

Procalcitonina como predictor temprano de bacteriemia en pacientes neutropénicos críticamente enfermos

Karina Marín¹, Luis Unigarro^{1*}, Emérita Basantes¹, Henry Caballero¹, Ana Gangotena², Víctor Figueroa¹ y Gustavo del Pozo³

¹Terapia Intensiva, Hospital Oncológico SOLCA; ²Posgrado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, Universidad Católica; ³Departamento de investigación, Universidad UTE. Quito, Ecuador

Resumen

Antecedentes: La procalcitonina (PCT) podría predecir la presencia de bacteriemia en pacientes críticos con neutropenia febril. El objetivo del estudio fue determinar el valor predictivo de la PCT en el diagnóstico de bacteriemia y su capacidad de diferenciar gérmenes gramnegativos y grampositivos. **Métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo realizado en el Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala, Quito-Ecuador, que incluyó todos los pacientes adultos que ingresaron con neutropenia febril a la terapia intensiva. Se evaluaron los valores de PCT al ingreso junto con muestras de hemocultivos, desde el año 2010 al 2016. **Resultados:** En 117 pacientes se investigó la asociación entre niveles de PCT y el diagnóstico de bacteriemia, la PCT demostró discriminación de bacteriemia, punto de corte de 15.5 ng/ml y un área bajo la curva (AUC) de 0.76 en la curva ROC (curva operador-receptor). La concentración de PCT en pacientes con bacteriemia por gérmenes gramnegativos fue mayor comparada con pacientes con bacteriemias por gérmenes grampositivos, 26 vs. 7.1 ng/ml ($p = 0.001$). Valores mayores a 26.8 ng/ml predicen bacteriemia por bacilos gramnegativos (AUC: 0.81). **Conclusiones:** En pacientes neutropénicos febriles críticos, un valor de corte de PCT mayor a 15.5 ng/ml es un predictor de bacteriemia (AUC: 0.76) y valores mayores a 26.8 ng/ml predicen bacteriemia por bacilos gramnegativos (AUC: 0.81).

Palabras clave: Procalcitonina. Bacteriemia. Neutropenia febril.

Procalcitonin as early predictor of bacteriemia in critically ill neutropenic patients

Abstract

Background: Procalcitonin (PCT) could predict the presence of bacteremia in critically ill patients with febrile neutropenia. The objective was to determine the predictive value of PCT in the diagnosis of bacteremia and its ability to differentiate between gram-negative and gram-positive organisms. **Methods:** Retrospective cohort study conducted at the Oncology Hospital "Solón Espinosa Ayala," Quito-Ecuador, which included patients who were admitted with febrile neutropenia to intensive therapy. PCT values were evaluated at admission together with blood culture samples, from 2010 to 2016. **Results:** The association between PCT levels and the diagnosis of bacteremia was investigated in 117 patients. PCT demonstrated bacteremia discrimination with a point of cut of 15.5 ng/ml and an area under the curve (AUC) of 0.76. The concentration of PCT

Correspondencia:

*Luis Unigarro

E-mail: luisunigarro3@gmail.com

1665-9201/© 2019 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permayner. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 10-08-2019

Fecha de aceptación: 27-09-2019

DOI: 10.24875/j.gamo.19000348

Disponible en internet: 31-10-2019

Gac Mex Oncol. 2020;19(1):15-23

www.gamo-smeo.com

*in patients with bacteremia by gram-negative germs was higher compared with patients with bacteremias by gram-positive germs, 26 vs. 7.1 ng/ml ($p = 0.001$). Values > 26.8 ng/ml predict bacteremia by Gram-negative bacilli (AUC: 0.81). **Conclusions:** A cut-off value of PCT > 15.5 ng/ml is a predictor of bacteremia (AUC: 0.76) and values > 26.8 ng/ml predict bacteremia by gram-negative bacilli (AUC: 0.81).*

Key words: Procalcitonin. Bacteremia. Febrile neutropenia.

Introducción

A pesar de las mejoras en la terapia antimicrobiana y en el manejo de la sepsis, las complicaciones infecciosas continúan siendo frecuentes en los pacientes oncológicos con neutropenia febril y conllevan peores pronósticos.

Se requiere de un alto índice de sospecha de cualquier proceso infeccioso, pues el inicio tardío de antibióticos está asociado con una mayor mortalidad¹⁻³. La relativa escasez de síntomas específicos de infección, además de la demora en la entrega de resultados de cultivos y la baja probabilidad de positividad en estos, pueden llevar a retrasos innecesarios o errores en el diagnóstico y tratamiento en este tipo de pacientes⁴.

La procalcitonina (PCT), una prohormona de la calcitonina, se produce de manera amplia en respuesta a las endotoxinas y a mediadores de la inflamación en infecciones bacterianas. Se ha convertido en un biomarcador ampliamente utilizado en el manejo de la sepsis por su bajo costo y sus altos niveles de sensibilidad (Sens) y especificidad (Esp) para predecir infecciones bacterianas sistémicas, así como también ser un indicativo del tipo de germen involucrado⁵⁻⁹. Estas características convierten a la PCT en una herramienta eficaz para la detección temprana de infección y guía para el inicio de una terapia antibiótica empírica apropiada, con importante impacto en la supervivencia¹⁰. El objetivo de este estudio es determinar el valor diagnóstico de LA PCT en el reconocimiento temprano de bacteriemia en pacientes neutropénicos febriles críticos.

