



Correlación clínica de la reacción en cadena de la polimerasa multipatógena en comparación con hemocultivo en pacientes con sepsis

Clinical correlation of multipathogenic polymerase chain reaction compared to blood culture in patients with sepsis

Juan Carlos Núñez Hernández,^{*,‡} César Adolfo Nieves Pérez,^{*,‡} Benito Gerardo Ceballos Vázquez Tagle,^{*,‡} Miguel Ángel Figueroa Camacho,^{*,§} Nancy Gerónimo Guevara,^{*,¶} Enrique Juan Díaz Greene,^{*,||} Federico Leopoldo Rodríguez Weber^{*,||}

Citar como: Núñez HJC, Nieves PCA, Ceballos VTBG, Figueroa CMÁ, Gerónimo GN, Díaz GEJ et al. Correlación clínica de la reacción en cadena de la polimerasa multipatógena en comparación con hemocultivo en pacientes con sepsis. Acta Med GA. 2024; 22 (5): 366-370. <https://dx.doi.org/10.35366/118812>

Resumen

Introducción: la sepsis es una condición médica grave con alta mortalidad y desafíos diagnósticos, particularmente con las limitaciones de los hemocultivos, retrasando tratamientos vitales y aumentando riesgos de resistencias a antibióticos. El panel de sepsis, basado en reacción en cadena de la polimerasa (PCR), promete una identificación rápida y precisa de patógenos, siendo eficaz en infecciones fúngicas y en resistencia a antibióticos. **Objetivo:** comparar la eficacia de la PCR multipatógena frente a los hemocultivos en pacientes con sepsis en el "Hospital Angeles Pedregal". **Material y métodos:** la investigación, realizada entre 2021 y 2022, se centró en pacientes con sepsis, proponiendo hipótesis sobre la correlación entre ambas técnicas diagnósticas. El diseño observacional e histórico no incluyó un grupo de control, optando por un muestreo no aleatorio y el análisis estadístico de datos clínicos detallados, bajo estrictas medidas de confidencialidad y supervisión ética. **Resultados:** se incluyeron 56 participantes, predominando hombres, con edad media de 62 años y diversas comorbilidades. La correlación entre PCR y hemocultivos fue significativa ($p = 0.035$), pese a que otros análisis estadísticos mostraron resultados mixtos. **Conclusión:** el estudio subraya el potencial de la PCR multipatógena en diagnóstico de sepsis, abogando por su integración con prácticas establecidas para mejorar la atención personalizada y los resultados en pacientes.

Abstract

Introduction: sepsis is a severe medical condition with high mortality and diagnostic challenges, particularly with the limitations of blood cultures, delaying vital treatments, and increasing risks of antibiotic resistance. The PCR-based sepsis panel promises rapid and accurate identification of pathogens and is effective in fungal infections and antibiotic resistance. **Objective:** to compare the efficacy of multipathogen PCR versus blood cultures in patients with sepsis at "Hospital Angeles Pedregal". **Material and methods:** the research, carried out between 2021 and 2022, focused on patients with sepsis, proposing hypotheses on the correlation between both diagnostic techniques. The observational and historical design did not include a control group, opting for non-random sampling and statistical analysis of detailed clinical data under strict confidentiality measures and ethical supervision. **Results:** 56 participants were included, predominantly men, with a mean age of 62 and various comorbidities. The correlation between PCR and blood cultures was significant ($p = 0.035$), although other statistical analyses showed mixed results. **Conclusion:** the study highlights the potential of multipathogen PCR in sepsis diagnosis, advocating its integration with established practices to improve personalized care and patient outcomes.

* Hospital Angeles Pedregal, Ciudad de México, México.

‡ Médico residente de Medicina Interna de la Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle México, Ciudad de México, México.

§ Médico residente de Patología Clínica de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.

¶ Jefa del Laboratorio Clínico.

|| Profesor del Curso de Medicina Interna de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, Ciudad de México, México.

Correspondencia:

Juan Carlos Núñez Hernández
Correo electrónico: juancarlos.nh95@gmail.com

Aceptado: 08-02-2024.

www.medigraphic.com/actamedica



Palabras clave: sepsis, reacción en cadena de polimerasa, hemocultivo, diagnóstico molecular, técnicas y procedimientos diagnósticos.

