



Original

Valor diagnóstico de la procalcitonina en la neumonía asociada a ventilación mecánica

María Florencia Corbacho Re*, Nicolás Sebastián Rocchetti,
Claudio Jesús Settecasse y Daniel Horacio Bagilet

Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de abril de 2018
Aceptado el 28 de junio de 2018
On-line el 25 de agosto de 2018

Palabras clave:

Biomarcadores
Cuidados intensivos
Diagnóstico
Neumonía asociada a ventilador
Procalcitonina

Keywords:

Biomarkers
Critical care
Diagnosis
Procalcitonin
Ventilator-associated pneumonia

R E S U M E N

Antecedentes y objetivo: La procalcitonina (PCT) puede ayudar al diagnóstico precoz de las infecciones bacterianas y estimar la respuesta obtenida. El objetivo es estudiar el valor de la PCT para el diagnóstico de la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV).

Pacientes y método: Estudio prospectivo y observacional, realizado durante 18 meses, en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) polivalente. Se incluyeron mayores de 18 años, con sospecha de neumonía luego de 48 h de ventilación mecánica (VM). Se recogieron: datos demográficos, patología de ingreso, motivo de inicio de la VM, escalas de gravedad (APACHE II, SAPS II y SOFA), proteína C reactiva (PCR) y PCT. Al momento de la sospecha de NAV: precoz o tardía, severidad radiológica, presencia de shock séptico, SOFA, PCR, PCT y microbiología.

Resultados: Se incluyeron 91 pacientes con sospecha de NAV. La media de edad fue de 42 (17,76) años y la de internación en la UCI fue de 18,59 (11,69) días. La NAV fue confirmada en 74 pacientes, de los cuales 19 (25,7%) presentaron shock séptico. La mortalidad fue del 28,4%. No hubo diferencias significativas de la PCT en los pacientes que presentaron NAV y los que no la presentaron ($p = 0,449$). Cuando se compararon los pacientes sin NAV, con NAV y NAV con shock, la mediana de PCT fue de 0,38 (IC95%: 0,22-1,90), 0,56 (IC95%: 0,19-1,77) y 1,93 (IC95%: 0,38-10,07), respectivamente ($p = 0,169$).

Conclusiones: En nuestro trabajo la PCT no demostró utilidad para el diagnóstico de la NAV.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Diagnostic value of procalcitonin in ventilator-associated pneumonia

A B S T R A C T

Background and objective: Procalcitonin (PCT) can help the early diagnosis of bacterial infections and estimate the response obtained. The objective is to study the value of PCT for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia (VAP).

Patients and method: Prospective and observational study, carried out for 18 months, in a polyvalent Intensive Care Unit (ICU). Those included were over 18 years of age, with suspected pneumonia after 48 h of mechanical ventilation (MV). Collected were demographic characteristics; admission pathology; reason for beginning MV; gravity scores (APACHE II, SAPS II and SOFA); C-reactive protein (CRP) and PCT. At the time of suspicion of VAP: early or late, radiological severity, presence of septic shock, SOFA, CRP, PCT and microbiology.

Results: Ninety-one patients with suspected VAP were included. The mean age was 42 (17.76) and that of hospitalisation in the ICU was 18.59 (11.69) days. VAP was confirmed in 74 patients, of which 19 (25.7%) presented septic shock. The mortality was 28.4%. There were no significant differences of the PCT in the

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: florcorbacho@gmail.com (M.F. Corbacho Re).

patients who presented VAP versus those who did not present VAP ($P = .449$). When patients without VAP, with VAP and VAP with shock, were compared, the PCT median was 0.38 (CI95%: 0.22–1.90), 0.56 (CI95%: 0.19–1.77) and 1.93 (CI95%: 0.38–10.07), respectively ($P = .169$).

Conclusions: In our study, PCT did not prove useful for the diagnosis of VAP.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) tiene una frecuencia del 8 al 28%¹. Es la infección más común de los pacientes internados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) que requieren ventilación mecánica (VM). En contraste con otras infecciones de baja mortalidad, como las urinarias, de piel y partes blandas y otras, la mortalidad de la NAV oscila entre el 24 y el 50%². Cuando intervienen patógenos de alto riesgo como agentes etiológicos de la misma, la mortalidad se eleva al 76%^{1,2}. Debido a la gravedad de esta complicación y a la evidencia existente del beneficio del tratamiento antibiótico temprano, la conducta habitual es comenzar precozmente con un tratamiento antibiótico empírico basado en la sospecha clínica^{3,4}. Sin embargo, este criterio conlleva el riesgo de utilizar los antimicrobianos en forma excesiva e innecesaria, aumentando de este modo la aparición de cepas multirresistentes dentro de la UCI^{1,2}.

