Tabla 6. Términos añadidos a la búsqueda bibliográfica.....	26
Tabla 7. Resumen del contenido (I).....	31
Tabla 8. Resumen del contenido (II)	32
Tabla 9. Resumen del contenido (III).....	33
Tabla 10. Resumen del contenido (IV).....	34
Tabla 11. Resumen del contenido (V).....	35
Tabla 12. Nivel de evidencia de la muestra	36
Tabla 13. Selección de la muestra de los estudios.....	40
Tabla 14. Comorbilidades de los pacientes de los estudios	43
Tabla 15. Foco de infección de los pacientes de los estudios	44
Tabla 16. Evolución de los pacientes de los estudios.....	45
Tabla 17. Microorganismo causal de los pacientes con bacteriemia y PCT baja de los estudios	47

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1. Búsqueda en la base de datos Medline	68
ANEXO 2. Búsqueda en la base de datos Embase	69
ANEXO 3. Búsqueda en el portal bibliográfico Pubmed	70
ANEXO 4. Documentos eliminados por estar duplicados.....	72
ANEXO 5. Artículos eliminados por tratarse de conferencias	75
ANEXO 6. Artículos eliminados tras análisis de título y resumen junto con el motivo de exclusión	77
ANEXO 7. Sistema GRADE (78).....	79
Categorías GRADE para la evaluación de la calidad de la evidencia.....	79

ÍNDICE DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

- *A. baumannii*: *Acinetobacter baumannii*
- ACCP: *American College of Chest Physician*
- ATB: antibiótico
- AUC: área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*)
- BIREME: Biblioteca Regional de Medicina
- BLEE: betalactamasas de espectro extendido
- CALC-1: *Calcitonin 1*
- CID: coagulación intravascular diseminada
- DeCS: Descriptores en Ciencias de la Salud
- *E. coli*: *Escherichia coli*
- ESICM: Sociedad Europea de Medicina Intensiva
- FiO₂: fracción inspirada de oxígeno
- GN: gram negativos
- GP: gram positivos
- GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
- HC: hemocultivo
- HTA: hipertensión arterial
- IHME: *Institute for Health Metrics and Evaluation*
- IL: interleucina
- INR: Índice Internacional Normalizado
- IQR: *Interquartile Range*
- IRA: insuficiencia renal aguda
- *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*
- lpm: latidos por minuto
- MeSH: *Medical Subject Headings*
- MMSA: *Staphylococcus aureus* meticilin sensible
- NN: neumonía nosocomial
- OR: *Odds Ratio*
- *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*

- PAM: presión arterial media
- PaO₂: presión arterial de oxígeno
- PB: *Publisher*
- PCR: proteína C reactiva
- PCT: procalcitonina
- PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*
- PSI: *Pneumonia Severity index*
- PT: *Publication Type*
- qSOFA: *quick SOFA*
- rpm: respiraciones por minuto
- SaO₂: saturación arterial de oxígeno
- SARM: *Staphylococcus aureus* meticilin resistente
- *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*
- SCCM: Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos
- SOFA: Evaluación Secuencial del Fallo Orgánico
- SRIS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
- SROC: *Summary Receiver Operating Characteristic*
- SSC: *Surviving Sepsis Campaign*
- SUH: Servicios de Urgencias Hospitalarias
- TAD: terapia antimicrobiana dirigida
- TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Bacteriemia, sepsis y shock séptico

1.1.1 Definiciones

La bacteriemia se define como la presencia de bacterias viables en el torrente sanguíneo. La sangre es un ambiente estéril compuesto por una parte líquida, el plasma (agua, sales y proteínas) y una sólida, representada por glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. El torrente circulatorio es un circuito cerrado, por tanto, la detección de alguna bacteria es un hallazgo patológico (1,2).

La bacteriemia puede ser transitoria sin repercusiones o tener consecuencias metastásicas o sistémicas. Éstas incluyen la sepsis y el shock séptico (3).

La definición de sepsis y shock séptico se ha ido actualizando a lo largo de los años. En la conferencia de consenso de la *American College of Chest Physicians* y la *Society of Critical Care Medicine ACCP/SCCM* en 1991, la sepsis fue definida por primera vez como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) causado por una infección probable o confirmada, por lo que debía cumplir 2 o más de los siguientes criterios:

- Temperatura inferior a 36°C o superior a 38°C
- Frecuencia cardiaca superior a 90 lpm
- Frecuencia respiratoria superior a 20 rpm o presión parcial arterial de dióxido de carbono inferior a 32 mmHg
- Recuento de glóbulos blancos inferior a $4 \times 10^9/L$ o superior a $12 \times 10^9/L$ o más del 10% de células en cayado.

Además, existía el concepto de sepsis grave como la progresión de la sepsis a disfunción orgánica. La sepsis grave también podía evolucionar a shock séptico definido como una situación de hipotensión inducida la por sepsis que persiste a pesar de la reanimación adecuada con líquidos. Estos criterios fueron revisados en 2001 por su falta de especificidad,

pero no se ofrecieron alternativas novedosas, ya que solo se añadieron algunas variables clínicas y de laboratorio (4,5).

Algunos estudios, como el de Brown *et al.* (2005), demostraron que el diagnóstico de sepsis por parte de los médicos podía no coincidir con las definiciones internacionales (6).

En 2014, la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM) y la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM) convocaron a un grupo de trabajo internacional de 19 especialistas en patobiología, estudios clínicos y epidemiología de la sepsis para valorar una nueva terminología que pudiera hacer frente a estas discordancias. A través de reuniones, procesos Delphi, análisis de bases de datos y votaciones se acordaron las definiciones actuales conocidas como Sepsis-3 (7).

La sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. Los criterios clínicos también incluyen una infección sospechada o documentada y la elevación aguda de dos o más puntos en la evaluación secuencial del fallo orgánico (SOFA) como indicador de disfunción orgánica. Estos pacientes tendrían un riesgo de muerte próximo al 10% (8).

El diagnóstico de shock séptico hace referencia a aquellos pacientes con sepsis que a pesar de la reposición correcta de volumen requieren medicamentos vasopresores para mantener la presión arterial media mayor o igual a 65 mmHg, con el lactato en suero mayor a 2 mmol/L (18 mg/dL). La tasa de mortalidad asociada es del 40%. El concepto de sepsis grave fue eliminado (8).

1.1.1.1. Escala SOFA y qSOFA

La escala SOFA (*Sequential [sepsis-related] Organ Failure Assessment*) es el sistema de puntuación que describe la evolución clínica del paciente como marcador del grado de disfunción orgánica y predictor de la mortalidad (9). Según Lopes *et al.*, independientemente de la puntuación inicial, un aumento de la puntuación SOFA durante las primeras 48 horas

en la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) predice una tasa de mortalidad de al menos el 50% (10).

Los parámetros analizados en este sistema de puntuación son: la función pulmonar, la coagulación, la función hepática, la cardiovascular, la renal y la neurológica. Como se ha comentado anteriormente, un aumento de 2 puntos respecto a la puntuación basal ayuda al diagnóstico de sepsis.

Tabla 1. Escala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) (11)

	0	1	2	3	4
Respiración^a PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg) o SaO ₂ /FiO ₂	>400	<400 221-301	<300 142-220	<200 67-141	<100 <67
Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirrubina (mg/dL)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
Cardiovascular^b Tensión arterial	PAM ≥ 70 mmHg	PAM <70 mmHg	Dopamina a <5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5,1-15 o epinefrina a ≤0,1 o norepinefrina a ≤0,1	Dopamina a dosis >15 o epinefrina >0,1 o norepinefrina a >0,1
Sistema Nervioso Central Escala de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 <500	>5,0 <200

PaO₂: presión arterial de oxígeno; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; PAM: presión arterial media; ^aPaO₂/FiO₂ es la relación utilizada preferentemente para valorar la oxigenación. Si no está disponible se usa la SaO₂/FiO₂; ^bMedicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina como µg/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.

La escala SOFA se utiliza frecuentemente en la recogida de datos de ensayos clínicos en la UCI. Sin embargo, su uso resulta poco práctico debido a la complejidad del método, la falta de datos necesarios para un gran número de pacientes y la posible identificación tardía en comparación con otros métodos. Reconociendo estas limitaciones, el grupo de trabajo

SCCM/ESICM describió un método simplificado denominado “quick SOFA” para facilitar la identificación de los pacientes potencialmente en riesgo de morir por sepsis (12).

La puntuación qSOFA consta de tres variables clínicas:

- Presión arterial sistólica menor o igual a 100 mmHg.
- Frecuencia respiratoria mayor o igual a 22 rpm.
- Alteración mental: puntuación de la escala de coma de Glasgow menor de 15.

Cada parámetro suma un punto, por lo que un resultado en la escala qSOFA mayor o igual a 2 puntos sugiere un mal pronóstico de la enfermedad. Este modelo clínico ofrece una validez predictiva similar a la de la puntuación de la escala SOFA fuera de la UCI y proporciona criterios sencillos a pie de cama para identificar a los pacientes adultos con sospecha de infección con más probabilidades de tener una peor evolución (13).

1.1.2 Epidemiología

La incidencia de la sepsis, así como su morbimortalidad, representan un grave problema de salud mundial. El estudio realizado por el *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) estimó una incidencia mundial de la sepsis de 48,9 millones de casos y 11 millones de muertes en 2017 (14).

En Estados Unidos, según el estudio de FB Mayr *et al.* (2014) la incidencia se estima en 300 casos por 10^5 habitantes al año y aproximadamente la mitad de ellos ocurren fuera de la UCI, falleciendo un 25% durante la hospitalización. Esta cifra se eleva hasta el 50% de pacientes en aquellos que desarrollan shock séptico (15).

En España, los resultados del estudio de Azkárate *et al.* (2016) sitúan la incidencia de sepsis en 104 por 10^5 habitantes al año, con una tasa de mortalidad del 20,5%. El número de nuevos casos al año de shock séptico es menor: 31 por 10^5 habitantes. No obstante, la tasa de mortalidad es elevada aproximándose a la mitad de los casos (45,7%). En América Latina se informan tasas de mortalidad más elevadas que en los países desarrollados, especialmente en la población menor de 50 años de edad, debido al mayor número de enfermedades infectocontagiosas y factores de riesgo (16).

Cabe destacar pues, que los porcentajes de incidencia son en general aproximados debido a la dificultad en la obtención de datos por la controversia en la definición de conceptos relacionados con la sepsis y la diversidad de diagnósticos realizados en los distintos hospitales. Además, numerosos estudios muestran una tendencia creciente en el número de casos de sepsis anuales en relación con la mayor susceptibilidad a la infección debido al aumento de la esperanza de vida, la mayor supervivencia de pacientes oncológicos o el mayor número de sujetos sometidos a tratamientos inmunosupresores o terapias biológicas (17).

1.1.3 Etiología

Las bacterias pueden acceder a la sangre por diversas vías y debemos identificarlas para conocer la etiología más probable de la bacteriemia. Según Cisneros-Herreros *et al.* (2007), la necesidad de una aplicación práctica a nivel clínico de la información recogida en diferentes estudios es de crucial necesidad. Tal y como proponen en su guía, el conocimiento de la epidemiología y etiología de este síndrome clínico es determinante en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de todo paciente con bacteriemia (18).

Se recomienda clasificar la bacteriemia según el lugar de adquisición ya que según la existencia de contacto o no con algún tipo de asistencia sanitaria podemos guiarnos hacia el diagnóstico etiológico más probable. Los tres grandes grupos son: bacteriemia de adquisición comunitaria, bacteriemia asociada a los cuidados sanitarios y bacteriemia de adquisición nosocomial.

- Bacteriemia de adquisición comunitaria

Las bacteriemias de origen comunitario son aquellas detectadas en las primeras 48 horas de hospitalización, sin haber mediado durante ese período ninguna actividad asistencial que pudiera inducirla. Se presentan en los servicios de urgencias hospitalarias en un porcentaje entre 36-50% (18). Sin embargo, esta incidencia es aproximada y puede variar según los estudios realizados al respecto.

El estudio de la etiología de las bacteriemias de origen comunitario muestra un evidente predominio de las bacterias gramnegativas sobre las grampositivas. Destacan entre ellas *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, seguidas por *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus faecalis*. Cabe destacar que los porcentajes de incidencia de infección por cada uno de estos microorganismos varía según los estudios y los centros hospitalarios implicados. Aunque un 9% de las bacteriemias comunitarias sean de origen desconocido, los focos principales de infección son el tracto urinario, el aparato respiratorio y el abdomen (18).

Con una morbimortalidad creciente, el porcentaje aproximado se sitúa entre el 11-16% siendo la situación clínica al diagnóstico el factor pronóstico más importante. Por lo que un diagnóstico temprano podría reducir esta tasa de mortalidad observada (18). Otro factor determinante es la aparición de resistencias a los antimicrobianos. En el estudio de Mormeneo Bayo *et al.* de 2022, se observó un aumento del número de bacteriemias por *K.pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y un descenso de las producidas por *E.coli* BLEE y *S.aureus* meticilin resistente (SARM) respecto al año 2019 (19).

- Bacteriemia nosocomial

Se define como cualquier bacteriemia detectada en un paciente hospitalizado más de 48 horas, pudiendo manifestarse también después de haber sido dado de alta al domicilio. Se estima que afecta a un 5-10% de los pacientes que ingresan en el hospital. El 25% de los casos ocurre en los pacientes ingresados en la UCI (20).

En cuanto a la etiología, los microorganismos más frecuentes en la UCI son las bacterias grampositivas, concretamente los estafilococos coagulasa negativos, seguidos del *S. Aureus* y el *Enterococcus spp.* Los gramnegativos más frecuentes son la *Pseudomonas aeruginosa* y las enterobacterias (21).

La importancia actual de la bacteriemia nosocomial por estafilococos coagulasa negativa se debe al mayor uso de dispositivos intravasculares y la creciente administración de antibióticos para infecciones por gramnegativos que favorecen la selección de los microorganismos grampositivos (22).

El origen más común de estas bacteriemias es el catéter intravascular, seguido de la infección del tracto respiratorio, la infección abdominal y el tracto genitourinario. No obstante, hay que tener en cuenta que también hay un gran número de bacteriemias de origen desconocido (22).

La mortalidad global por las bacteriemias de adquisición nosocomial oscila entre el 27 y 37% dependiendo de la etiología. Cabe destacar el aumento de mortalidad por el mayor número de bacterias multiresistentes como SARM, enterobacterias productoras de BLEE, e incluso potencialmente panresistentes como *A. baumannii* y *P. aeruginosa* (21).

- Bacteriemia asociada a los cuidados sanitarios

La bacteriemia asociada a cuidados sanitarios incluyen aquellas que se adquieren como resultado de procedimientos invasivos realizados en el hospital el día del ingreso, las que se adquieren en residencias de ancianos o centros de cuidados de larga duración, las que se producen en pacientes ambulatorios que tienen dispositivos invasivos de larga duración y/o contacto frecuente con centros sanitarios, y las que se producen en pacientes que fueron dados de alta poco antes del ingreso actual (23).

La bacteriemia asociada a la asistencia sanitaria es similar a la bacteriemia nosocomial en relación a la frecuencia de comorbilidades, fuente de infección, patógenos y sus patrones de susceptibilidad, así como la tasa de mortalidad durante el seguimiento. Debido a sus características, aproximadamente el 39% de las bacteriemias hasta ahora consideradas de la comunidad serían reclasificadas en este grupo (24).

Etiológicamente, se muestra un gran predominio de las bacterias gramnegativas (64%) siendo *Escherichia Coli*, *Staphilococcus Aureus* y *Klebsiella pneumoniae* los gérmenes que

con mayor frecuencia causan bacteriemia. Destacan las bacteriemias con focos de origen urinario, piel y partes blandas relacionadas con el grupo *Proteus-Morganella-Providencia*. En cuanto a las resistencias, la proporción de *S. Aureus* meticilin resistente (SARM) es elevada, especialmente en pacientes que proceden de centros de larga estancia (18).

La mortalidad de pacientes con bacteriemia asociada a los cuidados sanitarios oscila entre el 20 y el 24% (18).

1.1.4 Fisiopatología

La fisiopatología de la sepsis y el shock séptico se basa en la respuesta exagerada del huésped debido a la liberación de mediadores proinflamatorios, teniendo un papel fundamental las citoquinas. Entre ellas cabe destacar: la interleucina-1 beta (IL-1 β), la interleucina-6 (IL-6), la interleucina-8 (IL-8) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (25).

La respuesta desregulada del organismo da lugar a numerosas alteraciones tanto intravasculares como extravasculares, fallando los mecanismos de la homeostasis del paciente. Los factores proinflamatorios producen vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, coagulopatías y, como hemos comentado anteriormente, la disfunción de los órganos, entre otras. Por ello, es importante reconocer la patología y las posibles complicaciones (26).