Keywords: sepsis, polymerase chain reaction, blood culture, molecular diagnostics, diagnostic techniques and procedures.

INTRODUCCIÓN

La sepsis es un padecimiento de importancia médica global, causando aproximadamente 400,000 muertes anuales; su diagnóstico oportuno es crucial para mejorar el pronóstico.¹ El diagnóstico se realiza integrando síntomas clínicos, disfunción orgánica y, críticamente, identificando el patógeno involucrado, a menudo mediante hemocultivos.^{2,3} Sin embargo, los hemocultivos presentan limitaciones, como tiempo de respuesta de hasta 48 horas y tasas variables de positividad, especialmente cuando los pacientes ya están bajo tratamiento antibiótico.⁴

Estas limitaciones son preocupantes, ya que cada hora de retraso en la terapia antibiótica adecuada puede aumentar significativamente la mortalidad en casos de choque séptico.⁵ Tradicionalmente, se utilizan antibióticos de amplio espectro mientras se esperan los resultados del cultivo, lo que puede contribuir a la resistencia a los antibióticos.⁶ Aquí es donde técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), específicamente el panel de sepsis, ofrecen ventajas importantes. Estos métodos moleculares pueden detectar rápidamente el ADN de patógenos directamente en la sangre, acelerando el inicio de terapias dirigidas y limitando el uso de antibióticos de amplio espectro.⁷ Además, el panel de sepsis ha mostrado efectividad en la identificación rápida de patógenos comunes y micosis, como las causadas por el género *Candida*, en poblaciones vulnerables.⁸

Aunque los hemocultivos son el estándar de oro, su sensibilidad puede ser tan baja como 50%.⁹ La PCR, por otro lado, ha demostrado alta sensibilidad y especificidad en la detección de infecciones fúngicas en pacientes críticos, con la capacidad adicional de identificar genes de resistencia a antibióticos, mejorando la elección del tratamiento.¹⁰⁻¹² Dada la importancia de un tratamiento rápido en la sepsis y las limitaciones de los métodos actuales de diagnóstico, este estudio busca comparar a la PCR multipatógena con los hemocultivos tradicionales. A través de un análisis descriptivo y de correlación en el Hospital Angeles Pedregal, se exploró la asociación entre estos métodos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Objetivo y formulación de hipótesis

El propósito central de este estudio fue examinar la correlación entre los resultados obtenidos a través de dos técnicas

diagnósticas durante el abordaje de pacientes con sepsis. Se estableció una hipótesis alternativa, anticipando una correlación estadísticamente significativa entre los métodos de prueba. En contraste, la hipótesis nula postuló la inexistencia de tal correlación.

Diseño del estudio y población

El diseño de investigación adoptado fue transversal, descriptivo y correlacional. Se seleccionó una muestra homogénea de pacientes del Hospital Angeles Pedregal, diagnosticados con sepsis conforme al Consenso Internacional de Sepsis-3 (2016), en el periodo de 2021 a 2022. Utilizando la fórmula estadística de Spiegel, se calculó un tamaño mínimo de muestra de 54 participantes.

Método de muestreo y criterios de inclusión/exclusión

Se empleó un enfoque de muestreo no aleatorio y por conveniencia. Los criterios de inclusión se centraron en individuos de ambos géneros, mayores de 18 años, tratados en la institución y con un diagnóstico confirmado de sepsis, evaluados mediante las técnicas diagnósticas en cuestión, enfocadas a partir de muestras PCR de sepsis positivas. Se excluyeron sujetos con pruebas diagnósticas alternativas o paneles de sepsis negativos, resultados ambiguos en pruebas estándar, registros médicos incompletos, pérdida de datos clave o pruebas inconclusas.

Recolección y análisis de datos

Para la recolección de datos, se accedió al archivo clínico del hospital y bitácora del laboratorio clínico, esta selección de individuos fue a partir de muestras con paneles de sepsis positivos, con la posterior revisión de su respectivo hemocultivo. Se utilizó un formato estructurado para registrar información demográfica y clínica, incluyendo datos generales y específicos de relevancia clínica. La información recolectada fue inicialmente almacenada en una base de datos de Excel, y posteriormente transferida a SPSS versión 20 para un análisis detallado. Las técnicas estadísticas aplicadas abarcaron el cálculo de frecuencias, porcentajes, promedios, desviaciones estándar, y el uso de tablas cruzadas mediante pruebas de chi-cuadrada. Se empleó, además, un modelo de regresión logística multinominal y la prueba de correlación de Spearman para el análisis de datos.