El diagnóstico y tratamiento temprano de la NAV influyen positivamente en la sobrevida, sin embargo, no hay dudas sobre las dificultades existentes al momento de la identificación de esta patología⁵. En nuestro conocimiento, a favor de lo mencionado, se estudiaron 172 pacientes con sospecha de NAV, en los cuales solo el 40% fue confirmado mediante estudios microbiológicos positivos⁶.

En el caso específico de las infecciones, el biomarcador (BM) ideal debería permitir el diagnóstico precoz, diferenciar las causas bacterianas de inflamación sistémica de las que no lo son, y estimar el pronóstico. En ese sentido, la procalcitonina (PCT) permite mejorar la sensibilidad y especificidad diagnóstica en las infecciones bacterianas sistémicas. Además, es más útil que la proteína C reactiva (PCR) y las citoquinas proinflamatorias para la discriminación entre las infecciones virales y bacterianas y la inflamación de origen no infeccioso, incluido el síndrome de dificultad respiratoria aguda^{7,8}.

En el caso específico de la infección pulmonar, los niveles circulantes de PCT se elevan rápidamente en respuesta a la liberación de citoquinas desde las células neuroendocrinas del epitelio bronquial y desde las células mononucleares⁷. Considerando ese comportamiento de la PCT, varios autores la han propuesto como un estudio complementario útil para el diagnóstico de la NAV⁹; sin embargo, otros no la hallaron lo suficientemente específica para dicho propósito¹⁰. La controversia existente quizás se deba a que cualquier investigación sobre la exactitud diagnóstica de un marcador está influida por la elección del «patrón oro». En la NAV, este patrón es la histología. Sin embargo, por ser un estudio invasivo su utilidad es limitada en la práctica clínica¹¹.

Por todo lo expuesto previamente, el objetivo de este trabajo fue estudiar el valor de la PCT para el diagnóstico de la NAV.

Pacientes y método

Diseño, criterios de inclusión y de exclusión

Estudio prospectivo, observacional, desarrollado en la UCI polivalente de tercer nivel, con capacidad docente, del Hospital Eva Perón. Se trata de un efector público general ubicado en la ciudad de Granadero Baigorria (Gran Rosario), provincia de Santa Fe,

Argentina. Tiene 137 camas disponibles para la atención de pacientes adultos con patología aguda, 14 de las cuales pertenecen a la UCI.

Para este trabajo, se incluyeron todos los pacientes ingresados en la UCI entre diciembre de 2014 y agosto de 2016, de 18 años de edad o más, con sospecha de neumonía luego de 48 h de VM.

Se excluyeron del análisis los pacientes con neutropenia severa (neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$), *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPS II) > 65 , síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), neumonía previa a la VM, otro foco infeccioso concomitante, tratamiento con antibióticos en las 72 h previas al diagnóstico, cáncer de células pequeñas, cáncer medular de tiroides, traumatismo severo o quemaduras graves, tratamiento con anticuerpo monoclonal murinomab CD3, infección fúngica invasiva y ataque agudo de malaria por *Plasmodium falciparum*.

Recopilación de datos

- En T0 (al inicio de la VM) se registraron: edad; sexo; patología de ingreso (médica, quirúrgica o trauma); motivo del inicio de la VM: depresión del sensorio, insuficiencia respiratoria, paro cardiorrespiratorio, postoperatorio inmediato, shock, trauma; escalas de gravedad: *Acute Physiological and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II), SAPS II, *Sequential Organ Failure Assessment Score* (SOFA); PCR y PCT.
- En T1 (al momento de la sospecha de NAV) se registraron: tipo de NAV (precoz o tardía), compromiso radiológico de la NAV (uno o más lóbulos), presencia de shock séptico, SOFA, PCR, PCT y microbiología para el diagnóstico: hemocultivos y *mini-bronchoalveolar lavage* (mini-BAL).

Técnica para la obtención y el procesamiento del material microbiológico

La muestra del árbol bronquial fue obtenida mediante mini-BAL realizado con un catéter Combi cath®. El procedimiento se realizó mediante técnica habitual, con el paciente sedado y recibiendo oxígeno al 100%. La muestra obtenida fue remitida de inmediato al Servicio de Microbiología donde se procedió a centrifugar una primera alícuota de la muestra a 3.000 rpm durante 10 min. Del material sedimentado se realizó examen directo y coloración Gram Nicolle. Con una segunda alícuota de la muestra se realizó cultivo cuantitativo, para el cual se sembró la muestra y 2 diluciones. La primera, 0,1 ml de la muestra en 9,9 ml de solución fisiológica (concentración final 10^{-3}), y la segunda, 0,1 ml de la primera dilución en 9,9 ml de solución fisiológica (concentración final 10^{-5}). La muestra y las diluciones se sembraron en agar sangre, agar chocolate y agar cistina-lactosa deficiente en electrolitos (CLDE) y se incubaron a 37 °C durante 48 h. La identificación y la cuantificación de las colonias se realizaron con técnica habitual. El punto de corte para que un microorganismo fuera considerado clínicamente significativo fue $\geq 10^4$ ufc/ml.