1.1.5 Diagnóstico

El diagnóstico de bacteriemia se basa en el hallazgo de bacterias en el torrente sanguíneo por métodos microbiológicos. El estándar de referencia y la primera línea en el diagnóstico de la bacteriemia es el hemocultivo (27).

El diagnóstico de sepsis se apoya en la sintomatología, signos clínicos y en los datos de laboratorio basados en pruebas bioquímicas, hematológicas y microbiológicas que apoyan la definición de sospecha de infección, disfunción orgánica e hipoxia tisular global.

1.1.5.1 Diagnóstico clínico

La sepsis tiene una presentación variable dependiendo de cada individuo, con manifestaciones clínicas inespecíficas que pueden incluso no ser evidentes hasta una fase avanzada de la enfermedad.

La anamnesis es fundamental en todo paciente hemodinámicamente estable. Se debe obtener una historia detallada de la enfermedad actual, de las características de la sintomatología y del tiempo de evolución de la misma. Asimismo, es necesario recoger información de los antecedentes personales del paciente. Entre los datos a conocer se encuentran entre otros, las alergias medicamentosas, los antecedentes patológicos relevantes y enfermedades crónicas, la medicación habitual, los tratamientos antibióticos previos y la colonización previa por gérmenes potencialmente patógenos (28).

El conocimiento de las comorbilidades de cada paciente y la sintomatología según el foco de infección también juegan un papel trascendental en el diagnóstico de la patología.

- Manifestaciones sistémicas

La fiebre es la manifestación más común de la sepsis. Sin embargo, puede estar ausente especialmente en ancianos, alcohólicos crónicos e inmunodeprimidos. La presencia de hipotermia se asocia a mayor riesgo de mortalidad (29).

El síndrome constitucional está constituido por astenia, anorexia y pérdida involuntaria de peso. Esta triada es muy inespecífica ya que se asocia a multitud de enfermedades y procesos neoplásicos (29).

- Manifestaciones cardiovasculares

La sepsis es una situación hipermetabólica con gran consumo de oxígeno y de glucosa. Para que el organismo pueda seguir realizando sus funciones vitales, se pone en marcha un mecanismo de compensación basado en el aumento del gasto cardíaco¹, con taquicardia. Sin embargo, a diferencia de otros tipos de shock, los pacientes sépticos presentan vasodilatación con disminución de las resistencias vasculares debido a una activación inapropiada de mecanismos vasodilatadores y el fracaso de los mecanismos vasoconstrictores (30).

Así, el paciente con sepsis puede presentar taquicardia, piel caliente con enrojecimiento, relleno capilar lento y en caso de shock, hipotensión (29).

- Manifestaciones pulmonares

La insuficiencia respiratoria aguda aumenta la mortalidad a corto plazo en pacientes con sepsis, por lo que es de gran importancia reconocer las alteraciones de los parámetros respiratorios (31). Debemos realizar una exploración física detallada basada en la observación de signos externos, la auscultación pulmonar y la medición de la saturación de la hemoglobina por medio del pulsioxímetro (28).

Los pacientes sépticos generalmente presentan taquipnea e hiperventilación, aunque en los casos más graves, con el shock instaurado, el paciente puede presentar bradipnea. La tos, el dolor de garganta o la disfagia, constituyen otras manifestaciones de daño de las vías respiratorias (28).

La auscultación pulmonar puede ser útil para detectar un foco infeccioso pulmonar (neumonía o empiema) o la existencia de edema secundario a disfunción cardíaca (28).

¹ Gasto cardíaco: Cantidad de sangre que bombea el corazón en un minuto (L/min), igual al producto del volumen sistólico por el número de latidos por minuto (frecuencia cardíaca).

Se debe prestar especial atención al síndrome de dificultad respiratoria aguda ya que es una complicación grave, con un 7% de incidencia en pacientes sépticos (32). En estos casos, la existencia de edema se atribuye al aumento de la permeabilidad capilar pulmonar (28).

- Manifestaciones neurológicas

Las alteraciones del estado mental son frecuentes en los pacientes sépticos y se asocian a una mortalidad significativamente mayor (33). El paciente puede presentar alteración del sueño/vigilia, desorientación, alucinaciones, agitación, rigidez de nuca y convulsiones, entre otros. La exploración neurológica es crucial, especialmente en ancianos, en los que la alteración del estado mental puede ser la única manifestación de sepsis (34).

- Manifestaciones genitourinarias

Las infecciones del aparato genitourinario pueden dar lugar a numerosos signos y síntomas como, por ejemplo: disuria, polaquiuria, hematuria, piuria, dolor abdominal bajo, sensibilidad costovertebral, flujo vaginal o sangrado (35).

Las complicaciones genitourinarias son comunes en los pacientes sépticos. El fallo renal agudo predice una mayor mortalidad con mayor repercusión sistémica (36). También se observa un peor pronóstico en aquellos que desarrollan hiperpotasemia o acidosis metabólica (35).

- Manifestaciones gastrointestinales

El cuadro séptico puede provocar numerosos síntomas gastrointestinales. La gran mayoría son inespecíficos por lo que es importante realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías. El fallo orgánico en el contexto de la sepsis puede manifestarse con dolor, distensión abdominal, disminución de los ruidos intestinales, diarrea (sanguinolenta o no) o vómitos (37).

Ya que el hígado desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis, es importante realizar pruebas complementarias para analizar su estado. La disfunción hepática séptica se diagnostica por un aumento de la concentración de bilirrubina superior a 2 mg/dL y coagulopatía con Índice Internacional Normalizado (INR) superior a 1,5 (38).

1.1.5.2 Pruebas complementarias

a. Hemograma

La fuga extravascular de fluidos debida al cuadro séptico puede producir inicialmente hemoconcentración, dando lugar a una eritrocitosis relativa. Con el tiempo, sin embargo, la alteración más común es la anemia. El diagnóstico se establece a partir de la concentración de hemoglobina y es de origen multifactorial pudiendo ser el resultado de una pérdida de sangre, hemodilución, disminución de la producción (anemia hipoproliferativa) o aumento de la destrucción (anemia hemolítica) de los glóbulos rojos (39).

Las alteraciones leucocitarias son usuales. Como ya se ha comentado, el recuento de glóbulos blancos inferior a $4 \times 10^9/L$ o superior a $12 \times 10^9/L$ o más del 10% de células en cayado es uno de los cuatro criterios del SIRS para establecer un diagnóstico de sepsis en los pacientes con sospecha de infección. La leucocitosis neutrofílica es una manifestación frecuente resultado de varios procesos: el reclutamiento de los neutrófilos maduros del pool marginado al pool circulante, la movilización de neutrófilos maduros y en desarrollo de la médula ósea y el aumento de leucopoyesis. La neutropenia también puede producirse en pacientes adultos, aunque es más común en los niños (39).

En cuanto a la alteración de plaquetas, la trombocitopenia es un hallazgo frecuente. En numerosos ensayos clínicos se emplea como marcador de disfunción hematológica (39). El estudio de Braughman RP *et al.* identificó la sepsis como uno de los principales factores de riesgo de trombocitopenia (40). El recuento plaquetar también está relacionado con el pronóstico de los pacientes críticos (41).

b. Marcadores de infección bacteriana y sepsis

- Proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR) es un parámetro de fase aguda sintetizado por las células hepáticas tras la estimulación de diversas citoquinas inflamatorias, principalmente de la interleucina 6. La PCR tiene capacidad de enlace a la fosfocolina, por lo que puede unirse a los fosfolípidos de la membrana de los microorganismos patógenos y de las células propias dañadas. Su importancia radica en la capacidad de activar la cascada del complemento y unirse a los fagocitos, formando parte de la respuesta inmune humoral y celular (42).

La PCR es un marcador inflamatorio, por lo que también puede verse aumentada en otros procesos inflamatorios agudos no infecciosos como en el caso de los politraumatizados o los síndromes coronarios agudos (43-44).

La medida de los niveles sanguíneos de PCR es importante ante cualquier sospecha de infección, ya que se le reconoce gran capacidad de estratificación de la gravedad. Cuanto más grave es el daño tisular y la respuesta inflamatoria estimulada, mayores son los niveles de PCR. Asimismo, los niveles más altos de PCR se correlacionan con un peor pronóstico de la enfermedad (45). La mayor limitación de esta proteína es la incapacidad para determinar la etiología (46).

- Procalcitonina

La procalcitonina es un marcador bioquímico muy sensible en la detección de infecciones bacterianas. Como se comenta más adelante, es una proteína importante a la hora de diagnosticar la sepsis y el shock séptico, ya que sus niveles elevados nos orientan hacia el patógeno causal y el uso de antibióticos. Un nivel elevado de procalcitonina y su falta de disminución durante el tratamiento, es señal de mal pronóstico (47).

c. Otros

El equilibrio ácido-base, el lactato o el estado de la coagulación pueden suponer una ayuda importante para valorar la repercusión sistémica, la gravedad y el pronóstico de la enfermedad.

La acidosis metabólica es muy frecuente en los pacientes sépticos, y en caso de shock séptico es muy característica la acidosis láctica (48). De hecho, el lactado elevado forma parte de la definición de shock séptico. El aumento del nivel de lactato se correlaciona con la hipoxia tisular, aunque podría atribuirse a otros factores (49). La medición de la lactacidemia es fundamental, ya que ofrece información de la evolución del paciente y de la respuesta a la terapia. Su descenso en las primeras horas de tratamiento es un signo de buen pronóstico, mientras que los niveles elevados mantenidos se asocian a una alta mortalidad (50).

Por otro lado, la sepsis se asocia a una activación de la coagulación. Numerosos estudios demuestran la existencia de una amplia interacción entre la inflamación y la hemostasia (51). Ésta puede presentar desde una mínima alteración en los parámetros básicos de laboratorio, hasta una coagulación intravascular diseminada. La CID ha sido reconocida como una complicación mortal en la sepsis (52).

1.1.5.3 Diagnóstico microbiológico

a. Hemocultivo

El hemocultivo es el *gold standard* en la detección de la bacteriemia, ya que permite identificar el microorganismo causal y la sensibilidad de éste a los antibióticos. La técnica debe realizarse de forma estéril, antes de la introducción del antibiótico si es posible, tomando dos muestras de sangre separadas en el tiempo y cultivándolas en medios específicos. La administración previa de antibióticos, así como la contaminación durante el procesamiento de la muestra pueden alterar el resultado con falsos negativos y falsos positivos respectivamente (53).

Numerosos estudios han demostrado que la existencia de protocolos en los hospitales para la realización de la prueba ha reducido significativamente el uso de antibióticos de amplio espectro, la estancia hospitalaria y la mortalidad de los pacientes (54).

b. Urocultivo

El urocultivo es una prueba valiosa para orientar el foco de origen de la sepsis. La orina es un fluido estéril, por lo que el aislamiento de un germen se relaciona con una posible infección (55).

1.1.6 Tratamiento

El tratamiento de la sepsis y el shock séptico se fundamenta en la terapia antimicrobiana y las medidas de soporte vital. Numerosos estudios han demostrado que el manejo precoz de estos pacientes se asocia con una reducción significativa de la mortalidad (56).

En el año 2002, la Sociedad de Medicina de Cuidados Intensivos (SCCM) y la Sociedad Europea de Medicina Intensiva formaron la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC). Se recogió información de un gran número de estudios internacionales y se redactó una guía con recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con sepsis y shock séptico (57).

En primer lugar, se resalta que es importante el análisis rápido y exhaustivo del paciente con el fin de individualizar las medidas de soporte requeridas, monitorizando las constantes y canalizando dos vías venosas periféricas. Las medidas de soporte se basan en garantizar una correcta perfusión tisular y ventilación pulmonar, además de mantener el equilibrio metabólico. Se recomienda la administración de soluciones de cristaloides, así como fármacos inotrópicos y vasopresores en caso de que la respuesta no fuera suficiente. En cuanto al soporte ventilatorio, la SSC recomienda la administración oxígeno suplementario si hay hipoxemia, y valorar la ventilación mecánica en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave. Por último, es necesaria la medición de la glucemia para evitar descompensaciones metabólicas (58).

Respecto a la terapia antimicrobiana, la administración temprana es fundamental para mejorar el pronóstico. Tras la extracción de la muestra para los cultivos, se recomienda el inicio del tratamiento antibiótico de amplio espectro. Una vez se identifique el microorganismo causal, el tratamiento se orienta hacia la terapia antimicrobiana dirigida (TAD). Ésta se basa en la indicación de antimicrobianos a los que mayor susceptibilidad tenga el agente causal (58).

1.2 Procalcitonina y su relación con la bacteriemia, sepsis y shock séptico

La procalcitonina (PCT) es el polipéptido precursor de la calcitonina, hormona relacionada con el metabolismo del calcio y fósforo, y se compone de 116 aminoácidos. Su importancia radica como biomarcador considerándose un reactante de fase aguda, ya que no tiene actividad hormonal reconocida (59).

El origen de la síntesis de la PCT se basa en la transcripción del gen de la calcitonina 1 (CALC-1) localizado en el brazo corto del cromosoma 11 y tiene lugar fundamentalmente en las células C de la glándula tiroidea y, en menor medida, en el tejido neuroendocrino de otros órganos como los pulmones y el intestino (59).

En condiciones normales no se libera a la circulación o se detecta en niveles muy bajos ($\leq 0,1$ ng/mL). Sin embargo, las infecciones bacterianas u hongos pueden activar su producción en cualquier parénquima por la liberación de mediadores inflamatorios como IL-6, IL-beta, TNF-alfa y, especialmente, de endotoxinas. En estos tejidos no se puede escindir en calcitonina y, como consecuencia, se acumula (59). Es conocido, además, que en las infecciones sistémicas, sepsis y shock séptico se producen aumentos más marcados que en las infecciones locales (59-60).

En cuanto a las infecciones víricas, el valor de la PCT no aumenta ya que estimulan la secreción de IFN-gamma, interferón que inhibe la producción de procalcitonina (61).

Por ello, la PCT se reconoce como un biomarcador útil de infección bacteriana. Se considera que (62):

- Los niveles plasmáticos normales o bajos tienen un fuerte valor predictivo negativo de infección bacteriana si las manifestaciones clínicas superan las 6-12 horas.
- Si la evolución de la infección es menor de 6 horas, puede repetirse la determinación de la PCT a las 6-12 horas.
- Las concentraciones plasmáticas $\geq 0,5$ ng/mL se consideran anormales y se atribuyen a infecciones localizadas.
- En caso de sepsis y shock séptico estos valores superan los 10 ng/mL.
- En ciertas infecciones bacterianas, como la endocarditis, la tuberculosis o la bacteriemia estafilocócica; o la candidemia, el comportamiento de los niveles de PCT resulta de poca utilidad para guiar la antibioterapia.

Tabla 2. Interpretación de los niveles de procalcitonina (62)

Procalcitonina (ng/mL)	Interpretación
< 0,05	Niveles normales
0,05 – 0,5	Infección bacteriana localizada (sepsis poco probable)
0,5 – 2	Infección sistémica probable (riesgo moderado de sepsis)
2 – 10	Sepsis grave probable
>10	Shock séptico

En presencia de una infección bacteriana, se acepta que la PCT aumenta en proporción a la gravedad del cuadro, ya que su incremento se debe a la producción de monocitos y macrófagos (células relacionadas con el insulto inflamatorio) y de hepatocitos. Las concentraciones elevadas de PCT y la ausencia de aclaramiento están fuertemente asociadas con la mortalidad en los pacientes sépticos (63-64).

La elevación de la PCT ocurre en respuesta a un proceso inflamatorio, por lo que no es exclusivo de la infección bacteriana o fúngica y se puede presentar en una diversidad de situaciones (ver tabla 3).

Tabla 3. Factores relacionados con el aumento de procalcitonina (65-70)

Factores relacionados con el aumento de procalcitonina
<ul style="list-style-type: none">• Infección bacteriana• Infección fúngica• Paludismo• Situaciones con respuesta inflamatoria aguda importante<ul style="list-style-type: none">○ Cirugía mayor○ Golpe de calor○ Pancreatitis○ Traumatismos graves○ Quemaduras graves○ Shock cardiogénico○ Síndrome de disfunción de múltiples órganos• Insuficiencia renal crónica (disminución del aclaramiento)• Tratamientos que estimulan la liberación de citosinas<ul style="list-style-type: none">○ OKT3○ Globulinas antilinfocíticas○ Alemtuzumab○ IL-2○ Transfusión de granulocitos• Síndromes paraneoplásicos<ul style="list-style-type: none">○ Carcinoma medular de tiroides○ Carcinoma de pulmón de células pequeñas

En comparación con la proteína C reactiva, el aumento de los niveles de PCT comienza de modo rápido a partir de las 2-4 horas del inicio de la infección y alcanza el punto máximo más precozmente (a las 12-24 horas) (71). Con la resolución de la infección, el descenso es asimismo más rápido, de modo que si hay buena respuesta a la antibioterapia la PCT

disminuye en torno al 50 % en 24 horas. La vida media de la procalcitonina es de 24-35 horas. Se elimina en parte por el riñón, pero principalmente lo hace debido a la acción de enzimas proteolíticas (59).