Materiales y métodos

Objetivo primario

El objetivo de este estudio es determinar el valor diagnóstico de la PCT sola o en combinación con otros factores para el reconocimiento temprano de bacteriemia en pacientes neutropénicos febriles ingresados en una unidad de cuidados intensivos; además de determinar y sugerir los puntos de corte para detectar bacterias gramnegativas.

Diseño del estudio

Es un estudio de cohorte retrospectivo, utilizando la base de datos de la unidad de cuidados intensivos oncológicos del Hospital Solón Espinosa Ayala de la ciudad de Quito.

Población y ámbito del estudio

Los marcadores de inflamación como la PCT se determinaron como línea de estudio de la unidad, por ello los datos de los pacientes ingresados con sospecha de infección son sistemáticamente documentados y se hallan disponibles para el análisis en varios subtemas previamente programados por los investigadores, la base funciona de manera ininterrumpida desde el año 2010.

Participantes

Se incluyó a todos los pacientes oncológicos críticos ingresados a terapia intensiva con cuadros de neutropenia febril con sospecha de infección, en los cuales se evaluaron los valores de PCT al ingreso de la unidad junto con muestras de hemocultivos, de acuerdo con los protocolos de atención usuales de la unidad, desde el año 2010 al 2016.

Se incluyeron tumores sólidos y hematológicos, se excluyeron pacientes que no dieron su consentimiento, cuando no fue posible obtener muestras para PCT o cultivo y pacientes con tumores neuroendocrinos, pues estas neoplasias pueden elevar de una manera errónea los valores de PCT. Las definiciones de sepsis siguen las guías actuales³. Los cultivos que identificaron gérmenes potencialmente contaminantes fueron evaluados por un equipo de especialistas.

Aspectos éticos

El estudio no incluyó ningún tipo de intervención especial, los pacientes firmaron al ingreso un consentimiento informado para su manejo integral, en apego al cual en la unidad se solicitan valoraciones de PCT y hemocultivos.

Se contó con la aprobación del comité de ética hospitalario (Comité de Ética e Investigación en Seres Humanos) y de la Dirección Nacional de Inteligencia para la Salud del MSP-Ecuador (MSPCURI:000227-2). Los datos se manejaron con absoluto apego a las normas de confidencialidad y respeto al paciente.

Recolección y manejo de datos

Las muestras fueron procesadas en los laboratorios del hospital, que cumplen con estándares de calidad institucionales. La base de datos se somete con frecuencia a valoración de calidad y sus datos se transfieren para análisis estadístico. Los análisis se realizaron con el programa R.

Análisis estadístico

El presente estudio fue descriptivo, las variables cuantitativas se reportaron como promedio \pm su desviación estándar ($p \pm DE$); para aquellas que no cumplían criterios de normalidad se reportó la mediana con sus respectivos rangos intercuartílicos (RIQ) o con la desviación absoluta de mediana (*mad*). Las variables categóricas se reportaron con sus frecuencias absolutas y relativas como porcentajes (%). Para el análisis de las variables cuantitativas se usó la prueba *t* de Student, para grupos independientes, previa evaluación de requisitos de normalidad, o con sus equivalentes no paramétricos; de ser necesario, los intervalos de confianza se obtuvieron por métodos de remuestreo (*bootstrapping*). Los análisis usaron valores de PCT con transformación logarítmica (*log*), pero los valores significativos se reportaron en sus unidades originales cuando fue posible. Para el análisis de más de dos grupos se usó ANOVA en un sentido, las pruebas *post hoc* se realizaron con ajuste de acuerdo al método de Tukey solo en presencia de diferencias significativas. Para las variables cualitativas se usaron pruebas de independencia con χ^2 (Pearson), la prueba exacta de Fisher se usó en caso necesario; el ajuste por estratos usó la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel y métodos multivariantes descritos a continuación.

Los análisis multivariantes se realizaron con métodos de regresión logística, los modelos se ajustaron para las variables significativas, la valoración de riesgo se reportó con sus coeficientes beta, además de sus equivalentes como *odds ratios* ajustadas (ORadj) con sus respectivos intervalos de confianza al 95%, los valores predictivos se generaron con validación interna, sus puntos de corte se reportaron con el rendimiento total,

valores de Sens y Esp, además de generar curvas operador-receptor (ROC). Para todas las comparaciones se consideraron significativos valores inferiores al 5% ($p < 0.05$).

Los datos se recolectaron en una hoja electrónica en MS-Excel® diseñada para el efecto; el análisis estadístico se realizó en el programa R (versión 3.5.3, 2019).

Resultados

Durante el periodo de estudio se recopiló información sobre los niveles de PCT de 117 pacientes con neutropenia febril y se registró el resultado de sus hemocultivos.

Características demográficas

De los 117 pacientes ingresados en el estudio, el 49.6% fueron hombres y el 50.4% fueron mujeres. La edad promedio fue de 52 ± 18.5 años, con un rango de 18 a 85 años. En general predominaron las neoplasias de tipo hematológico, con el 73.5%, correspondiendo el 26.5% restante a tumoraciones sólidas.

El 64.1% de los pacientes recibieron terapia previa con corticosteroides y el 66.7% recibió terapia antibiótica previa al ingreso a la unidad. La mediana del puntaje Acute Physiology And Chronic Health (APACHE) Evaluation II fue de 21 puntos (RIQ: 16.28 puntos) mientras que los valores de Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) fueron de 8 puntos (RIQ: 6.11 puntos).