Las muestras de sangre para hemocultivos automatizados fueron obtenidas por venopunción de 2 sitios distantes previa asepsia de la zona. Las mismas fueron introducidas en el equipo mediante código de barras y monitoreadas en forma continua durante 7 días.

Los hemocultivos positivos se subcultivaron en agar sangre, agar chocolate y CLDE y se incubaron a 37 °C durante 48 h. La identificación y cuantificación de las colonias se realizó con técnica habitual.

Análisis bioquímicos

Para la determinación de PCR en mg/dl se utilizó el método inmunturbidimétrico potenciado en partículas (Roche Diagnostics GmbH). Para dicho examen se separaron 5 ml de sangre de la extraída para los estudios bioquímicos de rutina en un tubo con ácido etilendiaminotetraacético tripotásico como anticoagulante, y posteriormente se centrifugó a 2.500 rpm durante 5 min. El valor de referencia fue <0,5 mg/dl (intervalo de confianza al 95% [IC95%]).

Para la determinación de la PCT se utilizó el equipo Elecsys BRAHMS PCT® empleando suero o plasma obtenido con heparina de litio. La técnica se basó en el método *electrochemiluminescence immunoassay* (ECLIA), ensayo que combina el enzimoimmunoanálisis sándwich de único paso con la detección final por electroquimioluminiscencia. La PCT de la muestra se incubó con un anticuerpo biotinilado monoclonal específico anti-PCT y otro anticuerpo específico monoclonal anti-PCT marcado con quelato de rutenio. Se incorporó luego la fase sólida, micropartículas magnéticas recubiertas de estreptavidina, y la mezcla de reacción se traslada a la célula de lectura donde la emisión de luz es leída por un fotomultiplicador. La intensidad de la luminiscencia es directamente proporcional a la concentración de PCT en la muestra. El autoanalizador utilizado fue el Cobas E 411-Roche®. Los valores de referencia para el método fueron: <0,5 ng/ml (bajo riesgo de infección), entre 0,5 y 2 ng/ml (indeterminado) y >2 ng/ml (alto riesgo de infección).

Instrumento para el cálculo de las escalas

Se utilizó el programa SATI-Q como instrumento de registro y cálculo automático de las puntuaciones APACHE II, SAPS II y SOFA. El programa SATI-Q es una herramienta informática usada para el registro de datos referidos a estándares de calidad, auspiciado por la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI) para aquellas UCI participantes del programa *Quality Benchmarking*. El registro de datos en tiempo real, al igual que la obtención de las muestras biológicas, estuvo a cargo de enfermería y médicos de la UCI debidamente capacitados. Existió independencia con respecto a la recogida de datos de las variables estudiadas entre el personal sanitario.

Intervenciones

Los procedimientos diagnósticos, modos ventilatorios y antibióticos utilizados fueron los habituales para la UCI y no hubo intervenciones terapéuticas asociadas a este estudio.

Definiciones

- NAV sospechada: aparición de un infiltrado pulmonar nuevo o progresión de uno existente en la radiografía de tórax más 2 de los siguientes criterios: temperatura corporal >38 °C o <36 °C, leucocitos >10.000 mm³ o <4.000 mm³ o presencia de secreciones purulentas en el aspirado traqueal¹².
- NAV confirmada: los criterios de NAV sospechada sumado al desarrollo significativo ($\geq 10^4$ ufc/ml) en el cultivo cuantitativo de la muestra del mini-BAL¹².
- NAV precoz: inicio dentro de los primeros 4 días de VM¹².
- NAC tardía: inicio en el día 5 de VM o luego del mismo¹².
- Shock séptico: sepsis con presencia de signos de hipoperfusión tisular y requerimiento de vasoactivos para alcanzar

una PAM >65 mmHg y lactato >2 mmol/l, en ausencia de hipovolemia¹³.

Análisis estadístico

Las variables continuas fueron resumidas como medias y desviaciones estándar o mediana y rango intercuartílico (p25–p75). En las variables cualitativas se utilizaron número de casos y porcentajes. Para evaluar las hipótesis comparativas entre grupos sobre variables continuas, se utilizó el test de Mood para medianas que no requieren distribuciones homogéneas. En caso de detectarse diferencias significativas, se determinaron IC95%. El nivel de significación empleado fue alfa = 0,05. Los análisis se realizaron utilizando el software Minitab® 17.

Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Eva Perón, el cual autorizó su realización sin la obtención del consentimiento informado dado el carácter puramente observacional del mismo. Para proteger la confidencialidad de los pacientes, se reemplazó el nombre y apellido por un código alfanumérico. Esta información solo fue manejada por los autores y por ningún motivo estuvo en conocimiento de personas ajenas al estudio.