No está claro cuál es el papel de la PCT. Algunos autores la consideran un amplificador de la cascada inflamatoria. Otros creen que ejerce alguna función sobre el metabolismo del calcio, la cascada de citocinas y la modulación de la síntesis de óxido nítrico. En definitiva, todavía no se ha conseguido definir con exactitud el rol de dicho polipéptido (72).

2. JUSTIFICACIÓN

La medición de los niveles de procalcitonina se recoge en numerosos hospitales como marcador fiable de gravedad en pacientes con bacteriemia, sepsis y shock séptico por su elevado valor predictivo negativo. Además, existen numerosos programas de administración de antimicrobianos que utilizan estos valores para el manejo del paciente. Sin embargo, hoy en día se están registrando casos de pacientes con hemocultivo positivo que presentan un nivel bajo de procalcitonina.

Las consecuencias de las infecciones en el torrente sanguíneo pueden ser letales, por lo que un diagnóstico precoz es fundamental. Desde su descubrimiento en 1993, la procalcitonina ha sido objeto de numerosos estudios relacionados con el diagnóstico precoz y la terapia antimicrobiana en pacientes con bacteriemia, sepsis o shock séptico.

Actualmente, estudios se han dirigido a evaluar los casos con bacteriemia confirmada y procalcitonina no elevada. Esta revisión bibliográfica se fundamenta en recoger estos estudios y valorar si la procalcitonina es realmente un marcador fiable de gravedad en aquellos pacientes diagnosticados de bacteriemia, sepsis o shock séptico.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

Conocer el estado actual de la bibliografía sobre la ausencia de incremento de procalcitonina en casos de bacteriemia, sepsis o shock séptico; en los que se presupone que los niveles sanguíneos van a ser altos.

3.2. Objetivos secundarios

- Describir las características de los pacientes con bacteriemia, sepsis o shock séptico y procalcitonina normal o baja.
- Exponer la evolución de los casos de bacteriemia, sepsis o shock séptico que no experimentan aumento de procalcitonina.
- Identificar en la literatura las razones de este comportamiento del biomarcador.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Planteamiento metodológico

Se ha realizado un estudio descriptivo transversal bibliográfico de los artículos recuperados mediante revisión bibliográfica. Este método de trabajo académico se basa en efectuar una recopilación de documentos científicos ya existentes realizando, mediante la evaluación de los mismos, un estudio sobre una determinada pregunta de investigación.

La metodología escogida tiene como fin obtener y seleccionar la información disponible sobre el tema a tratar, evitando asimismo los posibles sesgos de publicaciones no reconocidas por las bases de datos o aquellos que no cumplan los criterios de elegibilidad de la investigación a realizar.

4.1.1. Pregunta de revisión

La metodología de búsqueda se ha enfocado en la pregunta de investigación PICO, estrategia reconocida en el ámbito clínico con la finalidad de estructurar la cuestión planteada. El formato PICO se divide en las interrogantes: P (población/*population*), I (intervención/*intervention*), C (comparación/*comparator*) y O (resultado/*outcome*) (73). En la investigación a realizar, la población a estudiar serían aquellos pacientes adultos diagnosticados de bacteriemia, sepsis o shock séptico. La intervención hace referencia a los niveles normales o bajos de procalcitonina al diagnóstico. En este estudio no hay criterio de comparación necesario, por lo que el apartado de comparación queda desocupado. Finalmente, como resultados tendríamos la evolución de los pacientes con bacteriemia, sepsis o shock séptico. La pregunta de investigación de nuestro estudio queda estructurada de la siguiente manera (tabla 4):

Tabla 4. Planteamiento del formato PICO

Población	Pacientes adultos con bacteriemia, sepsis o shock séptico
Intervención	Niveles normales o bajos de procalcitonina al diagnóstico de bacteriemia, sepsis o shock séptico
Comparación	
Resultados	Evolución de los pacientes con bacteriemia, sepsis o shock séptico

El planteamiento e identificación de nuestros componentes a estudio mediante el formato PICO permitió la formulación de la siguiente pregunta de investigación: ¿El hallazgo de niveles normales o bajos de procalcitonina al diagnóstico de bacteriemia, sepsis o shock séptico en pacientes adultos se asocia con la evolución de la enfermedad?

4.2 Planificación de la búsqueda

La revisión bibliográfica a realizar requiere una búsqueda exhaustiva en las bases de datos bibliográficas. La información recogida en este estudio se ha obtenido por consulta directa a la literatura científica recogida en tres bases de datos: Pubmed, Medline y Embase. En la investigación realizada por Bramer WM *et al.*, las dos últimas obtuvieron los mejores resultados como bases de datos a utilizar en la elaboración de estudios primarios (74). Asimismo, se realizó una búsqueda complementaria en el portal bibliográfico Pubmed ya que ha demostrado una mejor actualización de las revisiones sistemáticas (75).

La planificación de la búsqueda fue realizada por la investigadora principal y autora de este trabajo junto con el bibliotecario del Hospital Universitario de la Ribera (Alzira).

4.3 Diseño de la búsqueda

4.3.1 Descriptores

En primer lugar, fue preciso especificar una serie de términos clave denominados descriptores para poder efectuar una búsqueda avanzada en las diferentes bases de datos. Estos descriptores son conocidos como términos MeSH (*Medical Subject Headings*) y pueden ser utilizados de forma individual o en relación con otros términos MeSH.

El vocabulario multilingüe y estructurado de MeSH o DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) fue creado por BIREME (Biblioteca Regional de Medicina) (76). Para la obtención de los descriptores utilizados en este estudio se ha accedido a la página web de los mismos: <https://decs.bvsalud.org/es/>

Los descriptores de esta investigación quedan reflejados en la siguiente tabla en español y en inglés (tabla 5).

Tabla 5. Descriptores y términos MeSH

DeCS	MeSH
Bacteriemia	Bacteremia
Sepsis	Sepsis
Choque Séptico	Shock, Septic

Una vez obtenidos los términos MeSH, se añadieron a la búsqueda diferentes términos no definidos como descriptores, para poder ampliar y orientar los resultados bibliográficos hacia los objetivos del estudio.

Tabla 6. Términos añadidos a la búsqueda bibliográfica

Términos añadidos a la búsqueda bibliográfica
<ul style="list-style-type: none">• Bacteraemia• Low procalcitonin• Normal procalcitonin• Sepsis shock

Tras la selección y búsqueda de los términos, se relacionaron los términos MeSH así como los términos añadidos mediante los operadores booleanos AND y OR.

Se agruparon los términos mediante el operador booleano OR obteniendo 3 grandes grupos: todos los términos referidos a la bacteriemia, todos aquellos dirigidos a sepsis y shock séptico y aquellos que señalaban procalcitonina normal o baja.

Posteriormente, se relacionaron todos aquellos que informaban de la bacteriemia con aquellos que hablaban de la procalcitonina normal o baja mediante el operador booleano AND. Fueron vinculados de la misma manera la adición de los artículos sobre sepsis y shock séptico y la suma de aquellos basados en la procalcitonina normal o baja.

Una vez obtenidos ambos grupos, se hizo uso del operador booleano OR.

4.3.2 Bases de datos

El objetivo principal de la metodología es la recopilación de artículos con la mayor evidencia científica posible que puedan aportar información valiosa a nuestra revisión. Por ello, se han utilizado base de datos de habla inglesa. La búsqueda se ha realizado en la plataforma OVID, la cual permite una búsqueda avanzada de las bases de datos Medline y Embase, y en el portal bibliográfico Pubmed. A pesar de la similitud de la base de datos Medline y Pubmed,

se considera necesario evaluar ambas de manera independiente para garantizar una mejor investigación (75).

La búsqueda y selección de muestra se ha realizado entre noviembre del año 2022 y abril del 2023.

- Artículos obtenidos tras la búsqueda en Medline: 8 (Anexo 1)
- Artículos obtenidos tras la búsqueda en Embase: 13 (Anexo 2)
- Artículos obtenidos tras la búsqueda en Pubmed: 8 (Anexo 3)

4.4 Criterios de elegibilidad

Para llevar a cabo un estudio centralizado en nuestros objetivos, se demilitó la búsqueda definiendo unos criterios específicos de inclusión y exclusión. Dichos criterios son:

- 1- Diseño de estudio: Quedan incluidos en nuestra revisión todos los artículos con información valiosa, independientemente de su diseño de estudio, excepto aquellas publicaciones derivadas de conferencias.
- 2- Población: Pacientes adultos humanos que al diagnóstico de bacteriemia, sepsis o shock séptico presentan procalcitonina normal o baja. Excluyendo así aquellos estudios que presenten procalcitonina normal o baja tras la administración de la terapia antibiótica y aquellos que presenten estos valores por otras situaciones patológicas. También se excluyen a los pacientes menores de 18 años de edad.
- 3- Comparación: Hemos excluido todos aquellos artículos basados en la comparación de la procalcitonina con otros biomarcadores de bacteriemia, sepsis y shock séptico.
- 4- Resultados: El estudio incluye los resultados obtenidos de los artículos seleccionados en esta revisión.
- 5- Publicación: El estudio incluye todos los artículos publicados hasta abril del 2023.

- 6- Idioma: Se han incluido aquellos artículos publicados en inglés o en español.
- 7- Objetivos: Quedan excluidos aquellos artículos que no se relacionen con el objetivo de nuestro estudio.

4.5 Variables a estudio

4.5.1 Variables asociadas a la revisión bibliográfica

- Base de datos: cualitativa nominal policotómica
- Año de publicación: cuantitativa discreta
- País: cualitativa nominal policotómica
- Idioma: cualitativa dicotómica
- Revista: cualitativa nominal policotómica
- Sistema GRADE: cualitativa ordinal policotómica

4.5.2 Variables principales asociadas al contenido de la muestra

- Número de pacientes incluidos en el estudio: cuantitativa discreta
- Sexo de los pacientes: cualitativa dicotómica
- Edad media de los pacientes: cuantitativa continua
- Presencia de bacteriemia, sepsis o shock séptico: cualitativa dicotómica
- Presencia de niveles de procalcitonina normales o bajos: cualitativa dicotómica
- Nivel de procalcitonina: cuantitativa continua
- Exclusión de la contaminación de la muestra recogida para el cultivo: cualitativa dicotómica
- Exclusión de otras patologías: cualitativa dicotómica
- Sensibilidad de la procalcitonina: cuantitativa continua
- Comorbilidades: cualitativa nominal policotómica
- Microorganismos causales: cualitativa nominal policotómica

4.6 Proceso de selección de la muestra

Tras la búsqueda ordenada de todos los artículos disponibles en las bases de datos nombradas anteriormente, se elaboró un documento Excel para lograr una visión más estructurada de los resultados obtenidos.

En primer lugar, fueron excluidos aquellos documentos duplicados. 8 de los 13 artículos obtenidos en la búsqueda en la base de datos Embase también se encontraban en Medline y Pubmed, por lo que fueron eliminados un total de 16 artículos de los 29 iniciales (Anexo 4).

Tras la identificación de los 13 artículos disponibles, se retiraron del estudio las 4 conferencias halladas (Anexo 5).

Tras ello, de manera independiente, la investigadora principal y autora de esta revisión efectuó una lectura enfocada en los títulos y resúmenes de los 9 artículos obtenidos, realizando un proceso de selección de aquellos que respetaran los criterios de elegibilidad. En caso de falta de información o duda, la autora accedió al artículo completo. Las discrepancias se solucionaron mediante el acuerdo de la autora y el tutor de esta revisión.

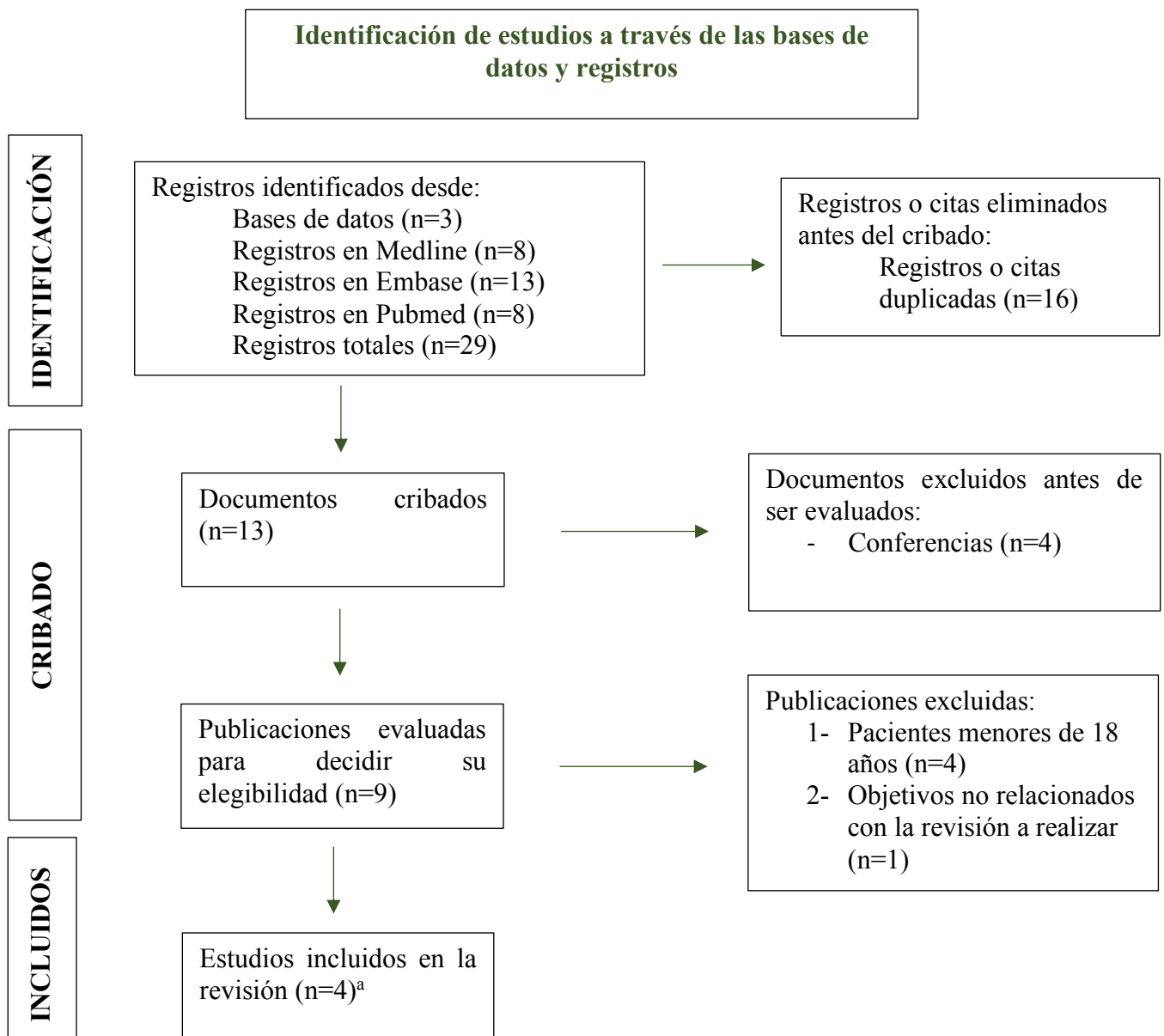
Tras el cribado basado en la lectura de los títulos y resúmenes, y en su defecto del artículo completo, un total de 5 artículos fueron descartados del estudio por cumplir criterios de exclusión. 4 de ellos incluían a pacientes menores de 18 años de edad y el restante fue eliminado por no aportar información valiosa a nuestra revisión (Anexo 6).

Tras este proceso de selección, se obtuvieron un total de 4 artículos. Mediante la búsqueda independiente en el portal bibliográfico Pubmed se incluyó un artículo que respetaba los criterios de elegibilidad presentados. Por lo tanto, finalmente un total de 5 artículos han sido incluidos en nuestro estudio (n=5).

5. RESULTADOS

5.1 Búsqueda bibliográfica

Inicialmente se obtuvieron 29 registros como resultado de la búsqueda en las tres bases de datos. Tras realizar el proceso de selección de la muestra se incluyeron un total de 4 artículos en la revisión (Figura 1). A continuación, se recuperó por búsqueda independiente en Pubmed 1 artículo. Finalmente, esta revisión cuenta con una muestra de 5 artículos (n=5) que cumplen los criterios de elegibilidad.