Cuarenta y cinco pacientes (38.5%) presentaron hemocultivos positivos, de todos los pacientes en conjunto ($n = 117$), 31 fueron positivos para bacterias gramnegativas (26.5%), mientras que 13 fueron positivos para grampositivas (11.1%); 73 (62.4%) de los cultivos fueron negativos para desarrollo bacteriano, un paciente fue positivo exclusivamente para hongos (con aislamiento de *Candida albicans*). La PCT mostró una amplia variabilidad, con valores que fueron desde 0.07 hasta 794.8 ng/ml, su mediana fue de 4.1 ng/ml (RIQ: 0.56-17 ng/ml).

La mortalidad general en la unidad de cuidados intensivos fue del 29.1% ($n = 34$). La mortalidad al alta hospitalaria fue del 40.2% ($n = 47$). La mortalidad al final del seguimiento a los 30 días fue del 53% ($n = 62$).

Características basales de los grupos

Al inicio del seguimiento los pacientes con hemocultivos positivos y hemocultivos negativos se mostraron similares en sexo, edad y escalas de gravedad (APACHE

II y SOFA). El tipo de neoplasia también fue similar, predominando el tipo hematológico en ambos grupos, con el 72.2 vs. 75.6% para los grupos con hemocultivos negativos y positivos respectivamente ($p = 0.86$).

El uso de corticosteroides previos fue ligeramente superior en los pacientes con hemocultivos positivos, mientras que el uso de antibióticos previos lo fue en el grupo con hemocultivos negativos, pero estas pequeñas diferencias no fueron significativas (Tabla 1).

En el seguimiento la mortalidad difirió entre grupos de acuerdo con el desarrollo de gérmenes en los hemocultivos. Al egreso de terapia intensiva, aproximadamente el 42.2% de pacientes con cultivos positivos habían fallecido ($n = 19/45$) comparado con el 20.8% de pacientes con hemocultivos negativos ($n = 15/72$); esto significó una diferencia absoluta de riesgo del 21.4% (IC 95%: 2.4-40.4%; $p = 0.02$). La tendencia se mantuvo hasta los 30 días de seguimiento, si bien las diferencias no alcanzaron significancia en las valoraciones posteriores (Tabla 1).

Procalcitonina como predictor de hemocultivos positivos

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de PCT entre los grupos con y sin hemocultivos positivos, para el grupo con hemocultivo negativo su promedio fue de 1.8 ng/ml ($\text{mad} \pm 2.5 \text{ ng/ml}$), mientras en el grupo con hemocultivo positivo su promedio fue de 15 ng/ml ($\text{mad} \pm 21.5 \text{ ng/ml}$) ($p < 0.01$); con excepción de estos valores no se encontraron diferencias en las características de los pacientes valoradas al ingreso (Fig. 1 y Tabla 1).

Se reportaron cuatro aislamientos de hongos (dos tipo albicans y dos no albicans), solo uno se presentó independiente, mientras que los tres restantes coincidieron con aislamientos de bacterias gramnegativas, este caso presentó un valor de PCT de 18.9 ng/ml.

Excluyendo los casos con aislamientos múltiples, el nivel medio de PCT para los pacientes infectados con bacterias gramnegativas fue de 43.9 ng/ml ($\text{mad} \pm 47 \text{ ng/ml}$), mientras que para aquellos con bacterias grampositivas fue de 3.3 ng/ml ($\text{mad} \pm 4.4 \text{ ng/ml}$); aquellos con cultivos negativos presentaron valores de 1.8 ng/ml ($\text{mad} \pm 2.5 \text{ ng/ml}$). La distribución por tipo de germen puede verse en la figura 2 y en el tabla 2.

En el análisis multivariante solo la PCT mostró asociación significativa con el desarrollo de gérmenes en el cultivo (Tabla 3). Con punto de corte en 15.5 ng/ml ($\text{Prob} > 0.42$) el rendimiento total fue de 69.4% (IC 95%: 53.1-82%); con una Sens del 71.4% (IC 95%:

Tabla 1. Características demográficas basales, clínicas y de seguimiento en la muestra de estudio

Variable	Hemocultivos negativos (n = 72)	Hemocultivos positivos (n = 45)	Valor p
Edad, años ($\bar{x} \pm \text{DE}$)	52 \pm 19	52 \pm 18	0.97
Procalcitonina, ng/ml ($\bar{m} \pm \text{mad}$)	1.8 \pm 2.5	15.0 \pm 21.5	< 0.01
APACHE II, puntos ($\bar{m} \pm \text{mad}$)	21.0 \pm 8.0	23.0 \pm 10.0	0.64
SOFA, puntos ($\bar{m} \pm \text{mad}$)	8.0 \pm 4.0	8.0 \pm 3.0	0.64
Tipo de neoplasia, n (%)			0.86
Hematológica	52 (72.2)	34 (75.6)	
Sólido	20 (27.8)	11 (24.4)	
Corticosteroides previos, n (%)	43 (59.7)	32 (71.1)	0.29
Antibióticos previos, n (%)	49 (68.1)	29 (64.4)	0.84
Mortalidad UTI, n (%)	15 (20.8)	19 (42.2)	0.02
Mortalidad hospitalaria, n (%)	25 (34.7)	22 (48.9)	0.18
Mortalidad 30 días, n (%)	33 (45.8)	29 (64.4)	0.08

mad: desviación media absoluta.

45.4-88.3%), una Esp del 68.2% (IC 95%: 47.3-83.6%), un valor predictivo positivo (VPP) del 58.8% (IC 95%: 36-78.4%) y un valor predictivo negativo (VPN) del 78.9% (IC 95%: 47.3-83.6%), la curva ROC alcanzó un área bajo la curva (AUC) de 0.76.