Resultados

En los 20 meses que duró la etapa de recolección de datos se internaron en la UCI 1.106 pacientes. La selección de los pacientes para este estudio se resume en la [figura 1](#).

Los 91 pacientes de la población con NAV sospechada tenían una edad media de 42 (17,76) años y 58 (78,4%) de los mismos eran varones. La estancia media en la UCI fue de 18,59 (11,69) días. El motivo de inicio de la VM se encuentra detallado en la [tabla 1](#). La estancia media en VM fue de 13,99 (10,47) días. Al ingreso en la UCI las medias de APACHE II, SAPS II y SOFA fueron: 15,68 (6,87); 37,89 (15,07); 5,41 (2,68) puntos, respectivamente; y las medianas de PCR y PCT fueron: 0,8 (0,20–3,70) mg/dl y 0,12 (0,04–0,41) ng/ml, respectivamente.

Con relación al motivo de ingreso en la UCI de los 74 pacientes con NAV confirmada, 34 (45,9%) enfermos lo hicieron por patología médica, 7 (9,5%) por patología quirúrgica y 33 (44,6%) por trauma.

En cuanto al tipo de NAV, 37 (50%) fueron precoces. El rescate microbiológico detallado se encuentra en la [tabla 2](#). En solo 10 (13,5%) enfermos se obtuvo desarrollo bacteriano en los hemocultivos. Con respecto a la afectación radiológica y evolución, 21 (28,4%) enfermos tuvieron compromiso multilobular, 19 (25,7%) presentaron shock séptico y 21 (28,4%) fallecieron en la UCI.

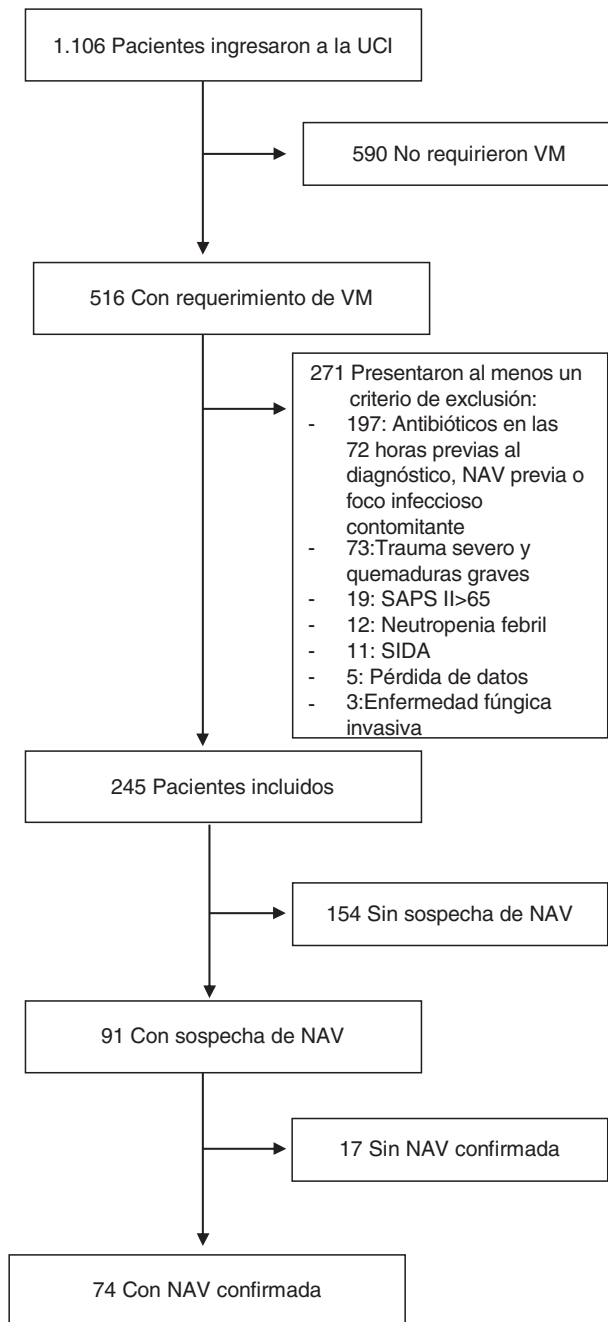
La comparación de las variables de los pacientes con NAV y sin NAV se encuentra en la [tabla 3](#).

Las medianas de PCT en T1 para los grupos sin NAV, con NAV y NAV con shock séptico fueron: 0,38 (IC95%: 0,22–1,90), 0,56 (IC95%: 0,19–1,77) y 1,93 (IC95%: 0,38–10,07), respectivamente, a través de

Tabla 1
Motivo de inicio de la ventilación mecánica

Motivo de inicio de la VM	n	%
Depresión del sensorio	32	35,2
Insuficiencia respiratoria	18	19,8
Paro cardiorrespiratorio	2	2,2
Postoperatorio	9	9,9
Estatus convulsivo	1	1,1
Trauma	29	31,9
Total	91	100

VM: ventilación mecánica.

