



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL "DR IGNACIO MORONES PRIETO"

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

**CORRELACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE PROCALCITONINA Y
PROTEINA C REACTIVA CON LA EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PACIENTES
CON INFECCIÓN DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS POR *Staphylococcus
aureus* METICILINO RESISTENTE**

GERMAN MARTÍNEZ CERDA

ASESOR

DR. MARTÍN MAGAÑA AQUINO

MAESTRIA EN CIENCIAS BIOMEDICAS

JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

HOSPITAL CENTRAL "DR IGNACIO MORONES PRIETO"

CO – ASESORES

DR. JOSÉ TRINIDAD PÉREZ URIZAR

DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMEDICAS

PROFESOR INVESTIGADOR

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS DE UASLP

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

TÍTULO DE TESIS

“Correlación de los niveles séricos de procalcitonina y proteína C reactiva con la evolución clínica en pacientes con infección de piel y tejidos blandos por *Staphylococcus aureus* meticilino Resistente”

PRESENTA
Germán Martínez Cerda

Firmas

Asesor Dr. Martín Magaña Aquino Maestría en Ciencias Biomédicas Jefe de Departamento de Medicina Interna Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”	
Co – asesores Dr. José Trinidad Pérez Urizar Doctorado en Ciencias Biomédicas Profesor Investigador Facultad de Ciencias Químicas UASLP	
Sinodales	
Dr. Arturo Ortiz Álvarez Especialista en Infectología y Medicina Interna Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”	
Dr. Mario Aurelio Martínez Jiménez Maestría en Ciencias Biomédicas Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”	
Dr. Gonzalo Ramón González González Especialista en Geriatria y Medicina Interna Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	M. en C. Marco Ulises Martínez Martínez Coordinador de la Especialidad en Medicina Interna



RESUMEN

Introducción: La infección de piel y tejidos blandos es una de las causas que más frecuentemente amerita terapia antimicrobiana. Ha llegado a ser la segunda causa de admisión hospitalaria en Europa; en Estados Unidos incrementó la admisión hasta en 29% del 2002 al 2004. La infección de piel y tejidos blandos refleja una invasión microbiana de epidermis, dermis y tejido subcutáneo. La infección de sitio quirúrgico (ISQ) es aquella que ocurre en los 30 días posteriores a la cirugía, o en el plazo de un año si se dejó un implante; afecta piel y tejido celular subcutáneo (ISQ incisional superficial), o tejidos blandos profundos de la incisión (ISQ incisional profunda) y/o algún órgano o espacio manipulado durante la intervención (ISQ de órganos y espacios). Procalcitonina es un péptido que se produce en las células C de la glándula tiroides; precursor de la calcitonina, y en situaciones normales en el humano, sus niveles sistémicos son indetectables o menores a 0.05 ng/mL. Durante una infección, la PCT se libera a la circulación sin incrementar los niveles de calcitonina y su determinación puede realizarse en plasma o suero. La importancia de este marcador en la determinación de un proceso infeccioso de forma temprana radica en la disminución del uso de antibióticos en forma indiscriminada en casos no requeridos por tener niveles de PCT normales, y sobre todo en aquellos que sí lo requieren al inicio del tratamiento, principalmente en procesos infecciosos severos

Objetivo principal: Comparar el comportamiento de las curvas de los niveles séricos de procalcitonina y de proteína C reactiva, con la evolución clínica de los pacientes con infección de piel y partes blandas, infección asociada a catéter o infección de sitio quirúrgico; por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, internados en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto de la ciudad de San Luis Potosí, SLP

Diseño de estudio: Estudio de casos y controles anidado en una cohorte.

Resultados: El estudio incluyó pacientes de junio 2016 a diciembre del 2017. Fueron 14 pacientes los que cumplieron criterios de selección. El 48.9% de los pacientes fueron del sexo masculino; con un rango de edad de 20 a 89 años. Los diagnósticos infecciosos fueron: 42.8% infección de tejidos blandos, 42.8% infección asociada a catéter y 14.2% infección de sitio quirúrgico.

El tiempo de tratamiento establecido fue de 6 a 16 días, con una media de 9.9 ± 2.7 días. Los niveles séricos de PCT al ingreso fueron de 0 ng/mL a 2.83 ng/mL (mediana 0.020, RIC 0 - 0.11 ng/mL). Los niveles séricos de PCR fueron desde 0.85 $\mu\text{g/mL}$ a 343 $\mu\text{g/mL}$ (mediana 171 RIC 65.5-217 $\mu\text{g/mL}$). Para evaluar las modificaciones de los marcadores inflamatorios según la evolución clínica, se obtuvo la diferencia de los niveles basales (ingreso al estudio) y los niveles al final del tratamiento. Haciendo el análisis comparativo por grupos, no encontramos diferencias significativas en el cambio de PCT (mejoría vs no mejoría $p = 0.347$). Así tampoco se encontraron diferencias significativas en el cambio de PCR (Mejoría vs no Mejoría $p = 0.267$)

Discusión: La mediana de PCT fue 0.0201 ng/mL al inicio del estudio, y el valor máximo de 2.83 ng/mL, por lo que se infirió que, a pesar de ser infecciones graves puramente bacterianas, las patologías evaluadas en nuestro estudio no elevan PCT como se esperaría en la literatura. Los niveles séricos de PCR al final del tratamiento en el grupo con mejoría clínica, no se encontraron cercanos a los valores normales descritos en literatura (5 $\mu\text{g/mL}$) como nuestra hipótesis sugería, incluso los niveles séricos de PCR de los pacientes sin mejoría fueron más bajos (45.5 $\mu\text{g/mL}$ vs 21 $\mu\text{g/mL}$), esto sin tener significancia estadística ($p = 0.304$).

Conclusión: No fue posible utilizar tanto PCR como PCT como marcador de mejoría en pacientes con infección de tejidos blandos, infección asociada a catéter e infección de sitio quirúrgico.



DEDICATORIAS

Es simple pensar en las personas que constantemente te ha apoyado y son a éstas a las que anhelo dedicar mi trabajo, en señal de que están presentes en mis pensamientos día con día. Es por eso que le quiero dedicar y agradecer a mi esposa *Angélica*, que me ha apoyado e impulsado a cada paso en este sendero que por momentos parece muy largo pero que, gracias a ella, me doy cuenta que vale la pena cada día que pasamos recorriéndolo.

Así mismo, a mis amados padres, *el señor Germán y la señora Modesta*, quienes han estado para mi brindándome su cariño y apoyo, a pesar de los kilómetros que nos distancian. Es por eso que también les dedico este trabajo y les hago extensivo el inconmensurable cariño que les profeso.