Para la predicción de hemocultivos con desarrollo de gramnegativos la PCT mejoró su rendimiento, en el área total bajo la curva ROC (AUC: 0.8) como era de esperar valores mayores predijeron con mayor seguridad la presencia de este tipo de gérmenes incrementando la Esp pero a costa de la Sens (ver tabla 4 y figura 3 para los puntos de corte). Una representación de la curva para los gramnegativos se ve en la figura 3.

Discusión

El presente trabajo, realizado en pacientes críticos con neutropenia febril, demuestra la asociación entre

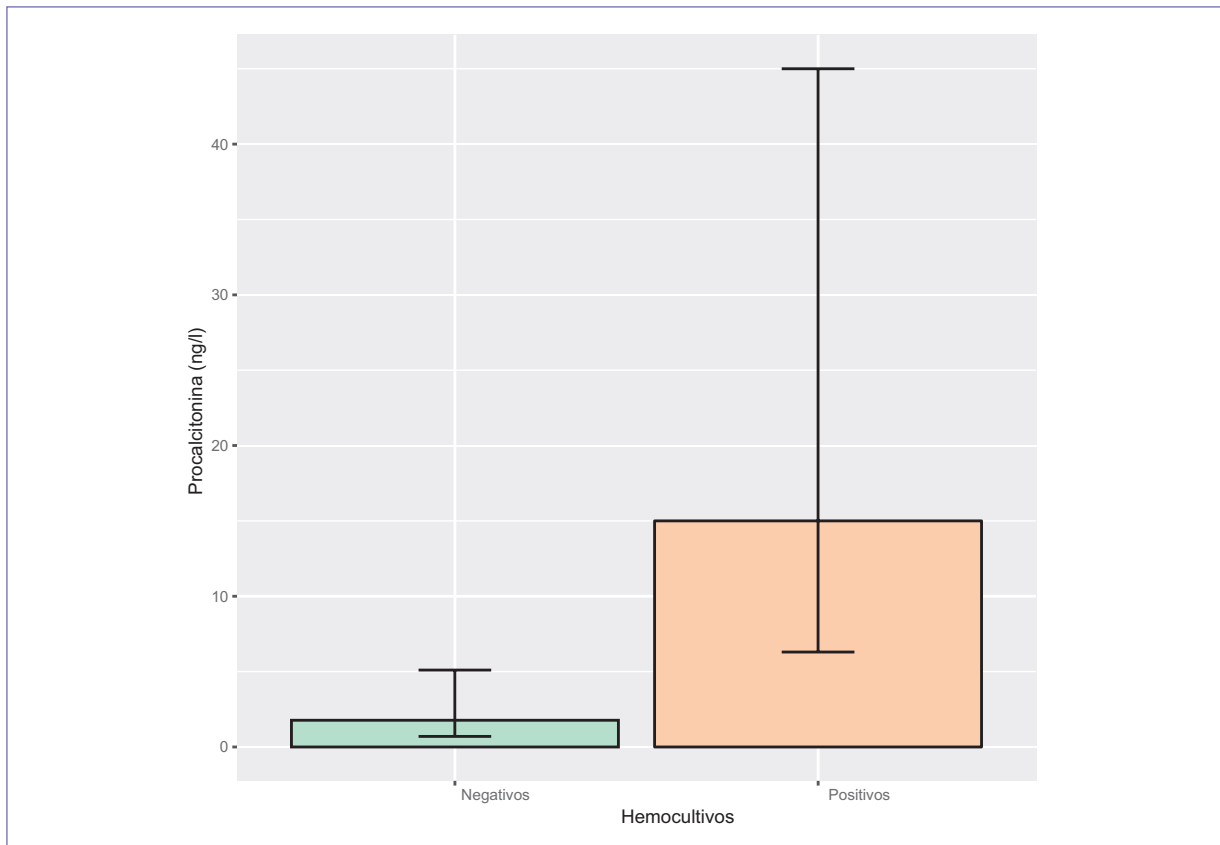


Figura 1. Valores medios de procalcitonina con sus respectivos intervalos de confianza al 95% en los grupos con hemocultivos negativos y positivos; se indica el valor de la mediana, los intervalos de confianza fueron estimados por *bootstrapping*.

Tabla 2. Valores de procalcitonina (ng/ml) asociados con los tipos de aislamientos obtenidos

Tipo de aislamiento	Mediana	RIQ
Gramnegativos (n = 28)	43.9	3.1-71.6
Grampositivos (n = 13)	3.3	1.0-12.0
Ninguno (n = 72)	1.8	0.3-9.3

Se excluyeron cuatro pacientes con aislamientos simultáneos.
RIQ: rango intercuartílico.

niveles de PCT y el diagnóstico de bacteriemia, tanto el modelo bivalente como en el análisis de regresión logística, con un punto de corte de 15.5 ng/ml y un área bajo la curva ROC de 0.81 para la discriminación de bacteriemia por bacilos gramnegativos, lo cual es equiparable con lo hallado por el grupo MEDUSA¹¹.

El mejor rendimiento del estudio se encuentra en la predicción de bacteriemia por bacilos gramnegativos, los cuales presentan mayor prevalencia microbiológica

en nuestra institución (Fig. 4)^{12,13}. El VPN para gérmenes grampositivos se ha reportado en un 98.4% con niveles de PCT entre 0.4 y 0.75 ng/ml^{9,10}. En ausencia de infecciones bacterianas el nivel de PCT es muy bajo (< 0.1 ng/ml)¹⁰; en el contexto de un paciente febril, los valores bajos deben conducir a investigar diagnósticos diferenciales que incluyan infecciones virales y causas de fiebre no infecciosa¹⁴.