**Figura 1.** Selección de pacientes.

NAV: neumonía asociada a ventilación mecánica; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VM: ventilación mecánica.

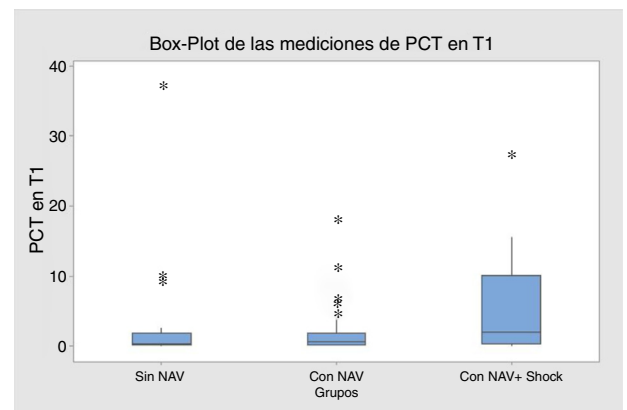
Tabla 2

Rescates microbiológicos en mini-BAL y hemocultivos

+Mini-BAL	n	%
<i>Staphylococcus aureus</i> MR	20	27,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12	16,2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	11	14,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	14,9
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8	10,8
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	4,1
<i>Proteus mirabilis</i>	2	2,7
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1,4
<i>Streptococcus viridans</i>	1	1,4
<i>Morganella catarrhalis</i>	1	1,4
<i>Serratia marcescens</i>	1	1,4
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo	1	1,4
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1,4
<i>Streptococcus</i> alfa hemolítico	1	1,4
Total	74	100

Hemocultivo	n	%
Negativo	64	86,5
<i>S. aureus</i> MR	4	5,4
<i>P. aeruginosa</i>	3	4,1
<i>K. pneumoniae</i>	2	2,7
<i>H. influenzae</i>	1	1,4
Total	74	100

Mini-BAL: mini-bronchoalveolar lavage; MR: meticilinorresistente.

**Figura 2.** Boxplot de las mediciones de PCT (procalcitonina) en T1 (tiempo 1) para los grupos: sin NAV (neumonía asociada a ventilación mecánica), con NAV y NAV con shock séptico.

un test de Mood para medianas, $p = 0,169$. En la [figura 2](#) se muestran los *boxplots* de las mediciones de PCT en T1 para los 3 grupos (sin NAV, con NAV y NAV con shock séptico).

Discusión

Este estudio, diseñado para evaluar el valor de la PCT sérica para el diagnóstico de la NAV en pacientes ingresados en una UCI polivalente, muestra que el BM no demostró utilidad para el mencionado

Tabla 3

Distribución de las variables según la presencia o no de neumonía asociada a ventilación mecánica

Características	Con NAV (n = 74)	Sin NAV (n = 17)	p
Edad, mediana (RI)	42,5 (25,7-60,2)	53 (32,0-60,5)	0,163
Sexo masculino, n (%)	58 (78,37)	14 (82,35)	0,703
PCT T1, mediana (RI)	0,59 (0,20-2,42)	0,38 (0,22-1,90)	0,449
Días de VM, mediana (RI)	12 (7-17)	10 (6,5-13,5)	0,195
Días de estancia en UCI, mediana (RI)	16 (11-24,5)	13 (8,5-19,5)	0,195
Mortalidad en UCI, n (%)	21 (28,4)	5 (29,41)	0,932

NAV: neumonía asociada a ventilación mecánica; p: nivel de significación; PCT T1: procalcitonina (ng/ml) en tiempo 1; RI: rango intercuartílico; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VM: ventilación mecánica.

diagnóstico. Sin embargo, tuvo capacidad para discriminar a los pacientes con NAV que desarrollaron shock séptico.

La NAV es una infección intrahospitalaria que se asocia a una significativa morbilidad y elevada mortalidad que puede alcanzar el 33% del total de los pacientes vinculados a VM¹⁴. De acuerdo con el *International Nosocomial Infection Control Consortium* (INICC), la incidencia de NAV es de 13,6 por cada 1.000 días de VM. Sin embargo, este dato puede variar según el centro, entre el 13 y 51 por cada 1.000 días de ventilación. En nuestro centro la incidencia actual es de 19,4 por cada 1.000 días de VM. La existencia de una vía aérea artificial aumenta hasta 21 veces el riesgo de neumonía intrahospitalaria, y el 80% de los episodios de neumonía nosocomial se producen en pacientes con vía aérea artificial¹⁵.