Igualmente, es imposible no mencionar a mi tía *María Martha*, un ejemplo de fuerza y perseverancia, solícita con los demás y eternamente desinteresada, ella nos tendió la mano a mis hermanos y a mí, nos ayudó en todo momento a salir adelante y por tales razones, le estaré perpetuamente agradecido. De este modo, deseo dedicarle este proyecto, esperando sepa todo el cariño que para ella tenemos.

Y, por último, el resto de *mi familia*, para la cual, me faltaría espacio en esta cuartilla al mencionarlos uno a uno, sepan que esa unidad implícita de la que somos portadores, es un vínculo que nos impele y da fuerza para ser mejores en todo día a día.



AGRADECIMIENTOS

Agradezco primeramente a mis maestros de la especialidad, quienes no sólo me mostraron el camino en el difícil pero bello arte de la medicina interna, sino también, en el de crecer como ser humano, empático y honesto, para poder aliviar el pesar del prójimo en el día a día de esta loable carrera.

Agradezco al Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” por permitirme formarme dentro de éste, ya que en el conglomerado de sus pacientes hay patologías variadas y enfermamos con un espíritu incansable y lleno de fuerza.

Agradezco a mis compañeros a mis compañeros Génesis, Carlos, Emmanuel, Raziél, Marco Antonio y Sergio, que más que colegas residentes, fueron hermanos de esfuerzo y sacrificio, y de los cuales siempre me he sentido honrado de compartir la formación en medicina interna en nuestro hospital.

Y, por último, agradezco a mis asesores y colaboradores, ya que sin su invaluable ayuda este proyecto jamás se hubiese concretado.

ÍNDICE

RESUMEN	I
DEDICATORIAS	III
AGRADECIMIENTOS	IV
ANTECEDENTES	1
JUSTIFICACIÓN	9
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	9
HIPÓTESIS	9
OBJETIVOS	10
SUJETOS Y MÉTODOS	11
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	13
ÉTICA.....	14
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN	21
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....	25
CONCLUSIONES.....	26
BIBLIOGRAFÍA	27
ANEXOS	31

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1 DATOS DEMOGRÁFICOS BASALES TOTALES Y POR GRUPO	15
TABLA 2 COMPARACIÓN DE CAMBIOS EN PCR Y PCT.....	19

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1 Comparación de Grupos de los Niveles Séricos de PCT al ingreso y al final del tratamiento	16
Gráfica 2 Comparación de grupos de los Niveles séricos de PCR al ingreso y al Final del Tratamiento.....	17
Gráfica 3 Comparativa de las diferencias de PCR entre los Grupos.....	18
Gráfica 4 Comparativa de las diferencias de PCT entre los Grupos	19
Gráfica 5 Comportamiento de PCR y PCT durante el tratamiento	20

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

CPK: Creatina-fosfocinasa

CGRP: Proteínas relacionadas con el gen de la calcitonina

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

Dx: Diagnóstico

DXT: Días de Tratamiento

FDA: Food and Drug Administration

Fem: Femenino

FNT: Factor de Necrosis Tumoral

HCIMP: Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

IC: Intervalo de Confianza

IL: Interleucina

IAC: Infección Asociada a Catéter

IC Charlson: Índice de Comorbilidad de Charlson

ISQ: Infección de Sitio Quirúrgico

ITB: Infección de Tejidos Blandos

Masc: Masculino

µg/mL: Microgramo por mililitro

ng/mL: Nanogramos por mililitro

PCR: Proteína C Reactiva

PCT: Procalcitonina

ΔPCT: Diferencia de PCR al ingreso menos PCR al final del tratamiento

ΔPCT: Diferencia de PCR al ingreso menos PCR al final del tratamiento

RFT: Respuesta al Final del Tratamiento

RIC: Rango Intercuartil calculado como cuartil 3 – cuartil 1

RR: Riesgo Relativo

SAMR: *Staphylococcus aureus* Meticilino Resistente

SAMS: *Staphylococcus aureus* Meticilino Sensible

UCI: Unidad de Cuidado Intensivo

VPP: Valor Predictivo Positivo

VPN: Valor Predictivo Negativo

LISTA DE DEFINICIONES

Bacteriemia: Infección e identificación de agente bacteriano en sangre evidenciada por hemocultivo

Días de Tratamiento: Número de días durante los cuales el paciente recibió Vancomicina

Food and Drug Administration: Agencia del gobierno de los Estados Unidos responsable de la regulación de alimentos, medicamentos.

Índice de Comorbilidad de Charlson: Es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los 10 años en dependencia de la edad a la que se evalúa y sus comorbilidades

Infección Asociada a Catéter: Es aquella infección como bacteriemia, sitio de inserción o tunelitis derivadas de ser portador de un catéter venoso central

Infección de Sitio Quirúrgico: Es una infección que ocurre después de la cirugía

en la parte del cuerpo donde se realizó dicha operación.

Infección de Tejidos Blandos: Es aquella infección que puede involucrar cualquier estrato de la piel, tejido celular subcutáneo, fascia y musculo de manera exclusiva de cada una o de forma concomitante.

Infección Grave: En el estudio se tomó como aquella que causara alguna alteración en cualquier sistema u órgano esencial (por ejemplo: falla renal, falla hepática, hipotensión, plaquetopenia)

Mejoría Clínica: Ésta es determinada por el médico tratante en base a la disminución de la lesión al menos 20% de la inicial, remisión de la fiebre y disminución o normalización de los valores de leucocitos en sangre

Respuesta al Final del Tratamiento: Se determina como la presencia o la ausencia de mejoría clínica al término del tratamiento con vancomicina

Tunelitis: Es la salida de material purulento o eritema del trayecto de inserción de un catéter, indicando la presencia de infección

1 mg/L es igual a 1 µg/mL: Al realizar las conversiones de unidades, ambas densidades son equivalentes

ANTECEDENTES.

INFECCIONES DE PIEL Y PARTES BLANDAS

La infección de piel y tejidos blandos es una de las causas que más frecuentemente amerita terapia antimicrobiana. Ha llegado a ser la segunda causa de admisión hospitalaria en Europa. En Estados Unidos incrementó la admisión hasta en 29% del 2002 al 2004¹. La infección de piel y tejidos blandos refleja una invasión microbiana de epidermis, dermis y tejido subcutáneo. La pérdida de la continuidad de la piel como úlceras, quemaduras, heridas quirúrgicas o traumáticas, permite la colonización por un amplio espectro bacteriano. La infección directa de la piel ocurre por invasión de la epidermis, aunque también puede ocurrir por diseminación hematógena por bacterias, hongos, virus o toxinas. Los pacientes que cursan con infecciones necrosantes presentan signos y síntomas como dolor desproporcionado a los hallazgos clínicos, bullas violáceas, hemorragia cutánea, desprendimiento, anestesia, rápida progresión y gas en el tejido¹. El estudio de estos pacientes incluye biometría hemática con diferencial, creatinina, bicarbonato, CPK, PCR, cultivo de secreciones, diagnóstico molecular de la presencia de genes de resistencia y hemocultivos; los hallazgos clínicos asociados con los resultados de laboratorio y gabinete nos permiten clasificar y tratar adecuadamente al paciente. El aspirado de fluidos de abscesos y cultivo con hisopos de heridas ulceradas desbridadas tiene un rendimiento diagnóstico de 5 a 40% dependiendo de la técnica y la muestra. En celulitis la muestra con hisopo y el aspirado tienen un rendimiento del 10%. Se ha demostrado además en estudios pequeños donde la biopsia en sacabocado es mejor que los aspirados con un rendimiento diagnóstico de 20 a 30%².