Consideraciones éticas y confidencialidad

Esta investigación se apega a los principios éticos fundamentales, incluyendo lineamientos internacionales sobre estos mismos para la investigación médica en seres humanos, así como observando el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, garantizando la confidencialidad de los datos. Toda la información recabada fue codificada mediante un sistema alfanumérico para mantener el anonimato de los participantes. El estudio fue aprobado y supervisado por el Comité de Ética e Investigación del hospital, bajo el dictamen HAP 2643, asegurando el cumplimiento de las normativas éticas y legales pertinentes.

RESULTADOS

Características demográficas y clínicas de la muestra

En nuestra investigación, la muestra estuvo compuesta por 56 participantes, divididos en 31 hombres (55.4%) y 25 mujeres (44.6%), con una edad promedio de 62.02 años y una variabilidad etaria representada por una desviación estándar de 17.21 años, que osciló entre 19 y 86 años. En cuanto a las comorbilidades, observamos que 80.4% de los participantes no presentó comorbilidades metabólicas significativas, aunque 17.9% fue diagnosticado con diabetes

Tabla 1: Resultados de las pruebas de χ^2 para la relación entre variables dicotómicas y su relación con el resultado del hemocultivo en los participantes del estudio.

Variable	χ^2	p
Sexo	0.146	0.562
Comorbilidad		
Metabólica	0.902	0.637
Oncológica	0.524	0.542
Infecciosa	1.22	0.374
Cualquier otra comorbilidad	0.918	0.922
Tratamiento antibiótico	1.02	0.686
Antecedente de sepsis	0.250	0.737
Datos clínicos de sepsis	0.127	0.476
Resultados de laboratorio (sepsis)	2.48	0.291
Resultado patológico en la PCR*	19.45	0.035

PCR = reacción en cadena de la polimerasa.
 * Los valores de χ^2 y p se presentan para cada relación analizada. La única relación significativa se observó entre el resultado patológico en la PCR y los hemocultivos (p < 0.05).

Tabla 2: Resultados de número de paneles de sepsis positivos y su correlación con hemocultivos tanto positivos como negativos.

Tipo de muestra	Paneles de sepsis positivos	Hemocultivos	
		Positivos	Negativos
Total de la muestra	56	40	16

El porcentaje de muestras que coincidieron en cuanto a resultados entre ambas pruebas diagnósticas fue del 74.1%.

tipo 2 y 1.8% padecía enfermedad renal crónica. En el aspecto oncológico, 67.9% estaba libre de comorbilidades relacionadas, mientras que 32.1% la presentaba. Además, identificamos enfermedades infecciosas en 44.6% de los casos y otras condiciones médicas variadas, incluyendo tratamientos inmunosupresores y uso de catéteres. Respecto al tratamiento antibiótico, encontramos que 87.5% de los individuos estaba recibiendo esta terapia previa al episodio de sepsis, y 76.8% tenía antecedentes de sepsis. Además, 98.2% mostró indicadores de un proceso séptico activo. La frecuencia de hospitalizaciones previas tuvo un promedio de 0.75, con una desviación estándar de 1.24.

Evaluación de la función orgánica y perfiles microbiológicos

La evaluación mediante la escala *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) arrojó una puntuación media de 5.45, con una desviación estándar de 4.20 en el total de la muestra. En los análisis microbiológicos que los patógenos más frecuentes identificados por PCR fueron *Enterobacteriaceae spp.* en 71.4%, *Staphylococcus aureus* en 10.7%, *Pseudomonas aeruginosa* 8.9% y *Candida spp.* en 8.9%; mientras que en los hemocultivos se reportó la presencia de enterobacterias en 50%, en la que *Escherichia coli* se encontró en 32.1% del total de los cultivos positivos incluidos, además de *Staphylococcus aureus* en 7.1%, *Pseudomonas aeruginosa* de 5.3% y *Candida spp.* en 3.5%. Dentro de la muestra, 71.4% de éstas correlacionaron los resultados entre ambas pruebas, las enterobacterias fueron las que coincidieron en 67.5% y *Staphylococcus aureus* en 12.5%. Por otro lado, 28.6% (16 muestras) de los paneles de sepsis positivos presentó hemocultivos negativos, las enterobacterias en 43.7% de ese grupo fueron las que se reportaron positivas en la PCR de sepsis y no en los cultivos.