^a Se recuperó por búsqueda independiente en Pubmed 1 artículo. Finalmente, esta revisión cuenta con una muestra de 5 artículos (n=5)

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de artículos PRISMA 2020. (77)

5.2 Resumen de los estudios de la muestra

5.2.1 Boussi LS, 2021

Tabla 7. Resumen del contenido (I)

OBJETIVOS	TIPO ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Analizar los parámetros clínicos y microbiológicos de pacientes adultos con bacteriemia y PCT < 2ng/ml	Estudio observacional de cohortes retrospectivo	<p>Un 31,2% de los pacientes con bacteriemia y PCT < 2 ng/ml requirió ingreso en UCI con apoyo vasopresor (14,9%) o ventilatorio (17,7%), el 30,7% desarrolló insuficiencia renal aguda y en total el 14,4% de pacientes presentaron mortalidad intrahospitalaria.</p> <p>Los pacientes con niveles de PCT de 0,5-2 ng/ml presentaron tasas significativamente mayores de mortalidad intrahospitalaria ($P=0,005$), necesidad de vasopresores ($p=0,0116$) e insuficiencia renal aguda ($p=0,0197$) que aquellos con PCT < 0,5 ng/ml</p> <p>El microorganismo aislado con más frecuencia fue <i>Staphylococcus aureus</i> (20,13%), seguido de estafilococos coagulasa negativos (13,21%) y las especies de <i>Enterococcus</i> (13,21%) y <i>E. Coli</i> (10,06%)</p>	<p>Los pacientes con bacteriemia y PCT < 2 ng/ml presentaron una morbilidad y mortalidad significativa. Se mostró una tendencia hacia una enfermedad más grave en pacientes con PCT > 0,5 ng/ml.</p> <p>El estudio sugiere que el ajuste del valor de corte puede seguir dejando pacientes con bacteriemia y enfermedad significativa sin detectar.</p> <p>Los algoritmos basados en la PCT para el tratamiento de la bacteriemia pueden no ser clínicamente apropiados.</p>

UCI: Unidades de cuidados intensivos; E. Coli: *Escherichia Coli*

5.2.2 Hoeboer SH, 2015

Tabla 8. Resumen del contenido (II)

OBJETIVOS	TIPO ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>Evaluar la precisión diagnóstica de la procalcitonina para la bacteriemia en diferentes subgrupos de pacientes adultos hospitalizados con sospecha de infección o sepsis</p>	<p>Revisión sistemática y meta-análisis</p>	<p>En el análisis global el área bajo la curva SROC fue de 0,79. El valor de corte de PCT óptimo y más utilizado fue de 0,5 ng/mL y se correspondió con una sensibilidad del 76% y una especificidad del 69%.</p> <p>En los análisis de subgrupos, los pacientes inmunodeprimidos/neutropénicos obtuvieron el área bajo la curva SROC más baja (0,71) y la menor sensibilidad (66%) y los pacientes en UCI el área bajo la curva SROC más alta (0,88) y la mayor sensibilidad (89%). La especificidad más baja se obtuvo en pacientes con infecciones localizadas (55%) y el valor más alto lo obtuvieron los pacientes inmunodeprimidos/neutropénicos con una especificidad del 78%.</p>	<p>El estudio reconoce la medición de PCT como una herramienta con una precisión diagnóstica aceptable para la bacteriemia en pacientes adultos con sospecha de infección o sepsis. Los niveles de PCT pueden utilizarse para descartar la presencia de bacteriemia.</p> <p>La seguridad y eficacia de la PCT como único método diagnóstico queda por demostrar.</p>

SROC: *Summary Receiver Operating Characteristic*; PCT: procalcitonina; UCI: Unidades de Cuidados Intensivos

5.2.3 Goodlet KJ, 2020

Tabla 9. Resumen del contenido (III)

OBJETIVOS	TIPO ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>Calcular la sensibilidad de la PCT a la bacteriemia en pacientes hospitalizados.</p> <p>Evaluar la función de la PCT como guía para suspender la terapia antibiótica.</p>	<p>Estudio observacional de cohortes retrospectivo</p>	<p>La sensibilidad de la PCT para la bacteriemia fue del 62% en el umbral de sepsis de 0,5 µg/L, del 76% en el umbral de 0,25 µg/L y del 92% en el umbral de 0,1 µg/L</p> <p>Pacientes con PCT baja: -14% ingresaron en UCI, 9% requirieron el uso de vasopresores, -3 principales organismos aislados: <i>S. Aureus</i> (39%), <i>E. Coli</i> (17%) y <i>Klebsiella spp.</i> -En comparación con los pacientes con PCT alta, éstos fueron significativamente más propensos a recibir tratamiento ATB con más de 24h de retraso (3% frente a 8%; p=0,04), incluso en los pacientes ingresados en UCI (1% frente a 18%; p=0,02)</p>	<p>La sensibilidad de la PCT para la bacteriemia es inaceptablemente baja independientemente del organismo o el lugar de infección.</p> <p>Los programas de administración de terapia antimicrobiana deben ser prudentes antes de promover la suspensión del tratamiento antibiótico en pacientes con valores iniciales bajos de PCT.</p>

PCT: procalcitonina; UCI: Unidad de cuidados intensivos; *S. Aureus*: *Staphylococcus aureus*; *E. Coli*: *Escherichia Coli*; ATB: antibiótico

5.2.4 Choe EA, 2016

Tabla 10. Resumen del contenido (IV)

OBJETIVOS	TIPO ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>Evaluar la prevalencia de niveles bajos de PCT entre los pacientes con sepsis grave o shock séptico.</p> <p>Investigar las características clínicas y los resultados asociados a los niveles bajos de PCT.</p>	<p>Estudio observacional de cohortes retrospectivo</p>	<p>La mortalidad a los 28 días de los pacientes con PCT baja fue del 4,6% contra el 13,5% de aquellos con PCT alta ($p < 0,01$). La OR ajustada de los pacientes con PCT baja para la mortalidad a los 28 días fue de 0,43 (IC del 95%: 0,19-0,98; $p=0,04$). No hubo tendencia de aumento de mortalidad entre los pacientes con niveles más altos de PCT.</p> <p>En el modelo de regresión logística los factores asociados a PCT baja fueron: la neumonía, los niveles más bajos de PCR o de lactato y la ausencia de bacteriemia o fallo orgánico. Los factores asociados a PCT alta fueron: la infección intraabdominal y la obesidad.</p>	<p>Fueron comunes los valores iniciales de PCT baja en los pacientes diagnosticados con sepsis grave o shock séptico en urgencias</p> <p>La prevalencia de niveles bajos de PCT obtuvo diferencias significativas en cuanto al origen de la infección, los niveles de PCR, los niveles de lactato, la bacteriemia y el fallo orgánico.</p>

PCT: procalcitonina; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; PCR: proteína C reactiva

5.2.5 Yan ST, 2018

Tabla 11. Resumen del contenido (V)

OBJETIVOS	TIPO ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p> Evaluar la exactitud diagnóstica de la PCT para distinguir bacteriemias por bacterias gramnegativas y grampositivas en pacientes con neumonía nosocomial. </p> <p> Comparar los niveles de PCT con el índice de gravedad de la neumonía (PSI) para predecir la mortalidad. </p>	<p> Estudio observacional de cohortes retrospectivo </p>	<p> El nivel de PCT fue mayor en las infecciones causadas por GN que por GP. La PCT podía diferenciar entre ambas con un valor AUC de 0,706. </p> <p> Con $PCT \leq 5,4$ ng/mL, la especificidad para las infecciones por GN fue del 80,3%. </p> <p> Para la mortalidad a 28 y 60 días los AUC fueron de 0,758 y 0,759 para la PSI y de 0,620 y 0,634 para la PCT. Los niveles de PCT fueron menos predictivos de la mortalidad en pacientes con NN GP que en aquellos con NN GN. </p> <p> La correlación de los niveles de PCT y PSI en pacientes con NN GP fue mejor que en los pacientes con NN GN. </p>	<p> La procalcitonina podía diferenciar entre las bacteriemias causadas por GP y GN en pacientes con neumonía nosocomial. </p> <p> La PSI predijo mejor la mortalidad que los niveles de PCT. </p>

PCT: procalcitonina; PSI: *Pneumonia Severity Index*; GN: Gram negativos; GP: Gram positivos; AUC: área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*); NN: neumonía nosocomial

5.3 Resultados respecto a los estudios de la muestra

5.3.1 Nivel de evidencia

Para valorar la calidad de evidencia de los estudios incluidos en la revisión se ha utilizado el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), el cual clasifica los estudios en cuatro categorías: alta, moderada, baja y muy baja (Anexo 7) (78).

Tabla 12. Nivel de evidencia de la muestra

ARTÍCULO	TÍTULO	AUTORES	REVISTA	CITA	CALIDAD DE EVIDENCIA
Boussi LS, 2021 (I)	Clinical and microbiological characteristics of patients with bacteremia and normal procalcitonin	Boussi LS, Popli T, Feola N, Nog R.	Diagnostic Microbiology and Infectious Disease	Diagn Microbiol Infect Dis. 2021;101(4):115515.	Baja
Hoeboer SH, 2015 (II)	The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis	Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld ABJ	Clinical Microbiology and Infection	Clin Microbiol Infect. 2015;21(5):474–81.	Muy baja
Goodlet KJ, 2020 (III)	Low sensitivity of procalcitonin for bacteremia at an academic medical center: A cautionary tale for antimicrobial stewardship	Goodlet KJ, Cameron EA, Nailor MD	Open Forum Infectious Diseases	Open Forum Infect Dis. 2020;7(4):ofaa096.	Muy baja

ARTÍCULO	TÍTULO	AUTORES	REVISTA	CITA	CALIDAD DE EVIDENCIA
Choe EA, 2016 (IV)	The prevalence and clinical significance of low procalcitonin levels among patients with severe sepsis or septic shock in the emergency department	Choe EA, Shin TG, Jo IJ, Hwang SY, Lee TR, Cha WC, Sim MS.	Shock	Shock. 2016;46(1): 37-43.	Muy baja
Yan ST, 2018 (V)	Diagnostic and predictive values of procalcitonin in bloodstream infections for nosocomial pneumonia	Yan ST, Zhang G.	Journal of Critical Care	J Crit Care. 2018;47:34 6-7.	Muy baja

5.3.2 Origen de las publicaciones

El origen de las publicaciones es dispar y ampliamente distribuido geográficamente. De los cinco artículos seleccionados, dos son de origen estadounidense (I, III) y los restantes provienen de Países Bajos (II), Corea del Sur (IV) y China (V).

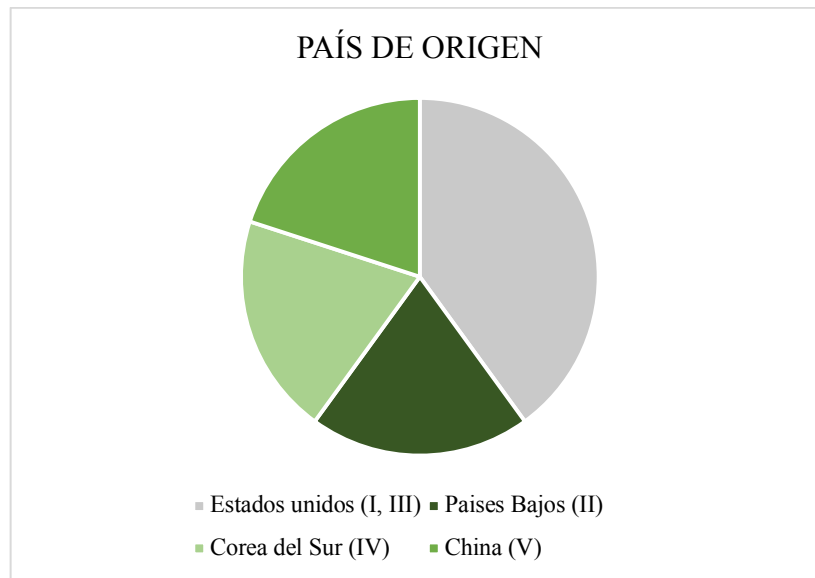


Figura 2. Origen de las publicaciones de la muestra

5.3.3. Idiomas

No se hallaron desigualdades en cuanto al idioma de las publicaciones. Como se ha comentado anteriormente, en esta revisión quedaban excluidos aquellos artículos que no se encontraran en inglés o en español aunque, finalmente, todos los estudios de la muestra se encuentran publicados en inglés.

5.3.4. Año de publicación

A pesar de no descartar ningún artículo por antigüedad y recoger todos aquellos disponibles hasta abril del 2023, todos los artículos han sido publicados dentro de los últimos 10 años por lo que no se han observado diferencias temporales significativas. La mayor distancia temporal se halla entre los artículos de Hoeboer SH *et al.* (II) y Boussi LS *et al.* (I), expuestos en 2015 y 2021 respectivamente.

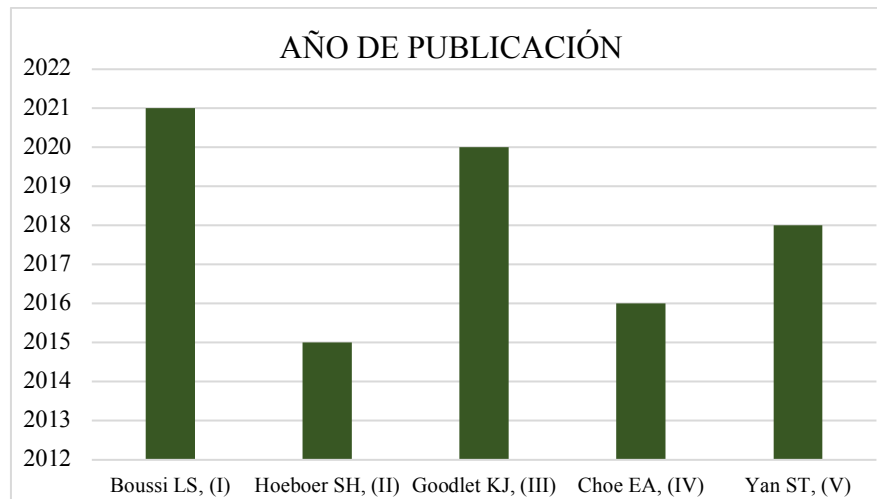


Figura 3. Año de publicación de los artículos de la muestra

5.4. Resultados del contenido de los estudios de la muestra

5.4.1. Atendiendo a la sensibilidad de la PCT en los estudios

Los estudios seleccionados en esta revisión han obtenido diferentes valores de sensibilidad de la procalcitonina para el diagnóstico de bacteriemia, sepsis o shock séptico (figura 4). La mayor sensibilidad la muestra el estudio realizado por Choe EA *et al.* (87,29%) (IV) y la menor el artículo de Yan ST *et al.* (60,26%) (V). Asimismo, el estudio realizado por Hoeboer SH *et al.* obtiene como resultado una menor sensibilidad para los pacientes inmunodeprimidos/neutropénicos (66%) y una mayor para los pacientes de UCI (89%) (II).