En cuanto al agente etiológico, se considera que el *Staphylococcus aureus* es la principal causa de infección bacteriana en piel, tejidos blandos y hueso en todos los continentes³, y una de las causas más comunes de bacteriemia asociadas a cuidados de la salud.

En un estudio realizado por Gunderson CG y cols. en 2011 se encontró que 7.9% de 1,578 pacientes tuvieron hemocultivos positivos, de los cuales en 19% se logró aislar *Streptococcus pyogenes*, 38% fueron otros *Streptococcus β hemolíticos*, 14% *Staphylococcus aureus* y 28% fueron organismos Gram negativos⁴. Las características clínicas no difieren dentro del *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad o asociado a cuidados médicos, por lo que, al aislarse en el ámbito hospitalario, se debe asumir que es resistente⁴⁻⁵.

La infección por SARM adquirida en la comunidad es más comúnmente asociado con la piel e infección de tejidos blandos, como celulitis y los forúnculos (abscesos), que, si no es tratada, puede dar lugar a osteomielitis o la fascitis necrozante⁶⁻⁷. Además, las toxinas de *S. aureus* puede provocar el síndrome de shock tóxico⁸.

Las infecciones de la piel y tejidos blandos son complejas e involucran una gran variedad de microorganismos y mecanismos de patogénesis. Estas infecciones son clasificadas como primarias y secundarias. Infecciones primarias ocurren de nuevo en pacientes que no tienen una puerta de entrada obvia, por ejemplo, erisipelas. Infecciones secundarias vienen como complicaciones de abrasiones de la piel o traumas que penetran a los tejidos. Las infecciones también pueden ser monomicrobianas como las causadas por estafilococos y polimicrobianas como en algunas gangrenas causadas por microorganismos microaerofílicos y anaerobios. Las infecciones secundarias pueden ser localizadas o extensivas. Las infecciones también pueden ser agudas o crónicas, un furúnculo estafilocócico puede desarrollarse en pocos días mientras que algunas infecciones fúngicas son crónicas y se desarrollan en meses o años.

Otra forma de clasificarlas es la de enfermedad superficial como eritemas, úlceras, nódulos, infecciones supurativas posquirúrgicas, así como complicaciones infecciosas de mordidas y las profundas como las enfermedades sistémicas que tienen un foco primario no cutáneo por ejemplo manifestaciones cutáneas de endocarditis, ectima gangrenoso, sífilis secundaria, exantema viral, etc.

BIOMARCADORES DE INFECCION

Durante los últimos años, la frecuencia de sepsis se ha incrementado a nivel mundial a pesar del establecimiento de lineamientos terapéuticos o guías terapéuticas. Entre 6% y 15% de los pacientes en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) consumen casi la mitad de los recursos y desafortunadamente su mortalidad es muy alta esto conlleva al estudio de nuevos marcadores tempranos que sugieran un proceso infeccioso sistémico temprano¹²⁻¹³. Las características y objetivos del biomarcador ideal en sepsis son: plausibilidad biológica, sensible y específico, medición fácil, confiable, reproducible, bajo costo y que se ligue a una decisión terapéutica¹⁴. Los marcadores de inflamación, como lo son PCR y el conteo de leucocitos, pueden identificar a pacientes críticamente enfermos; esto no diferencia un estado sólo inflamatorio vs procesos infecciosos, en los cuales sin duda será necesario el empleo de terapia antimicrobiana, sin embargo, la sensibilidad y especificidad es muy baja para infecciones bacterianas. La medición de otros marcadores bioquímicos más sofisticados, como son las mediciones de factor de necrosis tumoral (FNT), interleucinas IL1, IL-6, IL-8 no son específicos y tienen un costo elevado¹².

IL-6 nos permite reconocer una panorámica del proceso inflamatorio, independientemente de si hay o no infección. La detección de endotoxinas o proteínas que ligan lipoproteínas, marcan la presencia de infección, pero no la respuesta del enfermo.

Algunas sustancias se han relacionado con estados inflamatorios y/o infecciosos como la parte media del péptido natriurético atrial o sustancias activadoras de receptores de células mieloides, sin embargo, existe poca experiencia reportada. El marcador biológico, de mayor interés en los últimos años es Procalcitonina por su relación estrecha con la magnitud del proceso inflamatorio y en particular por el generado secundario a infecciones bacterianas¹⁵.

Proteína C reactiva

La PCR forma parte de la subfamilia de pentraxinas cortas y es un integrante característico de las proteínas de “fase aguda”, cuya síntesis aumenta extraordinariamente en los procesos inflamatorios. Se identificó hace más de 70 años como una proteína capaz de interactuar con el *Streptococcus pneumoniae* a través de su unión al polisacárido “C” de su membrana provocando su precipitación. Era indetectable en el suero normal, pero aparecía con elevadas concentraciones en caso de infección por el neumococo, y si el paciente se recuperaba, su concentración volvía a ser indetectable. No obstante, estas fuertes elevaciones de la concentración de PCR, no eran exclusivamente inducidas por las infecciones por neumococo, sino que también se observaban en otras infecciones bacterianas, o incluso en otras situaciones agudas no necesariamente infecciosas¹⁸.

Existen múltiples estudios que sugieren que la PCR tiene utilidad como predictor pronóstico, así como una asociación entre mayor concentración de PCR al diagnóstico y peor evolución de los pacientes. Dentro de los más destacados podemos mencionar un estudio que se publica en la revista Chest donde los autores confirman la relación entre mayores concentraciones de PCR, severidad de disfunción orgánica múltiple y mortalidad, en una población heterogénea de pacientes críticos ingresados en una UCI. Estos autores practican un muestreo consecutivo de todos los pacientes que ingresan en UCI por cualquier motivo y permanecen ingresados más de 48 horas¹⁹.