Varias investigaciones evidencian la asociación entre niveles altos de PCT y bacteriemia en pacientes sépticos. Entre los más recientes y relevantes se halla el estudio MEDUSA, multicéntrico, realizado en 4,858 pacientes con sepsis; el punto de corte óptimo para diagnóstico de bacteriemia fue 10 ng/ml, con una AUC de 0.72, lo cual es comparable con nuestros resultados^{15,16}.

En el estudio MEDUSA¹¹ la concentración de PCT en pacientes con bacteriemia por gérmenes gramnegativos fue mayor comparada con pacientes con bacteriemias por gérmenes grampositivos, 26 vs. 7.1 ng/ml ($p = 0.001$). Los pacientes con candidemia presentaron un nivel de PCT de 4.7 ng/ml.

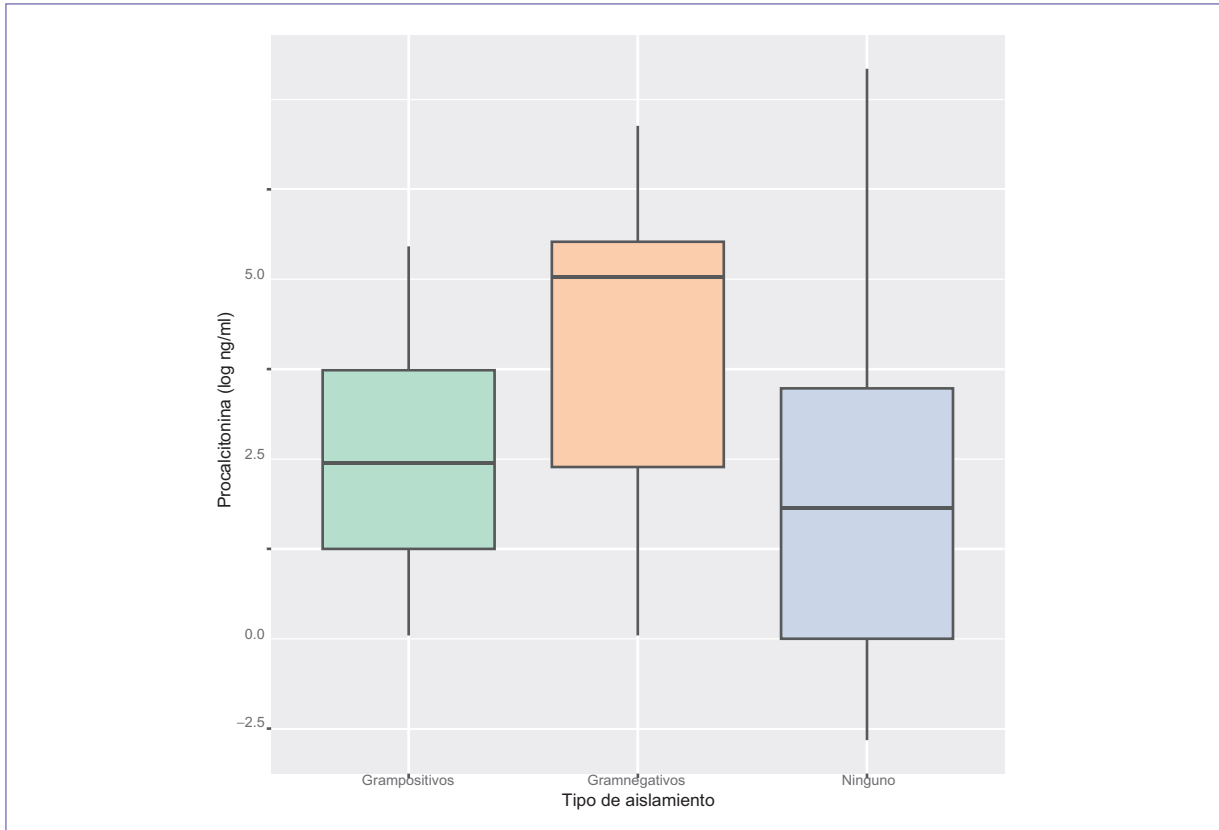


Figura 2. Distribución de los valores de procalcitonina de acuerdo con el tipo de germen identificado. Se indican los valores transformados (log ng/ml).

Tabla 3. Factores asociados con desarrollo de cultivos positivos en toda la muestra, coeficientes obtenidos por regresión logística*

Variable	β	ORadj	IC 95%	Valor P
Procalcitonina [†]	0.46	1.58	1.21-2.13	0.001
Edad	0.01	1.01	0.98-1.03	0.6
Sexo masculino	0.41	1.51	0.52-4.56	0.45
Tumor sólido	-0.24	0.78	0.19-2.94	0.72
SOFA	0.01	1.01	0.87-1.17	0.88
Corticosteroides previos	-0.1	0.91	0.28-2.87	0.86
Antibióticos previos	0.25	1.28	0.36-4.65	0.7

*Factores incluidos para control, efecto de interacción no significativo, intercepto (-1.82).

[†]Modelo construido con logPCT.