El diagnóstico preciso de NAV permite la utilización adecuada de antibióticos, reduciendo la emergencia de organismos resistentes y los costos hospitalarios¹⁶. Determinar la etiología exacta de un nuevo infiltrado pulmonar en pacientes ventilados mecánicamente no suele ser simple. En este sentido y para facilitar el diagnóstico de NAV se han propuesto: escalas como el *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS), «presión arterial sistólica, compromiso multilobular, albúmina, frecuencia respiratoria, taquicardia, confusión, oxemia y pH arterial» (SMART-COP), o el «presión arterial sistólica, oxemia, edad mayor a 5 años y frecuencia respiratoria» (SOAR), entre otras; patrones radiológicos y ecográficos compatibles; técnicas para obtener e interpretar especímenes broncoalveolares, y el empleo de determinados BM.

Los BM como la PCR y la PCT pueden ayudar al diagnóstico precoz de las infecciones bacterianas, estimar la respuesta obtenida y evaluar el pronóstico¹⁷. Por su especificidad para la detección de las infecciones bacterianas, la PCT es frecuentemente utilizada en la actualidad¹⁸. Esta prohormona de la calcitonina es una proteína que induce vasodilatación sistémica en general y participa en la regulación del metabolismo cálcico. Es producida en el sujeto normal principalmente por las células C tiroideas y, en menor medida, por las células neuroendocrinas pulmonares y del intestino delgado¹⁹. Una vez producida la estimulación de estas células se inicia la transcripción del gen de PCT (*calcitonin-1 gene* [CALC-1]) con la traducción posterior de los 116 aminoácidos que componen la PCT. La misma es cortada a nivel de los aminoácidos 60 a 91 y se produce la calcitonina, cuya actividad biológica más importante es disminuir la concentración sérica de calcio por inhibición de la reabsorción ósea²⁰. En presencia de infecciones bacterianas, la PCT se incrementa como respuesta a las endotoxinas y a los mediadores inflamatorios (IL-1b, TNF-a e IL-6). Esto es debido a la coexistencia de antígenos microbianos (lipopolisacárido, ácido lipoteicoico) que llevan al reclutamiento de leucocitos en el sitio de infección y desencadenan la respuesta inflamatoria²⁰. En las infecciones virales, en cambio, la sobreexpresión de la PCT es atenuada por el incremento del interferón gamma, razón por la cual no tiene la misma utilidad diagnóstica que en las infecciones bacterianas²¹.

Como respuesta al inóculo bacteriano el valor de PCT aumenta rápidamente, presentando su máximo pico plasmático a las 12 h y una vida media de 36 h posterior al cese del estímulo. Estas características la convierten en un BM precoz y confiable para el diagnóstico, control evolutivo y pronóstico de las enfermedades infecciosas bacterianas²².

El rol de la PCT en el diagnóstico de la NAV, así como su valor en el pronóstico, ha sido extensamente estudiado. Lamentablemente los resultados hallados han sido dispares e incluso contradictorios. Esto probablemente se deba a la ausencia de un patrón oro para el diagnóstico, al reducido tamaño y características de las muestras analizadas y a diferencias en la metodología aplicada en los diferentes estudios^{10,23,24}.

Existe evidencia a favor de la PCT para el diagnóstico de NAV, como el trabajo publicado por Zhou et al. en el cual evaluaron el

desempeño de la PCT para la predicción de NAV en 61 pacientes con VM. En este trabajo se concluyó que la PCT predijo la presencia de NAV con una sensibilidad diagnóstica del 85,3% y una especificidad del 74,1%. Sin embargo, este estudio tiene algunas debilidades ya que fue realizado en un único centro, el número de pacientes con NAV fue escaso y no se evaluaron otros parámetros de severidad para definir una muestra homogénea²³.

En el año 2008, Ramírez et al.⁵ realizaron un estudio prospectivo, observacional, en una UCI de un hospital universitario con el objetivo de dilucidar el rol de la PCT en el diagnóstico temprano de la NAV en 44 pacientes. Desde el día de la inclusión del individuo en el estudio se determinaron los niveles de PCT y PCR cada 48 h. Como resultado, la PCT predijo la presencia de NAV con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 97%. A pesar de la muy buena especificidad, el tamaño de la muestra fue pequeño y la sensibilidad fue baja. Esta última fue más relevante al momento del diagnóstico evitando falsos negativos.

En Francia, Duflo et al. estudiaron en forma prospectiva el valor de la PCT sérica y alveolar para el diagnóstico y pronóstico de la NAV en 96 pacientes con ventilación mecánica. Con un valor de corte de la PCT sérica de 3,9 ng/ml, obtuvieron una sensibilidad del 41% y una especificidad del 100%. El alto valor de corte hizo que, si bien la especificidad fuera excelente, la sensibilidad se ubicara en valores no admisibles para un BM diagnóstico²⁵.

Los estudios mencionados anteriormente demostraron utilidad de la PCT para el diagnóstico de NAV, a diferencia de lo hallado en nuestro trabajo. Sin embargo, los hallazgos de los 2 primeros trabajos pierden fortaleza debido al escaso número de pacientes y la falta de validación externa. En el último estudio, al tomar un valor de corte para PCT sérica demasiado elevado para confirmar NAV, los autores obtuvieron una excelente especificidad pero muy baja sensibilidad.