En otro estudio realizado en 2007 por Memis y cols. encontraron la asociación directamente proporcional entre los niveles mayores de PCR y una mayor mortalidad en pacientes con sepsis²⁰. En otro estudio donde se analizó el manejo de infección en ancianos, observan que los pacientes que murieron tenían una mediana de PCR significativamente mayor que los supervivientes²¹. En otro estudio realizado en pacientes con sepsis para evaluar el pronóstico empleando distintos marcadores de inflamación al ingreso, observan que la PCR es mayor en los pacientes que desarrollan disfunción multiorgánica y en los que fallecen.

La PCR tiene un área bajo la curva de características operativas del receptor (ROC) de 0.811²², lo cual traduce a la PCR como una prueba de alta sensibilidad y especificidad para determinar el desarrollo de falla orgánica múltiple.

El seguimiento de los niveles séricos de PCR como marcador del tratamiento apropiado en ciertas infecciones específicas ya se había sugerido desde hace tiempo, de igual manera como un como marcador del final de la infección. Schmit y colaboradores informaron el curso temporal de la PCR en 50 pacientes sépticos con antibioticoterapia empírica adecuada (n = 24) o inadecuada (n = 18) y en pacientes quirúrgicos que necesitaron una reintervención para la infección no controlada, concluyendo que los cambios en los niveles de PCR durante las primeras 48 hrs de terapia empírica pueden ayudar a evaluar la respuesta inicial en pacientes sépticos²⁵.

En otro estudio que incluyó 128 pacientes, se determinó a la PCR con un valor pronóstico mayor al 70% para supervivencia (ROC 0.723)²⁶. Así mismo, con la aparición de técnicas de cuantificación con mayor sensibilidad, que permiten detectar la PCR en individuos normales (siempre existe PCR detectable en sangre), se ha podido extender el uso de las concentraciones de PCR como indicador de situaciones de inflamación crónica de bajo nivel, caracterizadas por su asociación con la arteriosclerosis

Procalcitonina

La Procalcitonina (PCT) corresponde a un grupo de proteínas relacionadas con el gen de la calcitonina (CGRP) I y II, precursores de calcitonina. La PCT es precursor de tres moléculas: calcitonina (32 aminoácidos), katalcina (segmento carboxi-terminal de PCT, 21 aminoácidos), y amino procalcitonina (amino terminal, 57 aminoácidos). Resultado de un proceso proteolítico intracelular, llevado a cabo por la enzima pro-hormona convertasa (ketalcina) en las células medulares neuroendocrinas C de la tiroides en condiciones metabólicas normales²⁹⁻³⁰.

Es un péptido que se produce en las células C de la glándula tiroides; precursor de la calcitonina, y en situaciones normales en el humano, sus niveles sistémicos son indetectables o menores a 0.05 ng/mL²⁹⁻³⁰. La vida media de la procalcitonina en suero es de 25 a 30 horas, en contraste con la de la calcitonina que es de tan sólo 10 minutos.

En casos con infecciones graves, sus niveles pueden incrementarse por arriba de 100 ng/mL, sin modificar niveles o actividad de la calcitonina^{9,15}.

El principal estímulo para la liberación de PCT a la circulación sistémica en procesos infecciosos es la presencia de endotoxinas, exotoxinas y citocinas; dentro de su cinética en sepsis observamos un aumento 2 a 4 hrs posterior a estímulo, el pico entre 8 y 24 hrs; persiste elevada tanto como dure el proceso inflamatorio y se normaliza posterior a la recuperación. Lo que la hace un potencial marcador temprano de sepsis²⁴.

El interferón gamma que predomina en infecciones virales bloquea la respuesta de procalcitonina en células humanas, pero no modifica sus niveles en sangre^{9,15}.

Este tipo de respuesta a un estímulo bacteriano hace de la PCT un potencial marcador temprano de sepsis. Durante la infección, la PCT se libera a la circulación sin incrementar los niveles de calcitonina y su determinación puede realizarse en plasma o suero.

La importancia de este marcador en la determinación de un proceso infeccioso de forma temprana radica en la disminución del uso de antibióticos en forma indiscriminada en casos no requeridos por tener niveles de PCT normales, y sobre todo en aquellos que sí lo requieren al inicio del tratamiento, principalmente en procesos infecciosos severos^{6,29}.

No se ha establecido una vía específica de eliminación de PCT. Se sabe actualmente que su concentración se encuentra alterada en pacientes con insuficiencia renal^{16,27}.

Como se comenta en una revisión sistemática, en estudios clínicos controlados se ha evaluado el potencial de la procalcitonina, para mejorar la evaluación diagnóstica de los pacientes con infecciones bacterianas y su influencia en las decisiones relacionadas con la terapia antimicrobiana. La mayoría de las investigaciones se han centrado en infecciones del tracto respiratorio inferior y pacientes con sepsis en estado crítico. También se ha encontrado una utilidad clínica para la PCT en pacientes con infecciones del tracto urinario, infecciones postoperatorias, meningitis y pacientes con insuficiencia cardíaca aguda con posible sobreinfección (como neumonía). En estas indicaciones, se encontró que los niveles de PCT medidos al ingreso hospitalario reducen sustancialmente el inicio del antibiótico en situaciones de bajo riesgo (es decir, bronquitis, exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Para las infecciones más graves (neumonía, sepsis), la administración de antibióticos mediante el control de la cinética de la procalcitonina dio como resultado duraciones más cortas del tratamiento antibiótico con el cese temprano de la terapia. Es importante destacar que estas estrategias parecen ser seguras sin aumentar el riesgo de mortalidad, infecciones recurrentes o fallas en el tratamiento. La cinética de procalcitonina también demostró tener un valor pronóstico que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad (es decir, pancreatitis, infección abdominal) y la resolución de la enfermedad (es decir, sepsis). Aunque se han publicado hallazgos prometedores en estos diferentes tipos de infecciones, existen varias limitaciones con respecto a la PCT, incluida una sensibilidad y/o especificidad subóptima, lo que hace que una interpretación cuidadosa de la PCT en el contexto clínico sea obligatoria³⁴.

En una revisión sistemática y metaanálisis, donde se incluyeron 23 estudios con 3,994 pacientes, niveles elevados de PCT se asociaron con mayor riesgo de muerte. El riesgo relativo agrupado (RR) fue de 2.60 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2.05 a 3.30) utilizando un modelo de efectos aleatorios ($I^2 = 63,5\%$).