ORadj: odds ratio ajustada; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

El VPN de la PCT para bacteriemia ha sido reportado como un resultado importante¹⁴; por ejemplo, niveles entre 0.4 y 0.75 ng/ml tienen un VPN del 98.4% para bacterias grampositivas y del 99.9% para anaerobios¹⁷.

En pacientes inmunocomprometidos neutropénicos se ha descrito Sens del 66% y Esp del 78% de la PCT para diagnóstico de bacteriemia¹⁸. Nuestro estudio tiene la ventaja de aportar datos de una población especialmente vulnerable. Durante la neutropenia febril es conocida la falta de respuesta inflamatoria típica mediada por neutrófilos, por ejemplo, neumonía sin infiltrados definidos y celulitis sin inflamación local manifiesta, lo que dificulta la identificación del foco infeccioso. La producción de PCT no se ve afectada por la neutropenia durante la sepsis, ya que se sintetiza en hígado, pulmón, riñones e intestino entre otros tejidos¹⁹⁻²².

Encontramos valores más elevados en comparación con estudios realizados en pacientes críticos no neutropénicos. El mecanismo por el cual la PCT se expresa más por bacterias gramnegativas podría explicarse por

Otra investigación determinó diferencias de PCT entre bacteriemias por enterobacterias y bacterias gramnegativas no fermentadoras, 17.1 vs. 3.5 ng/dl ($p = 0.0001$)⁸.

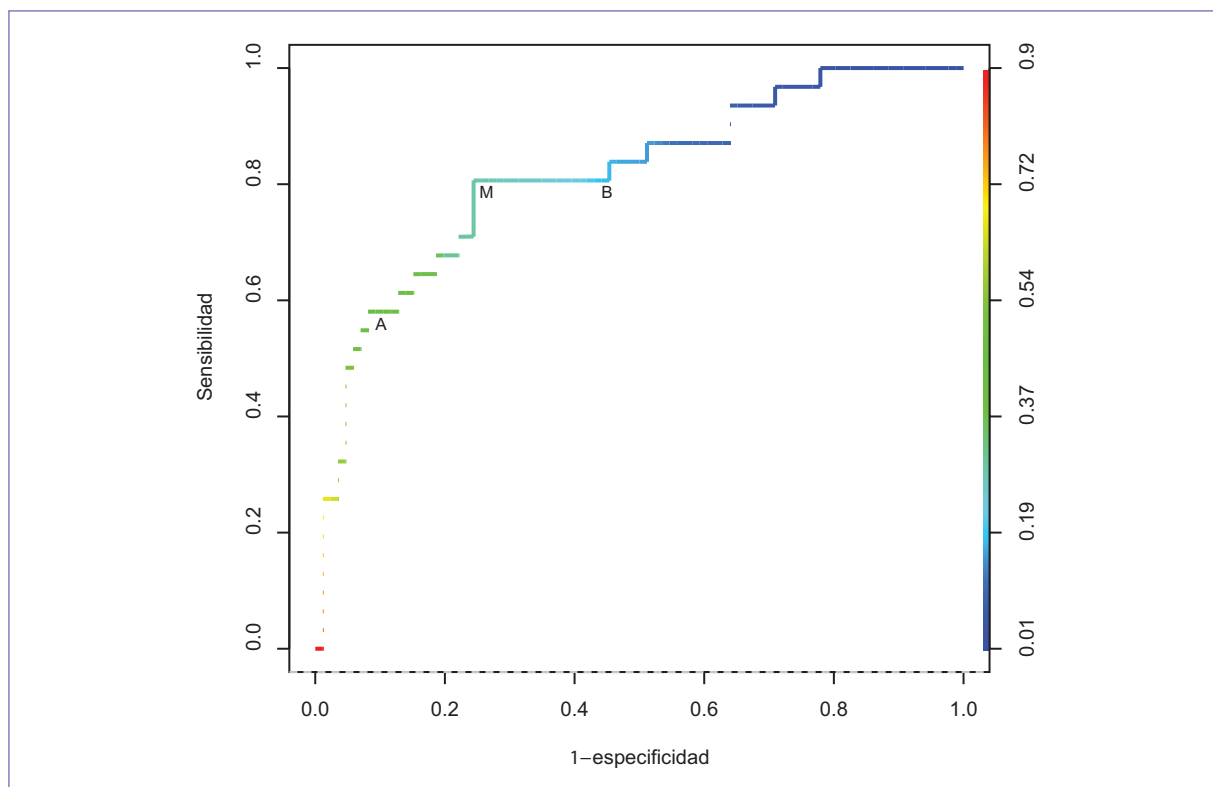


Figura 3. Rendimiento de la procalcitonina para predicción de hemocultivos positivos para gérmenes gramnegativos.

Tabla 4. Resumen del rendimiento de la procalcitonina sobre la predicción de bacteriemia por cualquier germen y por gérmenes gramnegativos exclusivamente

Procalcitonina punto de corte	Sens	Esp	VPP	VPN	Rend
Cualquier germen* > 15.5 ng/ml	71.4	68.2	58.8	78.9	69.4
Gérmenes gramnegativos†					
Corte alto (> 327.0 ng/ml)	58.1	91.9	72.0	85.9	82.9
Corte medio (> 87.8 ng/ml)	80.6	75.6	54.3	91.5	76.9
Corte bajo (> 26.8 ng/ml)	80.6	57.0	40.3	89.1	63.2

*Área bajo la curva (AUC) para cualquier germen: 0.76.

†AUC para gramnegativos: 0.81.

Sens: sensibilidad; Esp: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; Rend: rendimiento total (tasa de aciertos positivos y negativos).