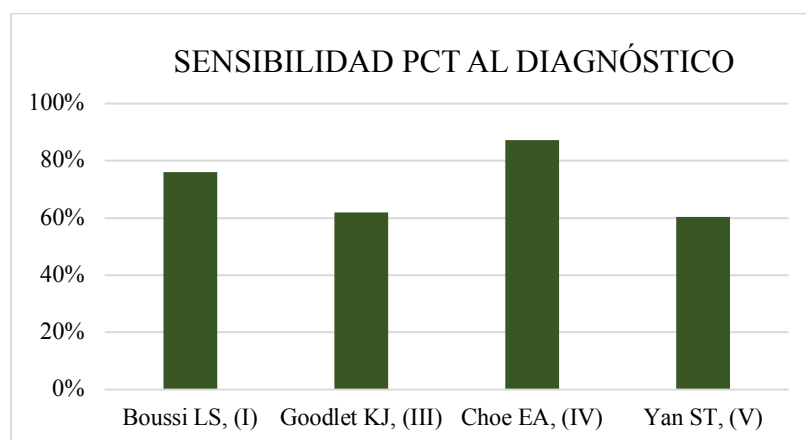


Figura 4. Sensibilidad de la PCT al diagnóstico de bacteriemia, sepsis o shock séptico en los artículos seleccionados

5.4.2. Atendiendo a la selección de los pacientes

Tabla 13. Selección de la muestra de los estudios

ESTUDIO	MUESTRA	Año	Extracción PCT	Corte	Exclusión Contaminación	Exclusión otras patologías
Boussi LS, 2021 (I)	141 pacientes con bacteriemia verdadera y PCT < 2 ng/ml, de los cuales 76 tenían la PCT < 0,5 ng/ml	2014-2019	Desde las 24h anteriores hasta las 48h posteriores a la extracción del hemocultivo	< 2 ng/ml	Un único cultivo positivo para estafilococos coagulasa negativos Baja sospecha clínica verdadera que no requiere tratamiento	No
Hoeboer SH, 2015 (II)	Se estudiaron un total de 58 artículos incluyendo 16514 pacientes de los cuales 3420 presentaron bacteriemia	Todos los artículos hasta el 2014	Momento de inclusión o en un plazo de 24h	Valor más cercano o a 0,5 ng/mL	No	No
Goodlet KJ, 2020 (III)	Se incluyeron en el estudio a un total de 332 pacientes con bacteriemia, de los cuales 125 tenían la PCT baja	1/07/2018-30/06/2019	Máximo dentro de las 48h posteriores a la extracción de sangre inicial (HC: máximo 24h) ^a	< 0,5 µg/L	Un único hemocultivo positivo para <i>Corynebacterium spp.</i> , <i>Bacillus spp.</i> y estafilococos coagulasa-negativos (excepto: <i>Staphylococcus lugdenensis</i>)	No

ESTUDIO	MUESTRA	Año	Extracción PCT	Corte	Exclusión Contaminación	Exclusión otras patologías
Choe EA, 2016 (IV)	Se incluyeron en el estudio un total de 1212 pacientes diagnosticados de sepsis grave o shock séptico en SUH y concentraciones de lactato en sangre ≥ 2 mmol/L, de los cuales 154 (12,7%) tenían la PCT baja. ^b	Abril 2012-septiembre 2014	Toma de sangre inicial en urgencias	$<0,25$ ng/kg	No	Neoplasia maligna terminal
Yan ST, 2018 (V)	Se incluyeron un total de 302 pacientes con bacteriemia confirmada y NN. De los 163 pacientes con NN GN 54 tenían la PCT baja y de los 139 con NN GP se hallaron 73 pacientes con PCT baja.	Enero 2014-agosto 2016	En el momento de la extracción del hemocultivo	$<0,5$ ng/kg	Un único hemocultivo positivo para <i>Corynebacterium</i> spp., estafilococos coagulasa negativos y otros comensales de la piel en ausencia de datos clínicos y/o de laboratorio que sugieran un papel patógeno.	Historial médico de tumor maligno (carcinoma de tiroides o cáncer de pulmón) Historial médico de enfermedad del sistema inmunitario (enfermedad de Still de inicio de edad adulta, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, vasculitis o esclerosis múltiple)

PCT: procalcitonina; UCI: Unidades de cuidados intensivos; E. Coli: *Escherichia Coli*; HC: hemocultivo; SUH: Servicios de Urgencias Hospitalarias; NN: neumonía nosocomial; GN: Gram negativos; GP: Gram positivos.

^a Finalmente, tres cuartas partes de las mediciones de la PCT fueron recogidas simultáneamente o en la hora siguiente a la extracción del hemocultivo y el 97% fueron realizadas dentro de las 24h siguientes a la extracción de sangre inicial. ^b De los pacientes elegibles, se confirmaron 421 pacientes con bacteriemia, de los cuales 16 (10,4%) tenían la procalcitonina baja

5.4.3. Atendiendo a la media de edad de los pacientes

La media de edad de los pacientes se encuentra entre los 56 (III) y los 74 años (V). En el estudio realizado por Hoeboer SH *et al.* los pacientes oscilaban entre los 33 y 77 años de edad (II).

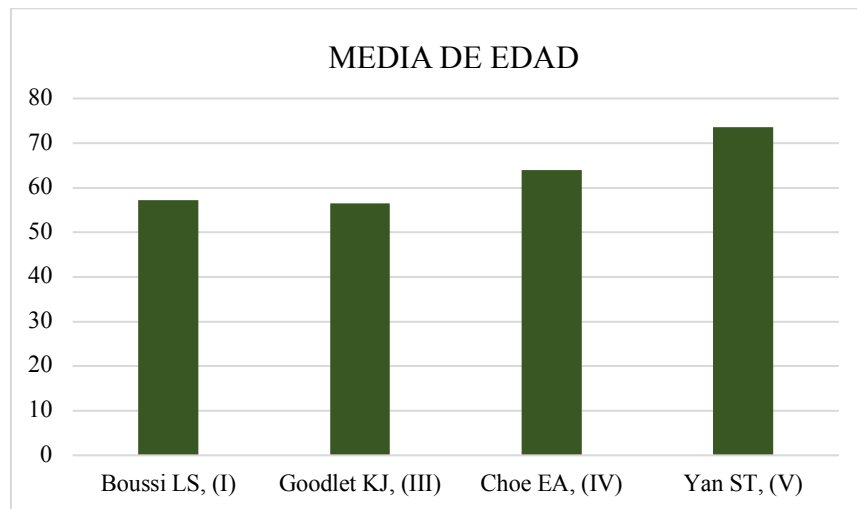


Figura 5. Media de edad de los pacientes de los estudios

5.4.4. Atendiendo al sexo de los pacientes

Podemos situar la media de varones de los estudios en un 58%, observando un predominio de varones frente a las mujeres en todos ellos. El estudio realizado por Hoeboer SH *et al.* también especifica un mayor número de varones en su resultado (II).

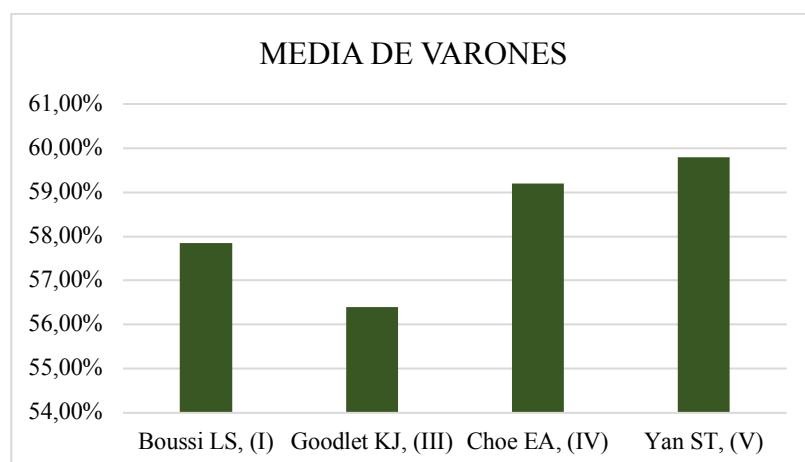


Figura 6. Media de varones de los estudios

5.4.5. Atendiendo a las comorbilidades

En la tabla 14 se puede observar el porcentaje de pacientes con comorbilidades específicas de los distintos estudios. Las comorbilidades más frecuentes no presentan diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes (excepto los diabéticos en el estudio de Goodlet *et al.*). Sin embargo, sí se pueden observar ciertas diferencias significativas en algunos estudios en cuanto a aquellos que presentan neoplasias hematológicas (I, IV) y enfermedad pulmonar crónica (IV).

Tabla 14. Comorbilidades de los pacientes de los estudios

COMORBILIDADES	ESTUDIOS	PCT normal o baja ^a	PCT alta ^b	Valor P
Diabetes (%)	Boussi LS, 2021 (I)	31,6	33,8	0,7747
	Goodlet KJ, 2020 (III)	31,2	43,0	0,032
	Choe EA, 2016 (IV)	26,0	26,0	0,99
Hipertensión (%)	Boussi LS, 2021 (I)	50,0	52,3	0,7847
	Choe EA, 2016 (IV)	36,4	38,9	0,54
Obesidad (%)	Boussi LS, 2021 (I)	35,5	33,8	0,8346
	Choe EA, 2016 (IV)	20,1	26,8	0,08
Cirrosis (%)	Boussi LS, 2021 (I)	17,1	21,5	0,5048
	Goodlet KJ, 2020 (III)	7,2	9,7	0,441
	Choe EA, 2016 (IV)	4,8	7,1	4,4
Inmunocomprometidos (%)	Boussi LS, 2021 (I)	18,4	41,5	0,0026
	Goodlet KJ, 2020 (III)	7,2	8,7	0,629
Neoplasias hematológicas (%)	Boussi LS, 2021 (I)	7,9	27,7	0,0018
	Choe EA, 2016 (IV)	11,7	6,8	0,03
Enfermedad pulmonar crónica (%)	Goodlet KJ, 2020 (III)	8,0	6,3	0,550
	Choe EA, 2016 (IV)	11,0	4,2	<0,01

^a PCT baja o normal: <0,5 µg/L (I,II), <0,25 µg/L (IV) ^bPCT alta: >0,5 µg/L (I,II), >0,25 µg/L (IV)

5.4.6. Atendiendo al foco de infección

Los resultados obtenidos por el estudio de Boussi LS *et al.*, Goodlet KJ *et al.* y Choe EA *et al.* no muestran diferencias significativas en los pacientes con foco vascular, urinario y respiratorio (I, III, IV). El estudio de Choe EA *et al.* obtiene como resultado una diferencia significativa en aquellos con origen de infección intraabdominal y la investigación de Goodlet KJ *et al.* en los pacientes con el foco en piel o hueso (IV, III).

Tabla 15. Foco de infección de los pacientes de los estudios

FUENTE DE INFECCIÓN	ESTUDIOS	PCT normal o baja ^a	PCT alta ^b	Valor P
Catéter vascular (%)	Boussi LS, 2021 (I)	31,6	32,3	0,9263
	Goodlet KJ, 2020 (III)	11,2	10,6	0,871
Intraabdominal (%)	Boussi LS, 2021 (I)	18,4	20,0	0,8123
	Goodlet KJ, 2020 (III)	7,2	9,2	0,530
	Choe EA, 2016 (IV)	16,2	30,0	<0,01
Urinario (%)	Boussi LS, 2021 (I)	9,2	10,8	0,7577
	Goodlet KJ, 2020 (III)	21,6	29,5	0,116
	Choe EA, 2016 (IV)	7,8	9,0	0,63
Piel/Hueso (%)	Boussi LS, 2021 (I)	13,2	6,2	0,1657
	Goodlet KJ, 2020 (III)	41,6	26,1	0,003
Respiratorio (%)	Boussi LS, 2021 (I)	5,3	6,2	0,8197
	Goodlet KJ, 2020 (III)	7,2	12,6	0,123
	Choe EA, 2016 (IV)	52,02	46,6	0,21

^a PCT baja o normal: <0,5 µg/L (I,II), <0,25 µg/L (IV) ^b PCT alta: >0,5 µg/L (I,II), >0,25 µg/L (IV)

5.4.7. Atendiendo a la evolución de los pacientes

Los estudios de Boussi LS *et al.*, Goodlet KJ *et al.* y Choe EA *et al.*, realizaron un seguimiento de los pacientes de su muestra. Para evaluar su evolución optaron por conocer diferentes parámetros entre los que se encuentran: la necesidad de ingreso en UCI, la necesidad de vasopresores y/o ventilación mecánica, el desarrollo de insuficiencia renal aguda, la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria. Los tres estudios obtuvieron como resultado un aumento significativo en la necesidad de vasopresores y mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con PCT alta al diagnóstico (I, III, IV). Los dos estudios que observaron si los pacientes desarrollaban IRA obtuvieron diferencias significativas, siendo menor esta evolución en los pacientes con niveles de PCT normales o bajos (I, IV).

Tabla 16. Evolución de los pacientes de los estudios

EVOLUCIÓN	ESTUDIOS	PCT normal o baja^a	PCT alta^b	Valor P
Necesidad de ingreso en UCI (%)	Boussi LS, 2021 (I)	27,6	35,4	0,322
	Goodlet KJ, 2020 (III)	14,4	37,7	<0,001
	Choe EA, 2016 (IV)	18,2	36,6	<0,01
Necesidad de vasopresores (%)	Boussi LS, 2021 (I)	7,9	23,1	0,0116
	Goodlet KJ, 2020 (III)	8,8	24,2	<0,001
	Choe EA, 2016 (IV)	9,1	37,7	<0,01
Necesidad de ventilación mecánica (%)	Boussi LS, 2021 (I)	14,5	21,5	0,2736
	Goodlet KJ, 2020 (III)	4,0	15,5	0,001
	Choe EA, 2016 (IV)	6,4	7,0	0,85
Desarrollo de IRA (%)	Boussi LS, 2021 (I)	22,4	40,6	0,0197
	Choe EA, 2016 (IV)	3,9	17,1	<0,01

EVOLUCIÓN	ESTUDIOS	PCT normal o baja ^a	PCT alta ^b	Valor P
Duración de la estancia hospitalaria, mediana (IQR), d	Boussi LS, 2021 (I)	22,5 (22,8)	15 (25,5)	0,5032
	Goodlet KJ, 2020 (III)	6 (4-9)	6 (4-10)	0,301
	Choe EA, 2016 (IV)	5 (10-20)	6 (11-20)	0,29
Mortalidad intrahospitalaria (%)	Boussi LS, 2021 (I)	6,7	23,4	0,005
	Goodlet KJ, 2020 (III)	0,8	7,7	0,004
	Choe EA, 2016 (IV)	8,4	15,6	0,02

UCI: Unidad de Ciudadanos Intensivos; IRA: insuficiencia renal aguda; IQR: *Interquartile Range*; ^aPCT baja o normal: <0,5 µg/L (I,II), <0,25 µg/L (IV) ^bPCT alta: >0,5 µg/L (I,II), >0,25 µg/L (IV)

5.4.8. Atendiendo al microorganismo causal en pacientes con PCT normal o baja

En cuanto al patógeno causal de los pacientes con bacteriemia y los niveles de PCT normales o bajos, los estudios realizados por Boussi LS *et al.* y Goodlet KJ *et al.* obtuvieron como resultado una mayor frecuencia de bacteriemias debidas a la bacteria *Staphylococcus aureus* meticilin sensible, coincidiendo el porcentaje con las especies de enterococcus en el primer estudio (I, III). También se observaron un mayor número de infecciones causadas por bacterias gram positivas que por bacterias gram negativas (I, III, V) (tabla 17).

La investigación realizada por Yan ST *et al.* halló una diferencia significativa en los niveles de PCT entre los pacientes con infección causada por bacterias gram positivas y gram negativas (p<0,05) (V).

Tabla 17. Microorganismo causal de los pacientes con bacteriemia y PCT baja de los estudios

MICROORGANISMO CAUSAL	Boussi LS, 2021 (I) (%)	Goodlet KJ, 2020 (III) (%)	Yan ST, 2018 (V) (%)
Gram -	25,0	34,4	45
Gram +	75,0	64,8	55
<i>Staphilococcus aureus</i>	18,39	39,2	
• SARM	4,60	16,0	
• MMSA	13,79	23,2	
<i>Escherichia coli</i>	6,90	17,6	
Especies de enterococcus	13,79	3,2	
Especies de Klebsiella	2,30	7,2	

SARM: *Staphilococcus aureus* metiliclin resistente; MMSA: *Staphilococcus aureus* metiliclin sensible

6. DISCUSIÓN

La procalcitonina es un biomarcador cuyo aumento se relaciona con la inflamación y la gravedad del paciente. El hallazgo de bacterias en sangre, así como la sepsis y el shock séptico son situaciones que comprometen la funcionalidad del organismo. Dicha alteración estimula la liberación de mediadores inflamatorios que, a su vez, fomentan la producción de la PCT, relacionando así el estado del paciente y los niveles de PCT. Sin embargo, estudios recientes han investigado su fiabilidad como marcador de la existencia y gravedad de estas afecciones evaluando a aquellos pacientes con bacteriemia, sepsis o shock séptico sin elevación de las concentraciones séricas de procalcitonina. El estudio se ha centrado en conocer el estado actual de la literatura científica sobre este hallazgo, obteniendo un total de 5 artículos (4 estudios observacionales retrospectivos y una revisión sistemática y metaanálisis) tras la búsqueda.

En primer lugar, los cuatro estudios observacionales retrospectivos valoraban el nivel de procalcitonina de los pacientes con bacteriemia, sepsis o shock séptico obteniendo un valor de sensibilidad de este biomarcador para estas situaciones. Asimismo, la revisión sistemática y meta-análisis realizado por Hoeboer SH *et al.*, también valora la precisión diagnóstica de la procalcitonina (II). Los valores obtenidos como resultado en los artículos fueron dispares, con una diferencia de incluso el 30% entre el estudio con mayor sensibilidad (IV) y el menor (V). A pesar de obtener el mayor valor, Choe EA *et al.* reconocen como comunes los valores de procalcitonina baja en los pacientes diagnosticados como sepsis grave o shock séptico. Además, todos los estudios observacionales retrospectivos incluidos en esta revisión **niegan la posibilidad de descartar el diagnóstico de bacteriemia, sepsis o shock séptico con la medición de la procalcitonina**. En resumen, la concentración de procalcitonina sérica es una herramienta de apoyo para la identificación de bacteriemia, sepsis o shock séptico pero su no elevación no permite descartar dicho diagnóstico.