El área total bajo la curva (SROC) fue 0.77 (IC del 95%, 0.73-0.80), con una sensibilidad y especificidad de 0.76 (IC del 95%, 0.67-0.82) y 0.64 (IC del 95%, 0.52- 0.74), respectivamente. Hubo evidencia significativa de heterogeneidad para el tiempo de prueba de PCT ($P = 0.020$). Los valores iniciales de procalcitonina fueron de valor pronóstico limitado en pacientes con sepsis. La ausencia de aclaramiento de procalcitonina se asoció a muerte en pacientes con sepsis. El RR agrupado fue 3.05 (IC 95%, 2.35-3.95). El área total bajo la curva SROC fue 0.79 (IC 95%, 0.75-0.83), con una sensibilidad y especificidad de 0.72 (IC 95%, 0.58-0.82) y 0.77 (IC 95%, 0.55-0.90), respectivamente⁴⁸.

Las concentraciones elevadas de procalcitonina y la falta de depuración de procalcitonina están fuertemente asociadas con la mortalidad por todas las causas en pacientes sépticos. Se necesitan más estudios para definir el punto de corte óptimo y la definición óptima de no eliminación de procalcitonina para una evaluación de riesgos precisa.

TRATAMIENTO DE ELECCIÓN: VANCOMICINA

Es un antibiótico natural aislado por primera vez en 1956 en una muestra de suelo procedente de Borneo a partir de cepas de *Streptomyces orientalis* ahora (*Amycolatopsis orientalis*). Su nombre deriva de la palabra inglesa “vanquish” (vencer).

Desde su aprobación por la FDA en 1958, cubrió el vacío terapéutico existente hasta entonces para el tratamiento de infecciones por cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a penicilina. Pertenece al grupo de los glicopéptidos, antibióticos naturales con actividad fundamentalmente bactericida, de espectro reducido, que actúan sobre las bacterias sensibles inhibiendo la síntesis de la pared celular. La vancomicina se elimina principalmente vía renal, lo que se asocia a nefrotoxicidad.

JUSTIFICACIÓN.

Es claro que la identificación de un marcador de diagnóstico/pronóstico del proceso infeccioso con elevado valor predictivo negativo puede ayudar a optimizar la terapia farmacológica y acortar su duración, efectos adversos de los fármacos con lo que se reduce: a) costos de atención de la salud, b) la estancia hospitalaria y c) el riesgo de resistencia bacteriana.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Se pueden utilizar los niveles séricos de procalcitonina y/o proteína C reactiva como marcadores de evolución clínica en pacientes con infecciones de piel y tejidos blandos, infección de sitio quirúrgico o infección asociada a catéter por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina tratados con vancomicina en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” en San Luis Potosí?

HIPÓTESIS.

La disminución en los niveles séricos de procalcitonina sérica y proteína C reactiva a niveles cercanos a los normales, correlacionarán con mejoría clínica del paciente con infecciones de: piel y tejidos blandos, infección asociada a catéter o infección de sitio quirúrgico por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina tratados con vancomicina.



OBJETIVOS.

Principal:

- Comparar el comportamiento de las curvas de los niveles séricos de procalcitonina y de proteína C reactiva, con la evolución clínica de los pacientes con: infección de piel y partes blandas, infección de sitio quirúrgico o infección en el sitio de inserción de un catéter central; ocasionados por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, tratados con vancomicina, internados en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto de la ciudad de San Luis Potosí, SLP

Específicos:

- Correlacionar los días de tratamiento con el nivel de procalcitonina al ingreso al estudio
- Correlacionar los días de tratamiento con el nivel de proteína C reactiva al ingreso al estudio

Secundarios:

- Establecer una prevalencia actual en nuestra institución de infecciones de piel y tejidos blandos, infección de sitio quirúrgico e infección asociada a catéter.

SUJETOS Y MÉTODOS.

El proyecto es una serie de casos y controles anidado en una cohorte, dicha cohorte es llamada “Optimización de la Terapia con Vancomicina Basada en la Monitorización del Antibiótico y de Procalcitonina como Marcadores de Duración Terapéutica en Paciente Infeccionados por *Staphylococcus aureus* Meticilino Resistente” realizada en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluirán:

- Pacientes mayores de 18 años de edad
- Género indistinto
- De cualquier servicio del Hospital Central
- Con cualquiera de los siguientes diagnósticos:
 - a) Infección grave de piel
 - b) Infección grave de tejidos blandos
 - c) Infección de sitio quirúrgico; cuyas características clínicas hagan necesario el uso de vancomicina como terapia antibiótica de elección
 - d) Infección/Bacteriemia asociada a catéter central
- Que acepten voluntariamente a participar en el estudio.

Las características clínicas por las cuales se haga necesario el tratamiento con vancomicina incluyen uno de los tres escenarios siguientes:

- Paciente grave que justifique tratamiento empírico con vancomicina sin aislamiento de germen etiológico
- Aislamiento microbiológico de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina con datos clínicos de infección
- Datos clínicos de infección y falla a la terapia actual terapia contra *S. aureus* sensible a metilina

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Pacientes con infección de tejidos blandos por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible.
- Imposibilidad de tener un acceso vascular adecuado.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Que resulte alérgico o presente alguna reacción secundaria severa a la vancomicina
- Cualquier causa que imposibilite terminar el tratamiento con vancomicina

VARIABLES EN EL ESTUDIO

Variable	Escala	Tipo de variable	DEFINICIÓN
Resultado al final del Tratamiento	Mejoría o NO mejoría	Dicotómica	Mejoría Clínica establecida por el médico tratante
Niveles PCR	0-infinito	Continua	Determinación sérica de PCR
Niveles PCT	0-infinito	Continua	Determinación sérica de PCT
Índice de comorbilidad de Charlson	0-20	Continua	Relaciona la mortalidad a largo plazo con la comorbilidad del paciente

MÉTODOS

Los pacientes formaron parte de la cohorte en la cual se realizaron mediciones secuenciadas de PCR y PCT, y así como de forma prolectiva se consignaron los datos de días de tratamiento, además de información acerca de las variables incluidas en dicha cohorte. Se analizaron todos los casos registrados y se realizaron los análisis estadísticos pertinentes.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis de las variables categóricas se efectuó con prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher dependiendo de los valores esperados. Se realizaron pruebas de Shapiro Wilk para normalidad de las variables continuas y prueba de Levene para evaluar la igualdad de varianzas. Las variables cuantitativas se analizaron con t de student o prueba U de Mann Whitney dependiendo de los resultados de las pruebas mencionadas. Las correlaciones entre variables cuantitativas se realizaron con un coeficiente r de Pearson. Se utilizó el programa Jamovi 0.8.1.14 para los cálculos del estudio.



ÉTICA.

Investigación sin riesgo, ya que se tomó la información de una base de datos ya creada, y no se hizo ningún tipo de intervención con los pacientes, y según el artículo 23 del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, tratándose de investigaciones sin riesgo, se podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado.

De igual manera, este protocolo de investigación de casos y controles fue revisado y aprobado por los Comités de Investigación y de Ética en Investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Se otorgó número de registro 13-18 (Anexo 2).