Tabla 3: Agentes patógenos reportados con mayor frecuencia en paneles de sepsis con su respectivo resultado en hemocultivos.

Agente patógeno	Paneles de sepsis positivos	Hemocultivos	
		Positivos	Negativos
Enterobacterias	40	28	12
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	5	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	3	3
<i>Candida spp.</i>	5	2	3

Dentro del grupo de muestras con *Candida spp.*, aquellas especies parapsilosis fueron las no reportadas en hemocultivos.

Análisis estadístico y correlaciones

Las pruebas de χ^2 revelaron una correlación significativa entre los resultados de los hemocultivos y los hallazgos patológicos de la PCR ($\chi^2 = 19.45$; $p = 0.035$). En la regresión múltiple enfocada en la puntuación SOFA, el número de hospitalizaciones mostró $B = -0.161$, con una R^2 corregida de -0.035 . Además, un análisis mediante la prueba de Spearman entre los resultados del hemocultivo y la PCR mostró un coeficiente de correlación de $R = 0.229$ ($p = 0.090$). (Tablas 1 a 3).

DISCUSIÓN

Correlación entre PCR multipatógena y hemocultivos

El estudio actual, realizado en el Hospital Angeles Pedregal, se centró en la correlación entre los resultados de la PCR multipatógena y los hemocultivos en pacientes con sepsis. Los hallazgos son significativos, demostrando una correlación notable entre estos dos métodos ($\chi^2 = 19.45$; $p = 0.035$). Este resultado sustenta la hipótesis alternativa de una correlación positiva entre ambos métodos de diagnóstico. La importancia de este hallazgo radica en su potencial para posicionar a la PCR como una herramienta complementaria o alternativa vital en el diagnóstico de sepsis, tal y como se ha observado en estudios similares con mayor número de muestra que reportan concordancias con los hemocultivos de hasta 89%, en este caso de 71.4%, además de contribuir a la administración temprana y personalizada de tratamientos en situaciones críticas.¹³

Diversidad etiológica y su relevancia clínica

El análisis reveló una diversidad de patógenos, predominando microorganismos como *Staphylococcus aureus*,

Enterobacteriaceae spp. y *Escherichia coli*, como las que más correlación tuvieron. Esta variedad subraya la importancia de métodos diagnósticos capaces de identificar rápidamente un amplio espectro de agentes causales para orientar adecuadamente el tratamiento antimicrobiano.⁵ Sin embargo, la correlación no fue uniformemente significativa en todas las variables analizadas, lo cual reafirma la necesidad de un enfoque diagnóstico integral y sugiere que la PCR, aunque prometedora, no debe ser considerada como infalible.¹⁴ Por tanto, los resultados deben ser interpretados con cautela, en conjunto con otros parámetros y pruebas clínicas.

Complejidad en el manejo de la sepsis y consideraciones holísticas

La variabilidad en la correlación y la incidencia de patógenos específicos destaca la complejidad en el manejo de la sepsis. Factores como la resistencia antimicrobiana y las características individuales del paciente influyen significativamente en el panorama clínico, sugiriendo la necesidad de un enfoque más holístico que contemple la gestión de comorbilidades y un monitoreo continuo.

Limitaciones y direcciones futuras

Cabe destacar que el tamaño de la muestra y la particularidad demográfica de los pacientes del Hospital Angeles Pedregal pueden limitar la generalización de los resultados. De igual forma, la muestra se obtuvo a partir de casos con tomas de paneles de sepsis positivos con la posterior búsqueda de su respectivo hemocultivo, por lo que un punto interesante a abordar en protocolos futuros, sería la correlación de estas mismas pruebas a partir de hemocultivos positivos y el resultado de su respectivo panel de PCR para sepsis. Investigaciones futuras con muestras más

amplias y diversas podrían proporcionar una comprensión más profunda y validar la aplicabilidad de estos hallazgos en contextos más variados.