El estudio de Boussi LS *et al.* y el de Goodlet KJ *et al.* analizan las características clínicas y microbiológicas de aquellos pacientes con bacteriemia confirmada y procalcitonina baja utilizando como punto de corte PCT $<0,5\mu\text{g/L}$ (I, III). El estudio de Choe EA *et al.*, incluye a los pacientes con sepsis grave o shock séptico (punto de corte: PCT $<0,25\text{ng/kg}$) (IV). **En ninguno de los tres estudios nombrados se han observado diferencias significativas en la edad de los pacientes** entre aquellos con PCT alta y baja. En cuanto al sexo, predominaban los varones en los estudios seleccionados, pero **tampoco se observaban diferencias significativas en cuanto al sexo** entre ambos grupos. En conclusión, parece ser que la edad y el sexo de los pacientes no se relaciona con los niveles bajos de procalcitonina al diagnóstico.

Asimismo, se analizaron las comorbilidades de aquellos pacientes con bacteriemia, sepsis o shock séptico y procalcitonina normal o baja, confrontando los resultados con aquellos pacientes que presentaban un mayor nivel. El primer estudio solo identificó diferencias significativas en los pacientes inmunocomprometidos y en aquellos con neoplasias hematológicas, presentando un mayor número el subgrupo de pacientes con PCT $\geq 0,5\mu\text{g/L}$ (I). En el análisis realizado por Choe EA *et al.*, también se observaron diferencias significativas en los enfermos con neoplasias hematológicas. El estudio a su vez, halló diferencias significativas en pacientes con enfermedad pulmonar crónica (IV). El de Goodlet KJ *et al.* obtuvo diferencias significativas en los diabéticos (II), resultados que no se obtuvieron en el resto (I, III). En resumen, **no se han observado diferencias significativas en la mayoría de comorbilidades** (hipertensión, tumor sólido, cirrosis...) **que presentan aquellos pacientes con niveles de procalcitonina bajos**, por lo que las comorbilidades más comunes parecen no tener relación con los niveles de procalcitonina bajos al diagnóstico. Deberían realizarse más estudios para evaluar si las neoplasias hematológicas o el grado de inmunidad de los pacientes están relacionados con la mayor concentración sérica de procalcitonina.

En cuanto al foco de infección, Goodlet KJ *et al.* relatan un aumento significativo de bacteriemias con origen en la piel o el hueso (III), resultado que no se obtuvo en el estudio de Boussi LS *et al.* (I). La publicación de Choe EA *et al.* muestra una disminución significativa de pacientes con sospecha de infección intraabdominal (IV). **Tampoco se obtuvieron diferencias significativas en aquellos pacientes con infección de origen respiratorio, urinario y por catéter vascular (I, III, IV).** Por tanto, los resultados obtenidos en los estudios en cuanto a la fuente de infección son dispares por lo que no es posible valorar su relación con los niveles de PCT.

En cuanto a la evolución de los sujetos, se ha observado un **aumento significativo en la necesidad de vasopresores en los casos con PCT alta.** No se puede valorar la diferencia de necesidad de ventilación mecánica ni el requerimiento del ingreso en la UCI por la disparidad de resultados entre los distintos trabajos. **En cuanto a la estancia hospitalaria, no se observaron diferencias significativas.** Se obtuvo una **mayor tasa de mortalidad intrahospitalaria en los enfermos con procalcitonina superior al punto de corte.** En las publicaciones que evaluaron el desarrollo de insuficiencia renal aguda en los sujetos a estudio, **los pacientes con procalcitonina alta presentaron tasas significativamente más elevadas de fracaso renal (I, IV).** En resumen, se podría valorar la posibilidad de una peor evolución en aquellos pacientes con procalcitonina elevada debido a la necesidad de vasopresores, la mayor mortalidad intrahospitalaria o la mayor tasa de insuficiencia renal aguda; pero debido a la escasez de estudios no es posible evaluar la relación de los niveles de procalcitonina con la evolución de la enfermedad.

En cuanto al diagnóstico microbiológico, el microorganismo aislado con más frecuencia en pacientes con procalcitonina baja fue el *Staphylococcus aureus*, en concreto aquellos meticilin sensibles (I, II), coincidiendo en el estudio realizado por Boussi LS *et al.* con las especies de *enterococcus* (I). Tras estos, los patógenos mayormente detectados fue la bacteria *Escherichia Coli*. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los pacientes con diferentes niveles de PCT (I).

La importancia de los resultados enfocados al patógeno causal radica en las diferencias significativas de sensibilidad de la PCT entre los pacientes infectados por bacterias gram negativas y aquellos que cursan con infección por bacterias gram positivas. Goodlet KJ *et al.* observaron una baja sensibilidad de la procalcitonina para pacientes infectados por bacterias gram positivas aerobias (III). Asimismo, la investigación de Yan ST *et al.* basó su estudio en evaluar estas diferencias de concentración de PCT en enfermos con neumonía nosocomial, hallando una elevación significativamente mayor de PCT en los pacientes cuyos patógenos causantes eran las bacterias gram negativas (V). Asimismo, una publicación no incluida en nuestro estudio realizada por Koizumi Y *et al.*, evaluó retrospectivamente los valores de PCT al inicio de la bacteriemia obteniendo como resultado valores de procalcitonina significativamente más bajos en aquellos pacientes infectados por bacterias gram positivas, independientemente de la puntuación en la escala SOFA o de la presencia de shock (79). En definitiva, los estudios han mostrado un **menor nivel de procalcitonina al diagnóstico en los pacientes con hemocultivo positivo para bacterias gram positivas** que para las gram negativas (I, III, V, 79).

A pesar de la falta de investigación de la menor elevación de la PCT por los GP, se valora que esta situación puede derivar de la activación de diferentes vías de señalización por parte de las bacterias GN y GP y la liberación de endotoxinas. Las infecciones por bacterias gram negativas activan diferentes vías de señalización de receptores tipo Toll aumentando probablemente más la producción de mediadores inflamatorios (TNF-alfa, IL-6, IL-8...) que los microorganismos GP. Además, las bacterias gram negativas producen endotoxinas que también estimulan la producción de PCT, a diferencia de las gram positivas (V).

La revisión realizada presenta varias limitaciones. En primer lugar, la posible pérdida de artículos acordes con el objetivo de este estudio debido a las estrategias de búsqueda llevadas a cabo. Asimismo, se deben tener en cuenta las limitaciones intrínsecas de los estudios seleccionados y su baja calidad de evidencia, así como la falta de directrices institucionales comunes para solicitar e interpretar la procalcitonina. Por otro lado, nuestra revisión recoge todos los artículos relacionados con la sepsis hasta el año 2023, sin excluir aquellos realizados antes de la actualización de la definición de Sepsis-3 en 2016. Esta variabilidad en la definición puede haber condicionado los resultados del estudio.

Finalmente, el presente estudio se suma a la idea de recalcar la importancia de la precaución al utilizar la procalcitonina como marcador de gravedad y apoya la necesidad de realizar una mayor investigación que esclarezca las razones de este fenómeno y evalúe las características y evolución de estos pacientes.

7. CONCLUSIONES

- La bibliografía sobre la ausencia de incremento de procalcitonina en casos de bacteriemia, sepsis o shock séptico es muy escasa y de bajo nivel de evidencia.
- No se han observado diferencias significativas concluyentes en relación a las características de la población estudiada.
- Se considera una posible relación entre los mayores niveles de procalcitonina y la gravedad de la enfermedad en cuanto a una mayor necesidad de vasopresores, una mayor tasa de desarrollo de insuficiencia renal y un posible aumento de mortalidad intrahospitalaria.
- Ningún estudio de esta revisión ha evaluado las razones por las cuales dicho biomarcador en ocasiones no aumenta sus concentraciones séricas en pacientes con bacteriemia, sepsis o shock séptico.
- A la vista de estas conclusiones, se deben llevar a cabo nuevas investigaciones con mejor diseño de estudio abarcando un mayor número de pacientes.

8. BIBLIOGRAFÍA

Artículos de la muestra:

- I. Boussi LS, Popli T, Feola N, Nog R. Clinical and microbiological characteristics of patients with bacteremia and normal procalcitonin. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 22];101(4):1155-15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34547664/>
- II. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld ABJ. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2015 [cited 2023 Apr 22];21(5):474–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25726038/>
- III. Goodlet KJ, Cameron EA, Nailor MD. Low sensitivity of procalcitonin for bacteremia at an academic medical center: A cautionary tale for antimicrobial stewardship. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 22];7(4):ofaa096. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32322602/>
- IV. Choe EA, Shin TG, Jo IJ, Hwang SY, Lee TR, Cha WC, et al. The prevalence and clinical significance of low procalcitonin levels among patients with severe sepsis or septic shock in the emergency department. *Shock* [Internet]. 2016 [cited 2023 Apr 22];46(1):37–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27299586/>
- V. Yan ST, Zhang G. Diagnostic and predictive values of procalcitonin in bloodstream infections for nosocomial pneumonia. *J Crit Care* [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 22];47:346–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29871806/>

Artículos de la revisión:

- 1- Farley A, Hendry C, McLafferty E. Blood components. Nurs Stand [Internet]. 2012 [citado el 30 de marzo de 2023];27(13):35–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7748/ns2012.11.27.13.35.c9449>
- 2- Rodríguez Díaz JC, Guna Serrano R, Larrosa Escartín N, Marín Arriaza M. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. SEIMC [Internet]. 2017 [citado el 30 de marzo de 2023];62. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia62.pdf>
- 3- Bush LM. Bacteriemia [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado el 30 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/enfermedades-infecciosas/biología-de-las-enfermedades-infecciosas/bacteriemia>
- 4- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest [Internet]. 1992 [citado el 30 de marzo de 2023];101(6):1644–55. Disponible en: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(16\)38415-X/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(16)38415-X/fulltext)
- 5- Dugar S, Choudhary C, Duggal A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. Cleve Clin J Med [Internet]. 2020 [citado el 30 de marzo de 2023];87(1):53–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.87a.18143>

- 6- Brown T, Ghelani-Allen A, Yeung D, Nguyen HB. Comparative effectiveness of physician diagnosis and guideline definitions in identifying sepsis patients in the emergency department. *J Crit Care* [Internet]. 2015 [citado el 30 de marzo de 2023];30(1):71–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.08.009>
- 7- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* [Internet]. 2016 [citado el 30 de marzo de 2023];315(8):801–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- 8- Napolitano LM. Sepsis 2018: Definitions and guideline changes. *Surg Infect (Larchmt)* [Internet]. 2018 [citado el 30 de marzo de 2023];19(2):117–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/sur.2017.278>
- 9- 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. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* [Internet]. 1996 [citado el 30 de marzo de 2023];22(7):707–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/bf01709751>
- 10- Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* [Internet]. 2001 [citado el 30 de marzo de 2023];286(14):1754–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.286.14.1754>

- 11- Monares Zepeda E, Rodríguez Guillén JH, Valles Guerrero A, Galindo Martín CA, Corrales Brenes EJ, Suárez Cruz A. Validación de la «escala evaluación de fallo orgánico secuencial» (SOFA) con modificación del componente cardiovascular en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital San Ángel Inn Universidad. *Med crít (Col Mex Med Crít)* [Internet]. 2016 [citado el 30 de marzo de 2023];30(5):319–23. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-89092016000500319
- 12- Marik PE, Taeb AM. SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *J Thorac Dis* [Internet]. 2017 [citado el 30 de marzo de 2023];9(4):943–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2017.03.125>
- 13- Pérez Catalán I, Roig Martí C, Cubides Montenegro Á, Cardenal Álvarez A, Guerrero Jiménez F, Albiol Viñals P, et al. Utilidad pronóstica de la escala qSOFA en pacientes ingresados en un servicio de Medicina Interna por enfermedades infecciosas. *Rev Chilena Infectol* [Internet]. 2021 [citado el 30 de marzo de 2023];38(1):31–6. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182021000100031&script=sci_arttext
- 14- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* [Internet]. 2020 [citado el 30 de marzo de 2023];395(10219):200–11. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
- 15- Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* [Internet]. 2014 [citado el 1 de abril de 2023];5(1):4–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4161/viru.27372>

- 16- Vista de Aspectos epidemiológicos de la sepsis, en unidades de cuidados intensivos Santa Marta, Colombia [Internet]. Edu.co. [citado el 1 de abril de 2023]. Disponible en: <https://revistas.unimagdalena.edu.co/index.php/duazary/article/view/1718/1193>
- 17- García-Lamberechts EJ, Núñez Orantos MJ, Martín-Sánchez FJ, González Del Castillo J. Epidemiología de la sepsis en los servicios de urgencias. Med Intensiva [Internet]. 2016 [citado el 1 de abril de 2023];40(5):322. Disponible en: <https://www.medintensiva.org/es-pdf-S0210569116300067>
- 18- Miguel Cisneros-Herreros J, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2007 [cited 2023 Apr 1];25(2):111–30. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-guia-el-diagnostico-tratamiento-del-13098572>
- 19- Mormeneo Bayo S, Moreno Hijazo M, Palacián Ruíz M, Villuendas Usón MC. Impact of SARS-COV-2 on the diagnosis of community bacteremia in a tertiary hospital. Rev Esp Quimioter [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 1];35(1):80–3. Available from: <https://seq.es/wp-content/uploads/2022/01/mormeneo05jan2022.pdf>
- 20- Trilla A. Epidemiology of nosocomial infections in adult intensive care units. Intensive Care Med [Internet]. 1994 [cited 2023 Apr 1];20 Suppl 3:S1-4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/bf01745243>
- 21- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis [Internet]. 2004 [cited 2023 Apr 1];39(3):309–17. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/39/3/309/351413>

- 22- Valles J, Leon C, Spanish Collaborative Group for Infections in Intensive Care Units of Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMIUC). Nosocomial bacteremia in critically ill patients: A multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. Clin Infect Dis [Internet]. 1997 [cited 2023 Apr 1];24(3):387–95. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/24/3/387/430770>
- 23- Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, Schwartz D, et al. Reappraisal of community-acquired bacteremia: a proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. Clin Infect Dis [Internet]. 2002 [cited 2023 Apr 4];34(11):1431–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12015688/>
- 24- Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care--associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. Ann Intern Med [Internet]. 2002 [cited 2023 Apr 4];137(10):791–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12435215/>
- 25- Calandra T. Pathogenesis of septic shock: implications for prevention and treatment. J Chemother [Internet]. 2001 [cited 2023 Apr 17];13 Spec No 1(1):173–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11936363/>
- 26- Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. Nat Rev Immunol [Internet]. 2008 [cited 2023 Apr 17];8(10):776–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18802444/>
- 27- Samuel. ¿Qué es un hemocultivo? [Internet]. VIVOLABS. 2022 [cited 2023 Apr 4]. Available from: <https://vivolabs.es/que-es-un-hemocultivo/>

- 28- Salas Mt A, Vicente C, Carlos J, Antón G, Fuentes P, Martínez Q. Documento de consenso SECIP-SEUP sobre manejo de sepsis grave y Shock séptico en pediatría [Internet]. Seup.org. [cited 2023 Apr 4]. Available from: https://seup.org/pdf_public/pub/consenso_sepsis_shock.pdf
- 29- Gauer R, Forbes D, Boyer N. Sepsis: Diagnosis and management. Am Fam Physician [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 17];101(7):409–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32227831/>
- 30- Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. N Engl J Med [Internet]. 2001 [cited 2023 Apr 17];345(8):588–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11529214/>
- 31- Zhao L, Yang J, Zhou C, Wang Y, Liu T. A novel prognostic model for predicting the mortality risk of patients with sepsis-related acute respiratory failure: a cohort study using the MIMIC-IV database. Curr Med Res Opin [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 17];38(4):629–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35125039/>
- 32- Mikkelsen ME, Shah CV, Meyer NJ, Gaieski DF, Lyon S, Miltiades AN, et al. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in patients presenting to the emergency department with severe sepsis. Shock [Internet]. 2013 [cited 2023 Apr 17];40(5):375–81. Available from: https://journals.lww.com/shockjournal/Fulltext/2013/11000/The_Epidemiology_of_Acute_Respiratory_Distress.5.aspx
- 33- Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH, Schein RM, Wilson MF, Sheagren JN, et al. Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Crit Care Med [Internet]. 1990 [cited 2023 Apr 17];18(8):801–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2379391/>