El estudio de cohorte se aprobó en mayo 2012, con registro 53-12.

RESULTADOS.

El estudio incluyó pacientes de junio 2016 a diciembre del 2017. Fueron 14 pacientes los que cumplieron criterios de selección. El 48.9% de los pacientes fueron del sexo masculino; con un rango de edad de 20 a 89 años. Los diagnósticos infecciosos fueron: 42.8% (6) infección de tejidos blandos, 42.8% (6) infección asociada a catéter y 14.2% (2) infección de sitio quirúrgico. El índice de comorbilidad de Charlson fue desde 0 a 7 puntos, con una supervivencia estimada a 10 años de 98.3% y 0.08% respectivamente. El tiempo de tratamiento establecido fue de 6 a 16 días, con una media de 9.9 ± 2.7 días. Los niveles séricos de PCT al ingreso fueron de 0 ng/mL a 2.83 ng/mL (mediana 0.020, RIC 0 - 0.11 ng/mL). Los niveles séricos de PCR fueron desde 0.85 μ g/mL a 343 μ g/mL (mediana 171 RIC 65.5-217 μ g/mL) (Tabla 1).

TABLA 1 DATOS DEMOGRÁFICOS BASALES TOTALES Y POR GRUPO

	MEJORIA (n= 10)	NO MEJORIA (n = 4)	TOTAL (n=14)	p
EDAD (Años)	$42 \pm 27(20-78)$	$62 \pm 20.2(36-89)$	$51.5 \pm 30(20-89)$	0.18 ^α
SEXO (Fem)	4 (40%)	4 (100%)	8 (57.1%)	0.08 ^Ω
ITB (n)	5 (50%)	1 (25%)	6 (42.8%)	0.62 ^Ω
IAC (n)	4 (40)	2 (50%)	6 (42.8%)	0.62 ^Ω
ISQ (n)	1 (10%)	1 (25%)	2 (14.2%)	0.62 ^Ω
IC CHARLSON (Puntaje)	$1.5 \pm 1(0-6)$	$2 \pm 1(2-7)$	$3 \pm 4(0-7)$	0.25 ^α
PCR INICIAL (μ g/mL)	$206.5 \pm 56.5(230-343)$	$41 \pm 82.75(0-139)$	$171 \pm 151.5(0-343)$	0.02 ^α
PCT INICIAL (ng/mL)	$0 \pm 0.104(0-2.83)$	$0.0528 \pm 0.0532(0-0.138)$	$0.0201 \pm 0.110(0-283)$	0.54 ^α

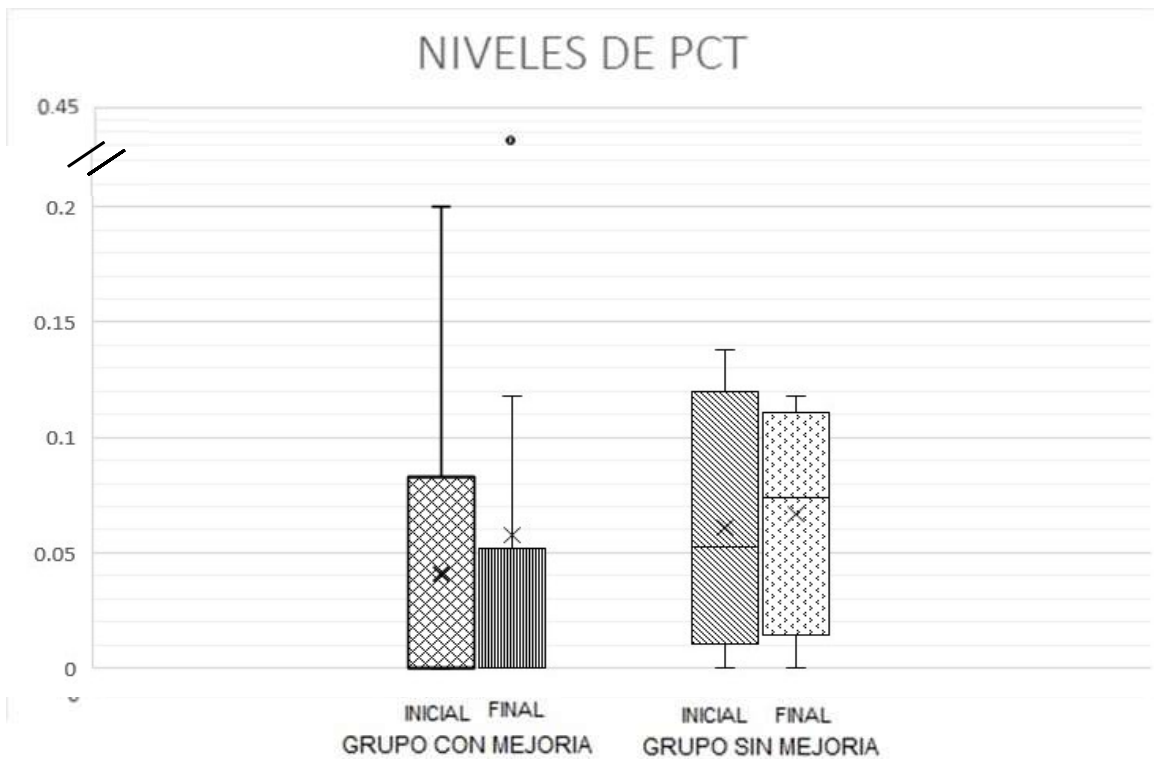
ITB: Infección de Tejidos Blandos, ISQ: Infección de Sitio Quirúrgico, IAC: Infección Asociada a Catéter, IC Charlson: Índice de Comorbilidad de Charlson,

PCR: Proteína C Reactiva, PCT: Procalcitonina

* Mediana \pm RIC(Min-Max) ^Ω prueba exacta de Fisher ^α U de Mann Whitney

Se hizo análisis para valorar las medianas de los niveles de PCT al inicio del estudio y se encontró que estos fueron similares en los dos grupos (0.0528 vs 0 ng/mL, $p=0.54$). Los niveles de PCR iniciales fueron 206.5 $\mu\text{g/mL}$ y 41 $\mu\text{g/mL}$ para el grupo que mejoró y aquellos que no mejoraron ($p=0.023$).