En oposición a los trabajos citados anteriormente, Luyt et al. en un estudio unicéntrico y observacional investigaron la capacidad de la PCT sérica para el diagnóstico de la NAV. En este trabajo los valores aislados, así como la variación de este BM al ingreso y al momento de la sospecha de NAV, tuvieron baja sensibilidad para la confirmación de la misma. Los autores concluyeron, por lo tanto, que el valor de la PCT sérica no sería de utilidad para guiar el inicio del tratamiento antibiótico⁶.

En el año 2010, Jung et al. concluyeron en su estudio que la PCT tanto alveolar como sérica no son marcadores precisos para el diagnóstico de NAV y, por lo tanto, sugieren utilizar los recursos microbiológicos disponibles (mini-BAL, aspirado endotraqueal) combinados o no con CPIS para identificar la NAV²⁶.

La PCT tampoco resultó útil como guía para la suspensión de antibióticos en infecciones bacterianas, incluida la NAV, en un trabajo realizado en 9 UCI polivalentes de Dinamarca, ya que la estrategia no mejoró la supervivencia ni disminuyó la estancia en la UCI²⁷.

Por su parte, Póvoa et al. en un estudio prospectivo, multicéntrico, observacional, en el que se incorporaron 211 pacientes para determinar el valor predictivo de la PCR, PCT y proadrenomedulina para el diagnóstico de NAV, concluyeron que la PCT tenía una baja sensibilidad diagnóstica, siendo uno de los únicos estudios multicéntricos y con un importante número de pacientes comunicado en la actualidad. En cuanto al análisis de severidad y mortalidad en nuestro estudio, observamos que la estancia media en VM fue más prolongada que la media en el estudio multicéntrico aportado por Póvoa et al. (7,50 versus 13,99 días). Este podría ser un factor influyente en cuanto al mayor riesgo de presentar NAV como complicación de la internación. Por otro lado, al comparar las medias de SAPS II y SOFA de nuestra población (37,89 y 5,41 puntos), estas fueron levemente inferiores a las puntuaciones de severidad presentadas en el estudio antes mencionado, en el cual obtuvieron un SAPS II de 49,1 y un SOFA de 7,2 puntos. La edad promedio

de 59,8 años podría influir en la mayor puntuación de SAPS II en comparación con nuestro trabajo, que fue de 42 años¹⁰.

Por otra parte, en relación con los rescates microbiológicos de la NAV, son en su mayoría polimicrobianos, con predominio de bacilos gramnegativos (60%). Otros de los patógenos frecuentes incluyen: *Pseudomonas aeruginosa* (17%), *Staphylococcus aureus* (16%) y *Enterobacteriaceae* spp. (11%), *Klebsiella* spp. (7%). Actualmente hay una incidencia no despreciable de *Acinetobacter* spp., similar a la hallada en nuestro centro¹⁴. Otros microorganismos hallados frecuentemente en nuestra UCI como responsables de NAV fueron: *Klebsiella pneumoniae* y *S. aureus* meticilínorresistente.

Finalmente, en la guía del manejo de la neumonía adquirida en el hospital y de la NAV en adultos de la *American Thoracic Society* del 2016 se recomienda, con un grado de evidencia 2 B, el uso exclusivo de criterios clínicos en lugar de la PCT sérica para decidir el inicio del tratamiento antibiótico¹².

En nuestro estudio, la PCT no fue capaz de discriminar el origen infeccioso del nuevo infiltrado pulmonar. Cuando se analizó el comportamiento de la PCT en 3 subgrupos de pacientes (sin NAV, con NAV y NAV con shock) se evidenció una diferencia notable a favor del último grupo. Este incremento no alcanzó a tener significación estadística probablemente por el escaso tamaño de la muestra.

Este hallazgo no es novedoso, ya que hay numerosa evidencia del valor de este BM para el diagnóstico del shock séptico. Moretti et al. demostraron que la PCT resultó útil para el diagnóstico de sepsis al ingreso en la UCI, superando en este sentido a la PCR. A su vez, Anand et al. hallaron que la PCT con un valor de corte de 1,43 ng/ml es capaz de detectar la sepsis con hemocultivos positivos o negativos^{28,29}. Otros autores han obtenido resultados similares a los anteriores demostrando la utilidad de este BM en el diagnóstico de sepsis y shock séptico³⁰.

En relación con las debilidades de este trabajo, debemos reconocer que se trata de un análisis desarrollado en un único centro y con una escasa muestra. Por tanto, no refleja el comportamiento global de la PCT para el diagnóstico de NAV en otras UCI. Esto plantea la posibilidad de realizar un nuevo estudio multicéntrico, con un mayor número de pacientes para evaluar esta herramienta en el diagnóstico de NAV.