- 34- Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, Friedman D, Stevens RD, Sharshar T. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med* [Internet]. 2009 [cited 2023 Apr 17];37(10 Suppl):S331-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20046118/>
- 35- Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: A clinical review. *JAMA* [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 17];311(8):844. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24570248/>
- 36- Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes: Clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2007 [cited 2023 Apr 17];2(3):431–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17699448/>
- 37- Reintam Blaser A, Poeze M, Malbrain MLNG, Björck M, Oudemans-van Straaten HM, Starkopf J, et al. Gastrointestinal symptoms during the first week of intensive care are associated with poor outcome: a prospective multicentre study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2013 [cited 2023 Apr 17];39(5):899–909. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23370829/>
- 38- Woźnica E, Inglot M, Woźnica R, Łysenko L. Liver dysfunction in sepsis. *Adv Clin Exp Med* [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 17];27(4):547–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29558045/>
- 39- Goyette RE, Key NS, Ely EW. Hematologic changes in sepsis and their therapeutic implications. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2004 [cited 2023 Apr 17];25(6):645–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16088507/>
- 40- Baughman RP, Lower EE, Flessa HC, Tollerud DJ. Thrombocytopenia in the intensive care unit. *Chest* [Internet]. 1993 [cited 2023 Apr 17];104(4):1243–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8404200/>

- 41- Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med* [Internet]. 2000 [cited 2023 Apr 17];28(6):1871–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10890635/>
- 42- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 [cited 2023 Apr 17];340(6):448–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9971870/>
- 43- Rodríguez Navarro D, Rodríguez Acosta M, Alfonso Alfonso LE, Quintana Ruiz M, Catellanos Puerto E, Garcés Suárez Y. Alteraciones de la proteína C reactiva en los lesionados y su correlación con el TRISS. *Rev Cuba Med Mil* [Internet]. 2012 [cited 2023 Apr 17];41(1):38–47. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572012000100006
- 44- Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 [cited 2023 Apr 17];343(16):1139–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11036119/>
- 45- Rajab IM, Hart PC, Potempa LA. How C-reactive protein structural isoforms with distinctive bioactivities affect disease progression. *Front Immunol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 17];11:2126. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.02126>
- 46- Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med* [Internet]. 1999 [cited 2023 Apr 17];17(6):1019–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10595891/>

- 47- Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med* [Internet]. 2011 [cited 2023 Apr 17];9(1):107. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-9-107>
- 48- Achanti A, Szerlip HM. Acid-base disorders in the critically ill patient. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 17];18(1):102–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35998977/>
- 49- Suetrong B, Walley KR. Lactic acidosis in sepsis: It's not all anaerobic: Implications for diagnosis and management. *Chest* [Internet]. 2016 [cited 2023 Apr 17];149(1):252–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378980/>
- 50- Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* [Internet]. 2004 [cited 2023 Apr 17];32(8):1637–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15286537/>
- 51- Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res* [Internet]. 2017 [cited 2023 Apr 17];149:38–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27886531/>
- 52- Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 17];46(1):89–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31443111/>
- 53- Dargère S, Cormier H, Verdon R. Contaminants in blood cultures: importance, implications, interpretation and prevention. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 17];24(9):964–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29621616/>

- 54- Hughes JA, Cabilan CJ, Williams J, Ray M, Coyer F. The effectiveness of interventions to reduce peripheral blood culture contamination in acute care: a systematic review protocol. *Syst Rev* [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 17];7(1):216. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30497526/>
- 55- Esparza GF, Mota G, Robledo C, Villegas MV. Aspectos microbiológicos en el diagnóstico de infecciones del tracto urinario. *Infectio* [Internet]. 2015 [cited 2023 Apr 18];19(4):150–60. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0123939215000570>
- 56- Gavelli F, Castello LM, Avanzi GC. Management of sepsis and septic shock in the emergency department. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 18];16(6):1649–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33890208/>
- 57- Schorr CA, Dellinger RP. The Surviving Sepsis Campaign: past, present and future. *Trends Mol Med* [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 18];20(4):192–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24698888/>
- 58- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 18];47(11):1181–247. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
- 59- Souto-Rosillo MG, Bastida-González E, Vidal-Sánchez IE. Procalcitonina en la práctica clínica. *Med Int Méx* [Internet]. 2019 noviembre-diciembre [citado el 18 de abril de 2023];35(6):927-930. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2019/mim196k.pdf>
- 60- Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* [Internet]. 2000 [cited 2023 May 5];49 Suppl 1:S57-61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10984072/>

- 61- Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020 [cited 2023 May 5];505:190–1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145275/>
- 62- Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical utility and measurement of procalcitonin. *Clin Biochem Rev* [Internet]. 2017 [cited 2023 May 5];38(2):59–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29332972/>
- 63- Downes KJ, Fitzgerald JC, Weiss SL. Utility of procalcitonin as a biomarker for sepsis in children. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2020 [cited 2023 May 5];58(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32350044/>
- 64- Gómez-Zorrilla S, Morandeira F, Castro MJ, Tubau F, Periche E, Cañizares R, et al. Acute inflammatory response of patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections: A prospective study. *Microb Drug Resist* [Internet]. 2017 [cited 2023 May 5];23(4):523–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27754817/>
- 65- Xu H-G, Tian M, Pan S-Y. Clinical utility of procalcitonin and its association with pathogenic microorganisms. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2022 [cited 2023 May 5];59(2):93–111. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34663176/>
- 66- Chiwakata CB, Manegold C, Bönicke L, Waase I, Jülch C, Dietrich M. Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis* [Internet]. 2001 [cited 2023 May 5];183(7):1161–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11237849/>
- 67- Chiwakata CB, Manegold C, Bönicke L, Waase I, Jülch C, Dietrich M. Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis* [Internet]. 2001 [cited 2023 May 5];183(7):1161–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11237849/>

- 68- Tau ME, Cocca M. Misleading serum procalcitonin elevation in heatstroke. *Eur J Case Rep Intern Med* [Internet]. 2017 [cited 2023 May 5];4(8):000695. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30755965/>
- 69- Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 [cited 2023 May 5];375(20):1972–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959604/>
- 70- Sharma YP, Kasinadhuni G, Santosh K, Parashar NK, Sharma R, Bootla D, et al. Prognostic role of procalcitonin in ST-elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* [Internet]. 2021 [cited 2023 May 5];29(8):751–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33444068/>
- 71- Guna Serrano MR, Larrosa Escartín N, Marín Arriaza M, Rodríguez Díaz JC. Diagnóstico microbiológico de la bacteriemia y la fungemia: hemocultivos y métodos moleculares. *Enferm infecc microbiol clin (Engl)* [Internet]. 2019 [cited 2023 May 5];37(5):335–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29691073/>
- 72- Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: Where are we now? *Crit Care Clin* [Internet]. 2020 [cited 2023 May 5];36(1):23–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31733680/>
- 73- da Costa Santos CM, de Mattos Pimenta CA, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem* [Internet]. 2007 [cited 2023 May 5];15(3):508–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17653438/>
- 74- Bramer WM, Rethlefsen ML, Kleijnen J, Franco OH. Optimal database combinations for literature searches in systematic reviews: a prospective exploratory study. *Syst Rev* [Internet]. 2017 [cited 2023 May 5];6(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-017-0644-y>

- 75- Duffy S, de Kock S, Misso K, Noake C, Ross J, Stirk L. Supplementary searches of PubMed to improve currency of MEDLINE and MEDLINE In-Process searches via Ovid. *J Med Libr Assoc* [Internet]. 2016 [cited 2023 May 5];104(4):309–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27822154/>
- 76- DeCS - health sciences descriptors - about DeCS [Internet]. *Bvsalud.org*. [cited 2023 May 5]. Available from: <https://decs2020.bvsalud.org/I/decsweb2020.htm>
- 77- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2021 [cited 2023 May 5];74(9):790–9. Available from: <http://www.prisma-statement.org/documents/Page%20PRISMA%202020%20Spanish.pdf>
- 78- Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 [cited 2023 May 8];64(4):401–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208779/>
- 79- Koizumi Y, Sakanashi D, Ohno T, Nakamura A, Yamada A, Shibata Y, et al. Plasma procalcitonin levels remain low at the onset of gram-positive bacteremia regardless of severity or the presence of shock: A retrospective analysis of patients with detailed clinical characteristics. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2021 [cited 2023 May 5];54(6):1028–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32893142/>

9. ANEXOS

ANEXO 1. Búsqueda en la base de datos Medline

Artículos obtenidos: 8

Fecha de la búsqueda: Abril 2023

Estrategia de búsqueda:

- 1 bacteremia.mp. or exp Bacteremia/ (48900)
- 2 exp Bacteremia/ or bacteriemia.mp. (33149)
- 3 exp Bacteremia/ or bacteraemia.mp. (36254)
- 4 low procalcitonin.mp. (31)
- 5 normal procalcitonin.mp. (26)
- 6 exp Sepsis/ or sepsis.mp. (209249)
- 7 shock septic.mp. or exp Shock, Septic/ (24953)
- 8 sepsis shock.mp. or exp Shock, Septic/ (25107)
- 9 1 or 2 or 3 (52615)
- 10 4 or 5 (56)
- 11 6 or 7 or 8 (209313)
- 12 9 and 10 and 11 (7)
- 13 9 and 10 (8)
- 14 11 and 12 (7)
- 15 13 or 14 (8)

ANEXO 2. Búsqueda en la base de datos Embase

Artículos obtenidos: 13

Fecha de la búsqueda: Abril 2023

Estrategia de búsqueda:

- 1** bacteremia.mp. or exp Bacteremia/ (71343)
- 2** exp Bacteremia/ or bacteriemia.mp. (60406)
- 3** exp Bacteremia/ or bacteraemia.mp. (62671)
- 4** low procalcitonin.mp. (52)
- 5** normal procalcitonin.mp. (73)
- 6** exp Sepsis/ or sepsis.mp. (374684)
- 7** shock septic.mp. or exp Shock, Septic/ (69604)
- 8** sepsis shock.mp. or exp Shock, Septic/ (69654)
- 9** 1 or 2 or 3 (74128)
- 10** 4 or 5 (123)
- 11** 6 or 7 or 8 (374858)
- 12** 9 and 10 and 11 (13)
- 13** 9 and 10 (13)
- 14** 11 and 12 (13)
- 15** 13 or 14 (13)

ANEXO 3. Búsqueda en el portal bibliográfico Pubmed

Artículos obtenidos: 13

Fecha de la búsqueda: Abril 2023

Estrategia de búsqueda:

Search	Actions	Details	Query	Results	Time
#14			Search: #13 OR #12 Sort by: Most Recent	8	05:40:44
#13			Search: #12 AND #10 Sort by: Most Recent	8	05:40:02
#12			Search: #9 AND #10 Sort by: Most Recent	8	05:39:26
#11			Search: #5 OR #6 OR #7 OR #8 Sort by: Most Recent	209,132	05:38:46
#10			Search: #3 OR #4 Sort by: Most Recent	57	05:38:23
#9			Search: #1 OR #2 Sort by: Most Recent	52,583	05:38:11
#8			Search: "Shock, Septic"[Mesh] Sort by: Most Recent	24,850	05:37:55
#7			Search: "shock septic"[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	154	05:37:29
#6			Search: sepsis[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	119,433	05:36:43
#5			Search: "Sepsis"[Mesh] Sort by: Most Recent	140,451	05:36:31

Search	Actions	Details	Query	Results	Time
#4			Search: " normal procalcitonin "[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	26	05:36:12
#3			Search: " low procalcitonin "[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	32	05:35:54
#2			Search: ((bacteremia [Title/Abstract]) OR (bacteriemia [Title/Abstract])) OR (bacteraemia [Title/Abstract]) Sort by: Most Recent	35,272	05:35:24
#1			Search: " Bacteremia "[Mesh] Sort by: Most Recent	32,695	05:34:16

ANEXO 4. Documentos eliminados por estar duplicados

BASE DE DATOS	TÍTULO	FUENTE	AUTORES	MEDLINE	PUBMED
Embase	An evaluation into the use of procalcitonin levels as a biomarker of bacterial sepsis to aid the management of intrapartum pyrexia and chorioamnionitis.	AJOG Global Reports. 2(3) (no pagination), 2022. Article Number: 100064. Date of Publication: August 2022.	Walker S. Harding I. Soomro K. Bamber A.R. Carrick S. Waheed A.H. Liebling R.E.	SÍ	SÍ
Embase	Clinical and microbiological characteristics of patients with bacteremia and normal procalcitonin.	Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 101(4) (no pagination), 2021. Article Number: 115515. Date of Publication: December 2021.	Boussi L.S. Popli T. Feola N. Nog R.	SÍ	SÍ
Embase	Low sensitivity of procalcitonin for bacteremia at an academic medical center: A cautionary tale for antimicrobial stewardship.	Open Forum Infectious Diseases. 7(4) (no pagination), 2020. Article Number: ofaa096. Date of Publication: 2020.	Goodlet K.J. Cameron E.A. Nailor M.D.	SÍ	SÍ

BASE DE DATOS	TÍTULO	FUENTE	AUTORES	MEDLINE	PUBMED
Embase	The Prevalence and Clinical Significance of Low Procalcitonin Levels among Patients with Severe Sepsis or Septic Shock in the Emergency Department.	Shock. 46(1) (pp 37-43), 2016. Date of Publication: 01 Jul 2016.	Choe E.A. Shin T.G. Jo I.J. Hwang S.Y. Lee T.R. Cha W.C. Sim M.S.	SÍ	SÍ
Embase	The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: A systematic review and meta-analysis.	Clinical Microbiology and Infection. 21(5) (pp 474-481), 2015. Date of Publication: 01 May 2015.	Hoeboer S.H. van der Geest P.J. Nieboer D. Groeneveld A.B.J.	SÍ	SÍ
Embase	Low levels of procalcitonin during episodes of necrotizing enterocolitis.	Digestive Diseases and Sciences. 52(11) (pp 2972-2976), 2007. Date of Publication: November 2007.	Turner D. Hammerman C. Rudensky B. Schlesinger Y. Wine E. Muisse A. Schimmel M.S.	SÍ	SÍ

BASE DE DATOS	TÍTULO	FUENTE	AUTORES	MEDLINE	PUBMED
Embase	Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children?.	Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics. 94(2) (pp 155-158), 2005. Date of Publication: February 2005.	Thayyil S. Shenoy M. Hamaluba M. Gupta A. Frater J. Verber I.G.	SÍ	SÍ
Embase	Procalcitonin may help differentiate disseminated herpes simplex viral infection from bacterial sepsis in neonates.	European Journal of Pediatrics. 159(3) (pp 168-169), 2000. Date of Publication: 2000.	Hatherill M. Sykes K. McIntyre A.G. Murdoch I.A.	SÍ	SÍ

ANEXO 5. Artículos eliminados por tratarse de conferencias

BASE DE DATOS	TÍTULO	FUENTE	AUTORES	PB	PT	AÑO
Embase	Clinical and microbiological characteristics of patients with bacteremia and normal procalcitonin at single tertiary care medical center.	Open Forum Infectious Diseases. Conference: Infectious Diseases Week, IDWeek 2020. Virtual. 7(SUPPL 1) (pp S630), 2020. Date of Publication: October 2020.	Boussi L. Popli T. Feola N. Nog R.	Oxford University Press	Conference Abstract	2020
Embase	Low procalcitonin can effectively rule out bacteremia.	Journal of Hospital Medicine. Conference: Hospital Medicine, HM 2018. Orlando, FL United States. 13(4 Supplement 1) (no pagination), 2018. Date of Publication: 2018.	Roy A. Diaz M. Cochran B. Li Z. Wendelyn B.	Frontline Medical Communications	Conference Abstract	2018
Embase	Biomarkers in febrile neutropenia.	Pediatric Blood and Cancer. Conference: 2015 American Society of Pediatric Hematology/Oncology, ASPHO 2015. Phoenix, AZ United States. 62(Supplement 2) (pp S31-S32), 2015. Date of Publication: June 2015.	Omesi L. Parker R. Messina C. Meyer R.	John Wiley and Sons Inc.	Conference Abstract	2015

BASE DE DATOS	TÍTULO	FUENTE	AUTORES	PB	PT	AÑO
Embase	Low procalcitonin and high anti Candida IgG and IgM levels in non-neutropenic patients with candidemia.	Mycoses. Conference: 18th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology. Berlin Germany. Conference Publication: (var.pagings). 55(SUPPL.4) (pp 270), 2012. Date of Publication: June 2012.	Kappe R. Gorges A. Rimek D.	Blackwell Publishing Ltd	Conference Abstract	2012

ANEXO 6. Artículos eliminados tras análisis de título y resumen junto con el motivo de exclusión

BASE DE DATOS	TÍTULO	FUENTE	AUTORES	PT	AÑO	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
Ovid MEDLIN E(R)	Procalcitonin may help differentiate disseminated herpes simplex viral infection from bacterial sepsis in neonates.	European Journal of Pediatrics. 159(3):168-9, 2000 Mar.	Hatherill M Sykes K McIntyre AG Murdoch IA	Case Reports Journal Article	2000	Población: Pacientes menores de 18 años
Ovid MEDLIN E(R)	Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children?.	Acta Paediatrica. 94(2):155-8, 2005 Feb.	Thayyil S Shenoy M Hamaluba M Gupta A Frater J Verber IG	Evaluation Study Journal Article Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't	2005	Población: Pacientes menores de 18 años
Ovid MEDLIN E(R)	Low levels of procalcitonin during episodes of necrotizing enterocolitis.	Digestive Diseases & Sciences. 52(11):2972-6, 2007 Nov.	Turner D Hammerman C Rudensky B Schlesinger Y Wine E Muisse A Schimmel MS	Journal Article	2007	Población: Pacientes menores de 18 años

BASE DE DATOS	TÍTULO	FUENTE	AUTORES	PT	AÑO	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
Ovid MEDLIN E(R)	Use of procalcitonin in a febrile infant clinical pathway and impact on infants aged 29 to 60 days.	Hospital Pediatrics. 11(3) (pp 223-230), 2021. Date of Publication: 01 Mar 2021.	Widmer K. Schmidt S. Bakel L.A. Cookson M. Leonard J. Tyler A.	Article	2021	Población: Pacientes menores de 18 años
Ovid MEDLIN E(R)	An evaluation into the use of procalcitonin levels as a biomarker of bacterial sepsis to aid the management of intrapartum pyrexia and chorioamnionitis.	AJOG Global Reports. 2(3):1000 64, 2022 Aug.	Walker S Harding I Soomro K Bamber AR Carrick S Waheed AH Liebling RE	Journal Article	2022	Objetivos: Evaluar si los niveles de PCT podían utilizarse en el diagnóstico y tratamiento de la sepsis intraparto en mujeres y sus neonatos con sospecha de sepsis bacteriana intraparto.