C reactiva (PCR) e interleucinas 1, 6, 8 y 10⁷. La capacidad predictora de la PCT se ha reportado más específica que la de la PCR (AUC: 0.71 vs. 0.49)²³⁻²⁷.

La mortalidad de nuestros pacientes fue del 29.1% en terapia intensiva, el 40.2% al alta hospitalaria y el 53% durante el seguimiento a 30 días, lo que confirma la gravedad de su condición, comparable a reportes internacionales de pacientes sépticos inmunocomprometidos. Nuestros pacientes con bacteriemia tienen un 21.4% de incremento en el riesgo absoluto de mortalidad en comparación a los pacientes con hemocultivos negativos.

Las causas de altos niveles de PCT sin infección incluyen: politrauma, cirugía mayor, choque cardiogénico y la presencia de metástasis o carcinoma con un componente neuroendocrino, que deben considerarse como limitaciones de este biomarcador^{14,18}.

Existen gérmenes identificados que estimulan mayores niveles de PCT, como por ejemplo: *E. coli*, *Proteus spp* y también diferencias de acuerdo con el foco infeccioso^{15,28,29}. En nuestro estudio el número reducido de casos de infecciones micóticas no permite emitir conclusiones relacionadas con la PCT y estos agentes microbianos.

el estímulo de los lipopolisacáridos de la pared bacteriana a los receptores Toll-like (TLR4) del sistema inmunitario, activando la cascada de la inflamación con producción de proteínas de fase aguda como prototeína

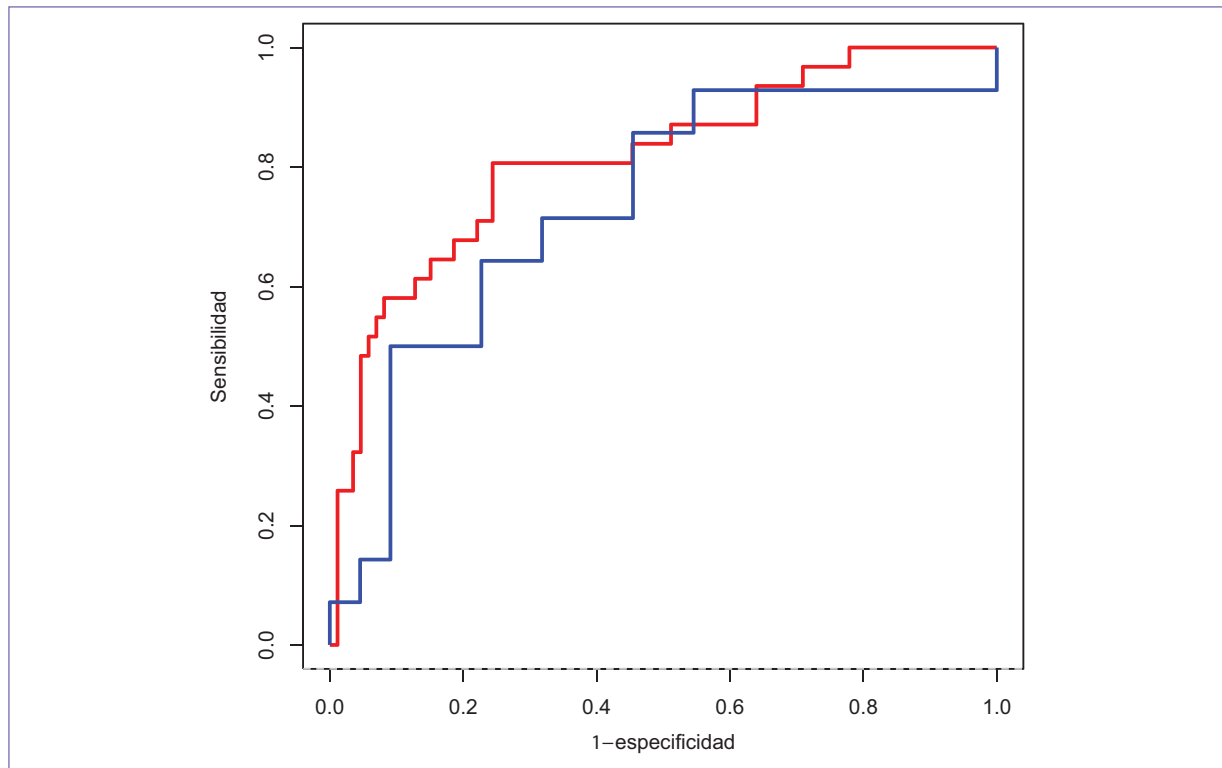


Figura 4. Curva ROC para el rendimiento de procalcitonina como predictor de hemocultivo positivo (cualquier germen azul) y solo para gérmenes gram negativos (rojo).

El uso de PCT como biomarcador, ampliamente disponible y de bajo costo, podría incrementar la seguridad del diagnóstico microbiológico en la sepsis, que es una meta anhelada para mejorar los resultados de los pacientes críticos en general, más aún en pacientes críticos inmunocomprometidos, como son los neutropénicos febriles; en quienes el juicio clínico sumado a la antibioticoterapia empírica correcta será clave para el control de la sepsis. El camino de investigaciones prospectivas en esta línea es viable y necesario.

Conclusiones

En pacientes neutropénicos febriles críticos, un valor de corte de PCT mayor a 15.5 ng/ml es un predictor de bacteriemia (AUC: 0.76) y valores mayores a 26.8 ng/ml predicen bacteriemia por bacilos gramnegativos (AUC: 0.81), resultados que pueden ayudar en el diagnóstico y toma de decisiones terapéuticas.