CONCLUSIÓN

Este estudio aporta evidencia al creciente cuerpo de literatura que respalda el uso de la PCR multipatógena en el diagnóstico de la sepsis, mostrando una correlación positiva con los métodos tradicionales de hemocultivo. A pesar de ello, es fundamental considerar la integración de nuevas tecnologías junto con la práctica clínica establecida, ajustándolas a las circunstancias individuales del paciente. La combinación de estos métodos diagnósticos, junto con un manejo clínico robusto, representa un enfoque prometedor para mejorar los resultados en pacientes con sepsis.

REFERENCIAS

1. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med*. 2006; 355 (16): 1699-1713. Available in: <https://doi.org/10.1056/NEJMra043632>
2. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009; 302 (21): 2323-2329. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754>
3. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010; 14 (1): R15. Available in: <https://doi.org/10.1186/cc8872>
4. Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, Kurosawa S, Remick DG. The pathogenesis of sepsis. *Annu Rev Pathol*. 2011; 6: 19-48. Available in: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130327>
5. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity*. 2014; 40 (4): 463-475. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.04.001>
6. 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*. 2021; 47 (11): 1181-1247. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
7. Tsalik EL, Jagers LB, Glickman SW, Langley RJ, Van Velkinburgh JC, Park LP et al. Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis. *J Emerg Med*. 2012; 43 (1): 97-106. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2011.05.073>
8. Straub J, Paula H, Mayr M, Kasper D, Assadian O, Berger A et al. Diagnostic accuracy of the ROCHE Septifast PCR system for the rapid detection of blood pathogens in neonatal sepsis-A prospective clinical trial. *PLoS One*. 2017; 12 (11): e0187688. Available in: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187688>
9. Leitner E, Kessler HH, Spindelboeck W, Hoenigl M, Putz-Bankuti C, Stadlbauer-Kollner V et al. Comparison of two molecular assays with conventional blood culture for diagnosis of sepsis. *J Microbiol Methods*. 2013; 92 (3): 253-255. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2012.12.012>
10. Lebovitz EE, Burbelo PD. Commercial multiplex technologies for the microbiological diagnosis of sepsis. *Mol Diagn Ther*. 2013; 17 (4): 221-231. Available in: <https://doi.org/10.1007/s40291-013-0037-4>
11. Greco R, Barbanti MC, Mancini N, Crucitti L, Oltolini C, Forcina A et al. Adjuvant role of SeptiFast to improve the diagnosis of sepsis in a large cohort of hematological patients. *Bone Marrow Transplant*. 2018; 53 (4): 410-416. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41409-017-0039-7>
12. Grijalva M, De la Torre K, Sánchez N. The clinical impact of a multiplex real-time PCR system for microbiological diagnosis of sepsis: a mortality study. *New Microbiol*. 2020; 43 (2): 64-69.
13. Burdino E, Ruggiero T, Allice T, Milia MG, Gregori G, Milano R et al. Combination of conventional blood cultures and the SeptiFast molecular test in patients with suspected sepsis for the identification of bloodstream pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014; 79 (3): 287-292. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.03.018>
14. Dark P, Wilson C, Blackwood B, McAuley DF, Perkins GD, McMullan R, et al. Accuracy of LightCycler® SeptiFast for the detection and identification of pathogens in the blood of patients with suspected sepsis: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2012; 2 (1): e000392. Available in: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000392>

Cumplimiento de directrices éticas: los métodos empleados en esta investigación con seres humanos se ajustaron meticulosamente a los estándares éticos estipulados por la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Se observaron con especial atención las normativas contenidas en el Título Quinto de la Ley General de Salud de México, reafirmando nuestro compromiso con la conducta ética en la investigación. Asimismo, seguimos fielmente las directrices éticas y científicas dictadas por el Comité de Ética e Investigación de la institución donde se desarrolló el estudio.

Conflicto de intereses: ninguno de los autores involucrados en el presente proyecto de investigación tiene algún conflicto de intereses por declarar.