En nuestro estudio, la PCT sérica no demostró utilidad para el diagnóstico de la NAV en pacientes que reciben VM en una UCI polivalente.

Conflictos de intereses

No existen conflictos de intereses de ninguno de los autores ni financiamiento parcial o total para este trabajo.

Agradecimientos

Se agradece la colaboración del personal del laboratorio central del Hospital Eva Perón y a su director el Dr. Juan Rossi.

Bibliografía

- Hochreiter M, Schroeder S. [Procalcitonin-based algorithm Management of antibiotic therapy in critically ill patients]. *Anaesthesist*. 2011;60:661–73.
- Rea-Neto A, Youssef NC, Tuche F, Brunkhorst F, Ranieri VM, Reinhart K, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Crit Care*. 2008;12:R56.
- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63:e61–111.
- Cornistein W, Colque AM, Staneloni MI, Monserrat Lloria M, Lares M, Gonzalez AL, et al. [Pneumonia associated with mechanical ventilation. Update and recommendations inter- Societies SADI-SATI]. *Medicina (B Aires)*. 2018;78:99–106.
- Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, Aznar J, Valencia M, Sahuquillo JM, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2008;31:356–62.
- Luyt CE, Combes A, Reynaud C, Hekimian G, Nieszkowska A, Tonnellier M, et al. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2008;34:1434–40.
- Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:48–53.
- Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:206–17.
- Muller B. Procalcitonin and ventilator-associated pneumonia: yet another breath of fresh air. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:2–3.
- Póvoa P, Martin-Loeches I, Ramirez P, Bos LD, Esperatti M, Silvestre J, et al. Biomarker kinetics in the prediction of VAP diagnosis: results from the BioVAP study. *Ann Intensive Care*. 2016;6:32.
- Tejerina E, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu J, Ballesteros D, et al. Accuracy of clinical definitions of ventilator-associated pneumonia: comparison with autopsy findings. *J Crit Care*. 2010;25:62–8.
- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Executive Summary: Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63:575–82.
- 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*. 2016;315:801–10.
- Lynch JP 3rd. Hospital-acquired pneumonia: risk factors, microbiology, and treatment. *Chest*. 2001;119 2 Suppl.:845–373S.
- Diaz E, Lorente L, Valles J, Rello J. [Mechanical ventilation associated pneumonia]. *Med Intensiva*. 2010;34:318–24.
- Estella A, Alvarez-Lerma F. [Should the diagnosis of ventilator associated pneumonia be improved?]. *Med Intensiva*. 2011;35:578–82.
- Schuetz P, Christ-Crain M, Muller B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13:578–85.
- Liao XL, Jin XD, Kang Y, Deng YY, Zhang ZW, Zhou Y, et al. [Role of procalcitonin in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2010;22:142–5.
- Bloos F, Reinhart K. Rapid diagnosis of sepsis. *Virulence*. 2014;5:154–60.
- Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med*. 2013;28:285–91.
- Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med*. 2011;9:107.
- Foushee JA, Hope NH, Grace EE. Applying biomarkers to clinical practice: a guide for utilizing procalcitonin assays. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:2560–9.
- Zhou CD, Lu ZY, Ren NZ, Zhang GC. [Diagnostic value of procalcitonin in ventilator associated pneumonia]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2006;18:370–2.
- Sotillo-Díaz JC, Bermejo-López E, García-Olivares P, Peral-Gutiérrez JA, Sancho-González M, Guerrero-Sanz JE. [Role of plasma procalcitonin in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: systematic review and metaanalysis]. *Med Intensiva*. 2014;38:337–46.
- Duflo F, Debon R, Monneret G, Bienvenu J, Chassard D, Allaouchiche B. Alveolar and serum procalcitonin: diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology*. 2002;96:74–9.
- Jung B, Embriaco N, Roux F, Forel JM, Demory D, Allardet-Servent J, et al. Microbiological data, but not procalcitonin improve the accuracy of the clinical pulmonary infection score. *Intensive Care Med*. 2010;36:790–8.
- Jensen JU, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr TT, Andersen MH, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med*. 2011;39:2048–58.
- Moretti D, Ramirez MM, Settecase CJ, Bagilet DH, Quagliano MB. [Usefulness of procalcitonin upon admission to intensive care in the diagnosis and prognosis of sepsis]. *Med Intensiva*. 2013;37:156–62.
- Anand D, Das S, Bhargava S, Srivastava LM, Garg A, Tyagi N, et al. Procalcitonin as a rapid diagnostic biomarker to differentiate between culture-negative bacterial sepsis and systemic inflammatory response syndrome: a prospective, observational, cohort study. *J Crit Care*. 2015;30:218e7–12.
- Gattas DJ, Cook DJ. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis: health technology assessment in the ICU. *J Crit Care*. 2003;18:52–8.