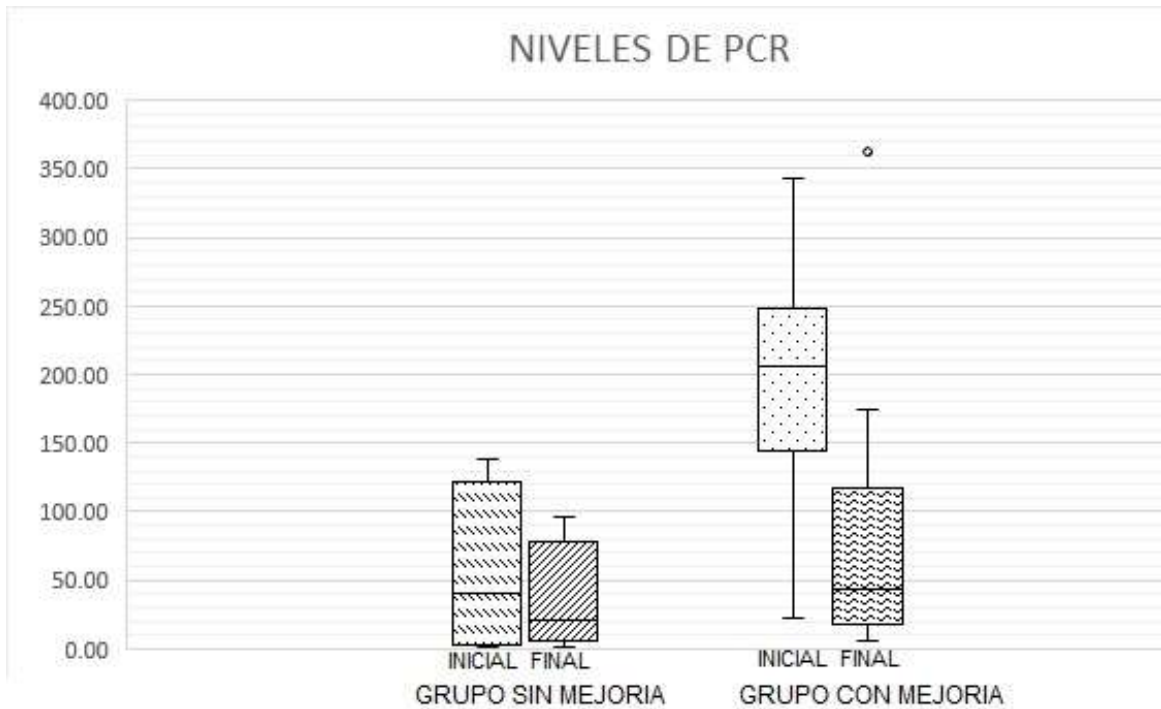
Se comparó los niveles séricos de PCT al inicio del estudio y al final de tratamiento en cada uno de los grupos y se no observó diferencias entre el grupo con mejoría y en el grupo sin mejoría (Gráfica 1). Se realizó la misma comparación con los niveles séricos de PCR y se encontró el mismo resultado (Gráfica 2).



Nota: Se eliminó un valor atípico de 2.83 ng/mL en la gráfica de PCT inicial en el grupo con mejoría.

Gráfica 1 Comparación de Grupos de los Niveles Séricos de PCT al ingreso y al final del tratamiento

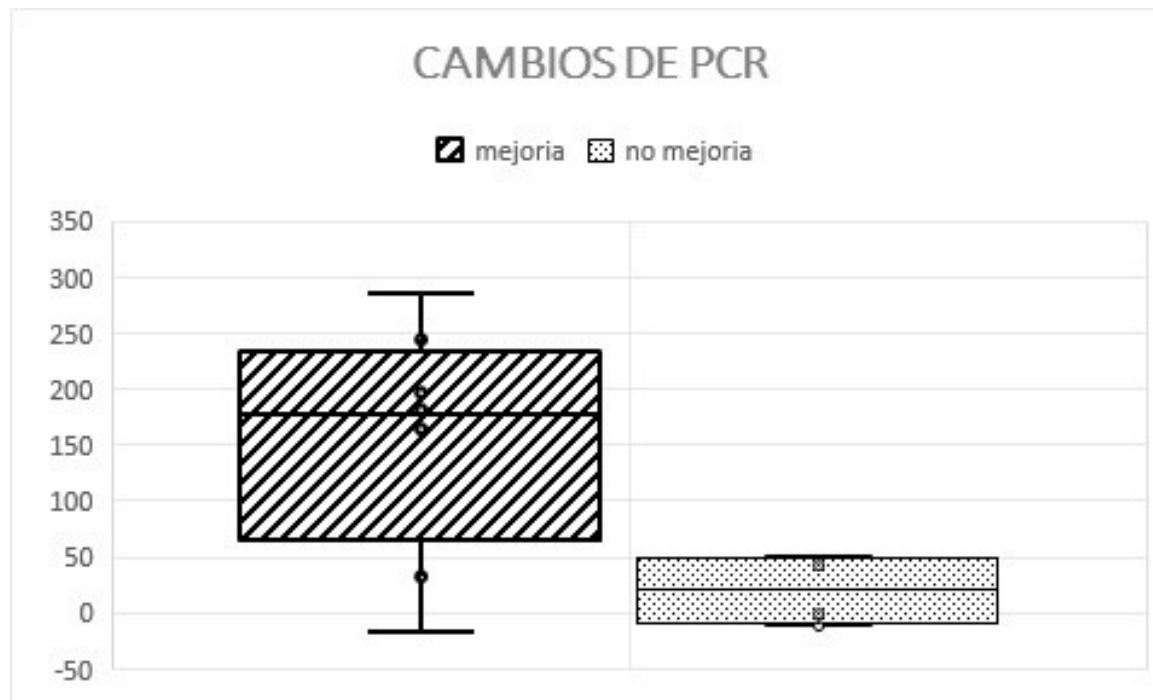
La mediana de los niveles séricos de PCR al final del tratamiento en el grupo con mejoría fue de 43.5 $\mu\text{g/mL}$ (RIC 22-94.2 $\mu\text{g/ml}$) y la mediana de PCT en el mismo grupo fue de 0.0 ng/mL (RIC 0.0-0.024 ng/mL) (Gráficas 1 y 2).