Bibliografía

1. Stosor V, Zembower T. Infectious complications in cancer patients. Neutropenic fever and sepsis: Evaluation and management. EE.UU.: Springer International Publishing; 2014.

2. Schnell D, Azoulay E, Benoit D, Clouzeau B, Demaret P, Ducassou S, et al. Management of neutropenic patients in the intensive care unit (NEWBORNS EXCLUDED) recommendations from an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLF) with the French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP), the French Society of Anesthesia and Intensive Care (SFAR), the French Society of Hematology (SFH), the French Society for Hospital Hygiene (SF2H), and the French Infectious Diseases Society (SPLIF). *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):90.
3. 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(8):801-10.
4. Lamy B, Dargère S, Arendrup MC, Parienti JJ, Tattevin P. How to optimize the use of blood cultures for the diagnosis of bloodstream infections? A state-of-the-art. *Front Microbiol*. 2016;7:697.
5. Guo SY, Zhou Y, Hu QF, Yao J, Wang H. Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *Am J Med Sci*. 2015;349(6):499-504.
6. Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Repoussis P, Galani L, Anagnostopoulos N, Grecka P, et al. Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(7):628-33.
7. Diness LV, Maraldo MV, Mortensen CE, Mellemegaard A, Larsen FO. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in patients with solid tumours. *Dan Med J*. 2014;61(12):A4984.
8. Meidani M, Khorvash F, Abolghasemi H, Jamali B. Procalcitonin and quantitative C-reactive protein role in the early diagnosis of sepsis in patients with febrile neutropenia. *South Asian J Cancer*. 2013;2:216-9.
9. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):426-35.
10. Brodská H, Malíčková K, Adámková V, Benáková H, Štátná MM, Zima T. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. *Clin Exp Med*. 2013;13(3):165-70.
11. Brodská-Rüddel DO, Poidinger B, Kott M, Weiss M, Reinhart K, Bloos F. Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia. *Crit Care*. 2018;22(1):128.

12. Leli C, Ferranti M, Moretti A, Al Dhahab ZS, Cenci E, Mencacci A. Procalcitonin levels in gram-positive, gram-negative, and fungal bloodstream infections. *Dis Markers*. 2015;701480.
13. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for sepsis. *Biomed Res Int*. 2014;547818.
14. Oussalah A, Ferrand J, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin for predicting blood culture results in patients with suspected bloodstream infection: An observational study of 35,343 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(44):e1774.
15. Thomas-Rüddel DO, Poidinger B, Kott M, Weiss M, Reinhart K, Bloos F. Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia. *Crit Care*. 2018;22(1):128.
16. Ahn S, Lee YS, Lim KS, Lee JL. Adding procalcitonin to the MASCC risk-index score could improve risk stratification of patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2013;21(8):2303-8.
17. Wang H, Yin F, et al (2013). Predictive value of procalcitonin for excluding bloodstream infection: results of a retrospective study and utility of a rapid, quantitative test for procalcitonin. *J Int Med Res*. Oct;41(5):1671-81. doi: 10.1177/0300060513497558.
18. Liu HH, Zhang MW, Guo JB, Li J, Su L. Procalcitonin and C-reactive protein in early diagnosis of sepsis caused by either Gram-negative or Gram-positive bacteria. *Ir J Med Sci*. 2017;186(1):207-12.
19. Durnaś B, Wątek M, Wollny T, Niemirowicz K, Marzec M, Bucki R, Gózdź S. Utility of blood procalcitonin concentration in the management of cancer patients with infections. *Onco Targets Ther*. 2016;9:469-75.
20. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld AB. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(5):474-81.
21. Sbrana A, Torchio M, Comolli G, Antonuzzo A, Danova M. Use of procalcitonin in clinical oncology: a literature review. *New Microbiol*. 2016;39(3):174-80.
22. Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. *Infection*. 2008;36(5):396-407.
23. Pan YP, Fang YP, Xu YH. The diagnostic value of procalcitonin versus other biomarkers in prediction of bloodstream infection. *Clin Lab*. 2017; 63(2):277-85.
24. Uys A, Rapoport BL, Fickl H, Meyer PW, Anderson R. Prediction of outcome in cancer patients with febrile neutropenia: comparison of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer risk-index score with procalcitonin, C-reactive protein, serum amyloid A, and interleukins-1beta, -6, -8 and -10. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2007;16(6):475-83.
25. Carnino L, Betteto S, Loiacono M, Chiappella A, Giacobino A, Ciuffreda L, Lista P, Mengozzi G. Procalcitonin as a predictive marker of infections in chemoinduced neutropenia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136(4):611-5.
26. Hambach L, Eder M, Dammann E, et al. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in comparison with C-reactive protein in allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2002;87(6):643-51.
27. Giacobbe DR, Mikulska M, et al. Combined use of serum (1,3)-β-D-glucan and procalcitonin for the early differential diagnosis between candidaemia and bacteraemia in intensive care units. *Crit Care*. 2017;21(1):176.
28. Duan J, Xie Y, Yang J, Luo Y, Guo Y, Wang C. Variation of circulating inflammatory mediators in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bloodstream infection. *Med Sci Monit*. 2016;22:161-71.
29. Chaftari AM, Hachem R, et al. Role of Procalcitonin and interleukin-6 in predicting cancer, and its progression independent of infection. *PLoS One*. 2015;10(7):e0130999.