ANEXO 7. Sistema GRADE (78)

Evaluación de la calidad de la evidencia según el tipo de diseño de estudio

Diseño de estudio	Calidad de la evidencia inicial	Disminuir si	Aumentar si	Calidad del conjunto de la evidencia
Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) →	Alta	Limitación en el diseño <ul style="list-style-type: none"> • Importante (-1) • Muy importante (-2) Inconsistencia <ul style="list-style-type: none"> • Importante (-1) • Muy importante (-2) 	Fuerza de asociación <ul style="list-style-type: none"> • Fuerte (+1) • Muy fuerte (+2) Gradiente dosis-respuesta <ul style="list-style-type: none"> • Presente (+1) 	Alta ⊕⊕⊕⊕ Moderada ⊕⊕⊕○ Baja ⊕⊕○○ Muy baja ⊕○○○
Estudios observacionales →	Baja	Incertidumbre en que la evidencia sea directa <ul style="list-style-type: none"> • Importante (-1) • Muy importante (-2) 	Consideraciones de los posibles factores de confusión <ul style="list-style-type: none"> • Habrían reducido el efecto (+1) • Sugerirían un efecto espurio si no hay efecto (+1) 	
Cualquier otra evidencia →	Muy baja	Imprecisión <ul style="list-style-type: none"> • Importante (-1) • Muy importante (-2) Sesgo de publicación <ul style="list-style-type: none"> • Alta probabilidad (-1) • Muy alta probabilidad (-2) 		

Categorías GRADE para la evaluación de la calidad de la evidencia

Alta	Estamos relativamente seguros de que el efecto real de la intervención se encuentra cerca de nuestra estimación
Moderada	El efecto real de la intervención probablemente se encuentra cerca de nuestra estimación, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente
Baja	El efecto real de la intervención puede ser sustancialmente diferente de nuestra estimación
Muy baja	Es probable que el efecto real de la intervención sea sustancialmente diferente de nuestra estimación

PROCALCITONINA NORMAL O BAJA EN PACIENTES CON BACTERIEMIA, SEPSIS O SHOCK SÉPTICO.

Revisión bibliográfica.

INTRODUCCIÓN

La **procalcitonina** es un biomarcador inflamatorio cuya concentración sérica se recoge como **indicador de gravedad** en pacientes con bacteriemia, sepsis o shock séptico por su elevado valor predictivo negativo. Además, existen numerosos programas de administración de antimicrobianos que utilizan estos valores para el manejo del paciente. Sin embargo, actualmente se están registrando casos de **pacientes con hemocultivo positivo, sepsis o shock séptico que presentan un nivel normal o bajo de procalcitonina.** (Niveles normales PCT: <0,05 ng/mL)

MATERIAL Y MÉTODOS

<ul style="list-style-type: none"> • Tipo de estudio • Pregunta de investigación 	<ul style="list-style-type: none"> • Descriptivo transversal bibliográfico de 5 artículos • ¿El hallazgo de niveles normales o bajos de procalcitonina al diagnóstico de bacteriemia, sepsis o shock séptico en pacientes adultos se asocia con la evolución de la enfermedad?
<ul style="list-style-type: none"> • Bases de datos • Búsqueda 	<ul style="list-style-type: none"> • Embase, Medline, Pubmed • Recomendaciones PRISMA Working group (1)

RESULTADOS

1 Nivel de evidencia de la muestra

Artículos (n=5)	Título	Autores	Cita	Calidad de evidencia
Boussi LS, 2021 (I)	Clinical and microbiological characteristics of patients with bacteraemia and normal procalcitonin	Boussi LS, Popli T, Feola N, Nog R.	Diagn Microbiol Infect Dis. 2021;101(4):115515.	Baja
Hoeboer SH, 2015 (II)	The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis	Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld ABJ	Clin Microbiol Infect. 2015;21(5):474-81.	Muy baja
Goodlet KJ, 2020 (III)	Low sensitivity of procalcitonin for bacteraemia at an academic medical center: A cautionary tale for antimicrobial stewardship	Goodlet KJ, Cameron EA, Nailor MD	Open Forum Infect Dis. 2020;7(4):ofaa096.	Muy baja
Choe EA, 2016 (IV)	The prevalence and clinical significance of low procalcitonin levels among patients with severe sepsis or septic shock in the emergency department	Choe EA, Shin TG, Jo IJ, Hwang SY, Lee TR, Cha WC, Sim MS.	Shock. 2016;46(1):37-43.	Muy baja
Yan ST, 2018 (V)	Diagnostic and predictive values of procalcitonin in bloodstream infections for nosocomial pneumonia	Yan ST, Zhang G.	J Crit Care. 2018;47:346-7.	Muy baja

OBJETIVOS

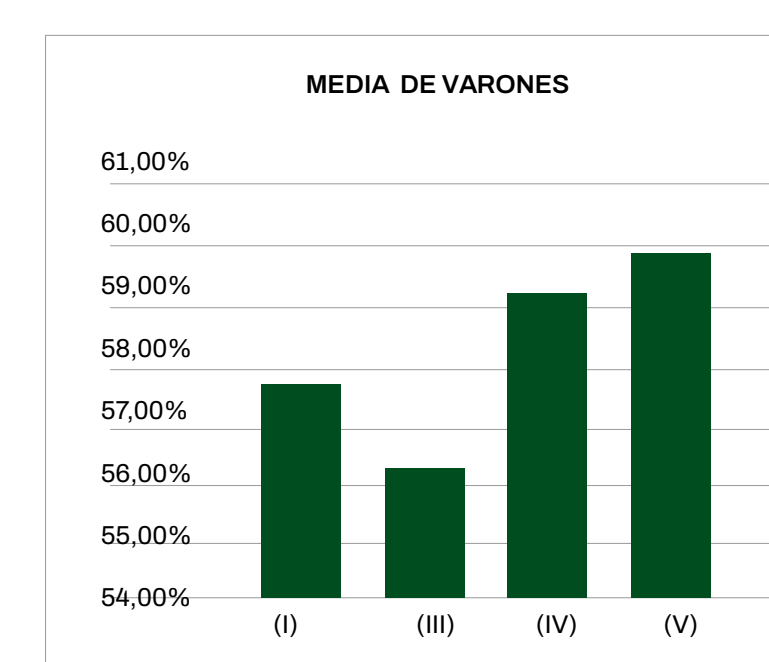
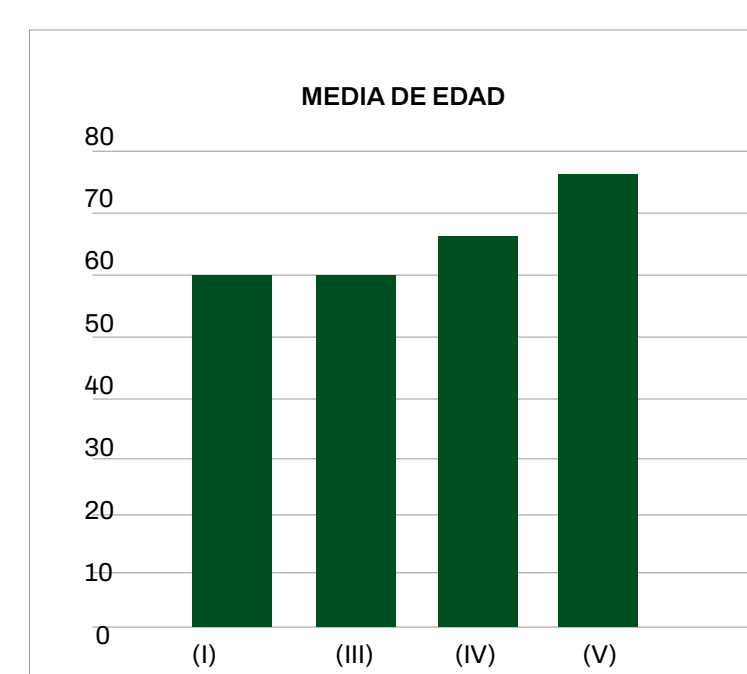
Principal

- Conocer el estado actual de la bibliografía sobre la ausencia de incremento de procalcitonina en casos de bacteriemia, sepsis o shock séptico; en los que se presupone que los niveles sanguíneos van a ser altos.

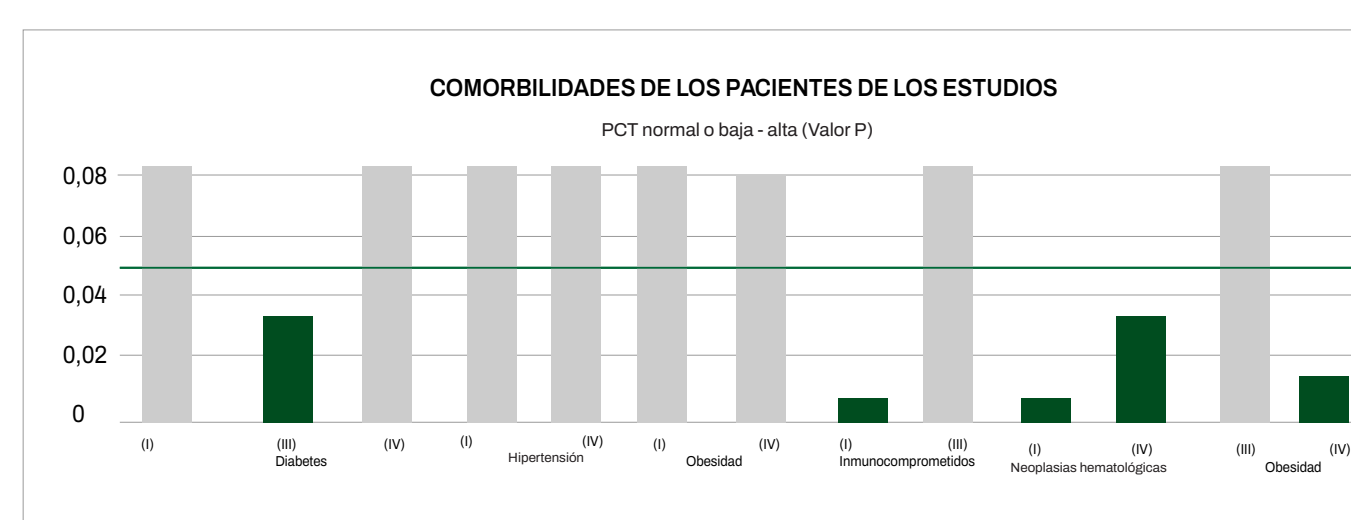
Secundarios

- Describir las características de los pacientes con bacteriemia, sepsis o shock séptico y procalcitonina normal o baja.
- Exponer la evolución de los casos de bacteriemia, sepsis o shock séptico que no experimentan aumento de procalcitonina.
- Identificar en la literatura las razones de este comportamiento del biomarcador.

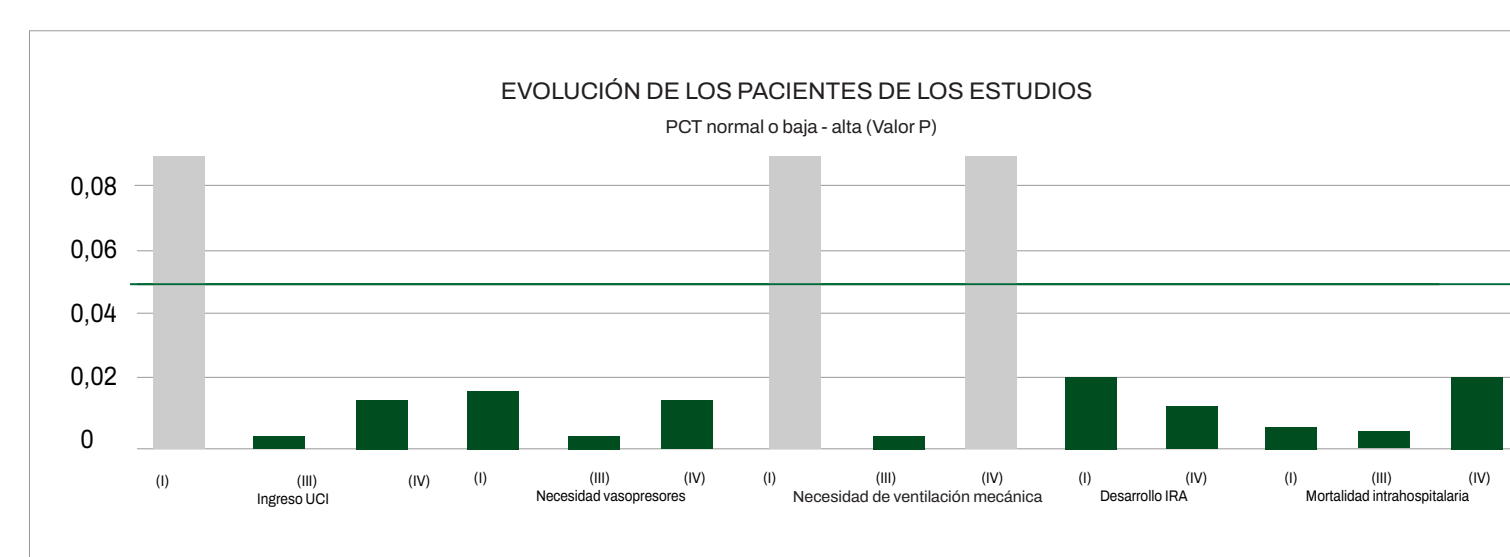
2 Contenido de la muestra



La edad media de los pacientes de los estudios se sitúa entre los 56 y los 74 años, predominando los varones.



Las comorbilidades más frecuentes no presentan diferencias significativas entre ambos grupos (excepto los diabéticos en el estudio de Goodlet *et al.*). Se pueden observar diferencias significativas en algunos estudios en cuanto a los pacientes que presentan neoplasias hematológicas (I, IV) y enfermedad pulmonar crónica (IV).



Se observa un aumento significativo en la necesidad de vasopresores, desarrollo de insuficiencia renal aguda (IRA) y mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con procalcitonina alta.

CONCLUSIONES

- La bibliografía sobre la ausencia de incremento de procalcitonina en casos de bacteriemia, sepsis o shock séptico es muy escasa y de bajo nivel de evidencia.
- No se han observado diferencias significativas concluyentes en relación a las características de la población estudiada.
- Se considera una posible relación entre los mayores niveles de procalcitonina y la gravedad de la enfermedad en cuanto a una mayor necesidad de vasopresores, una mayor tasa de desarrollo de insuficiencia renal y un posible aumento de mortalidad intrahospitalaria.
- Ningún estudio de esta revisión ha evaluado las razones por las cuales dicho biomarcador en ocasiones no aumenta sus concentraciones séricas en pacientes con bacteriemia, sepsis o shock séptico.
- Se requieren nuevas investigaciones con mejor diseño de estudio abarcando un mayor número de pacientes.