Gráfica 2 Comparación de grupos de los Niveles séricos de PCR al ingreso y al Final del Tratamiento

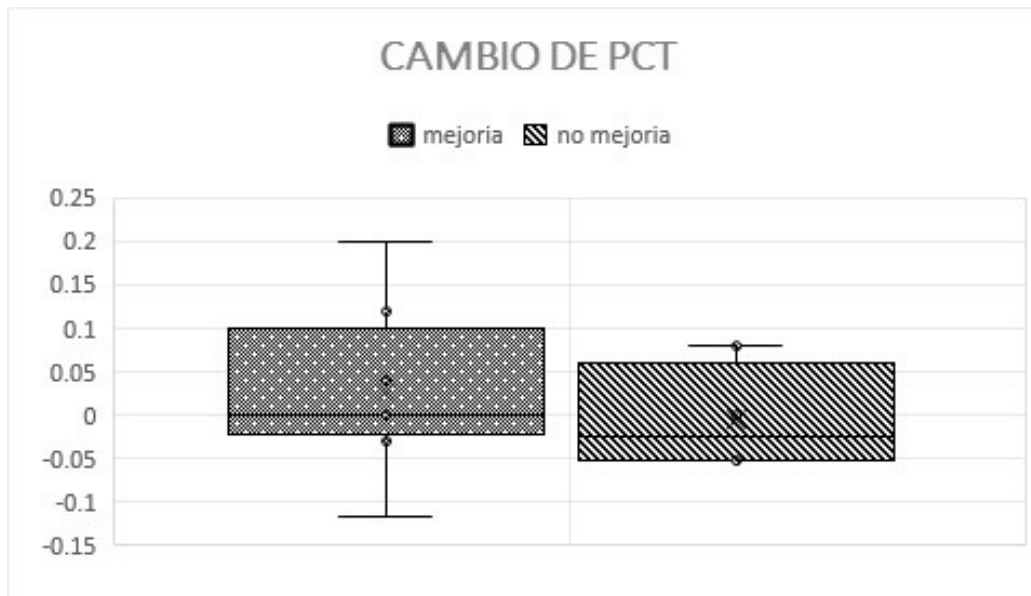
La mediana de los niveles séricos de PCR al final del tratamiento en el grupo sin mejoría fue de 21 $\mu\text{g/mL}$ (RIC 15.2-40.5 $\mu\text{g/ml}$) y la mediana de PCT en el mismo grupo fue de 0.074 ng/mL (RIC 0.0433-0.0971 ng/mL) (Gráficas 1 y 2).

Para evaluar las modificaciones de los marcadores inflamatorios según la evolución clínica, se obtuvo la diferencia de los niveles basales (ingreso al estudio) y los niveles al final del tratamiento. La mediana de esta diferencia en PCR fue de 21.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en el grupo sin remisión y de 167 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para el grupo con mejoría clínica (Gráfica 3).



Gráfica 3 Comparativa de las diferencias de PCR entre los Grupos

La mediana de la diferencia PCT fue de 0 ng/mL en el grupo con remisión clínica, y cuando hablamos del grupo contrario, se encontró un aumento al final del tratamiento (-0.025 ng/mL) (Gráfica 4). Se efectuó el análisis comparativo por grupos y no se encontró diferencias significativas en el cambio de PCT (mejoría vs no mejoría $p = 0.347$). Así tampoco se encontró diferencias significativas en el cambio de PCR (Mejoría vs no Mejoría $p = 0.267$) (Tabla 2).



Gráfica 4 Comparativa de las diferencias de PCT entre los Grupos

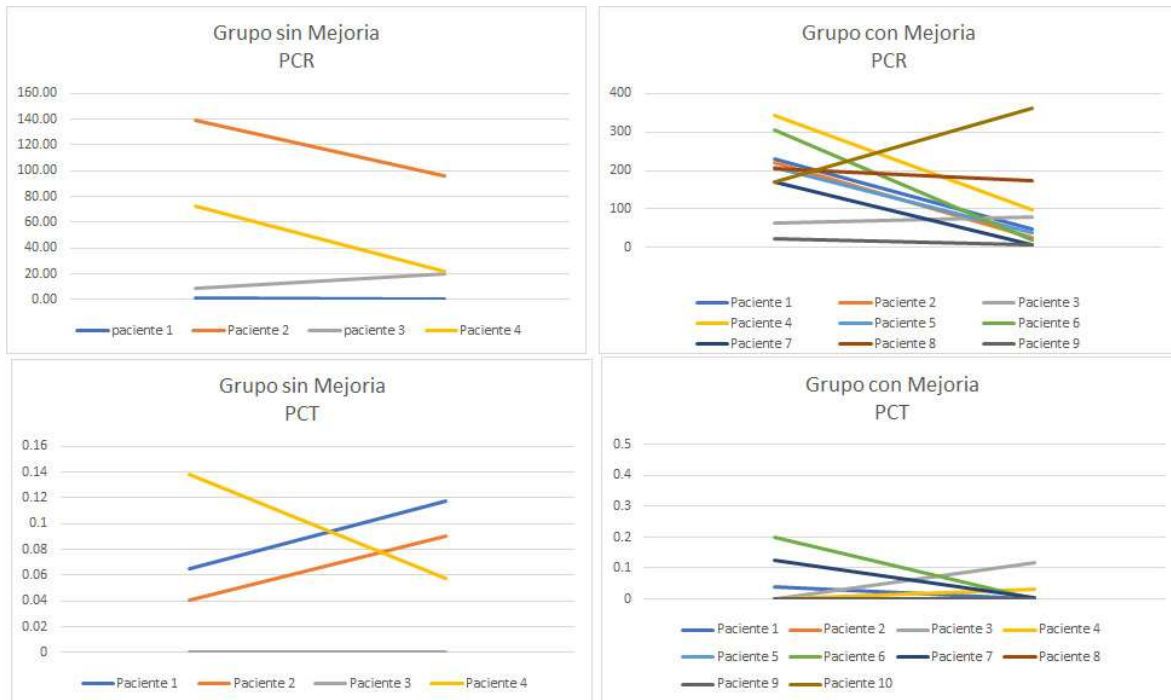
TABLA 2 COMPARACIÓN DE CAMBIOS EN PCR Y PCT

	MEJORIA	NO MEJORIA	p
Δ PCT (ng/mL) [¥]	0 ±0.10	-0.025*±0.025	0.347 ^Ω
Δ PCR (µg/mL) [¥]	167±171	21.5±47.74	0.304 ^Ω

Δ PCT: Diferencia de PCR al ingreso menos PCR al final del tratamiento, Δ PCR: Diferencia de PCR al ingreso menos PCR al final. [¥] Mediana±RIC ^Ω U de Mann Whitney

*Valores negativos significan un incremento de éstos al final del tratamiento

Se hizo una correlación de los días de tratamiento con las diferenciales de PCR y PCT. Se encontró una correlación positiva moderada; dichos diferenciales con un coeficiente r de Pearson de 0.215 (p = 0.461) para PCT y un coeficiente r de Pearson de 0.158 (p = 0.58) para PCR.



Gráfica 5 Comportamiento de PCR y PCT durante el tratamiento

Se obtuvieron datos del Departamento de Atención Hospitalaria del HCIMP para establecer la prevalencia de ITB, IAC e ISQ. En 2016 del total de egresos (7285), 2 fueron por IAC, 19 por ITB y 66 por ISQ. En 2017 se egresaron 6708 pacientes, de los cuales, 25 fueron por infección de tejidos blandos, 10 con IAC y 21 con ISQ.

La tasa de prevalencias en 2016 y 2017 son para ITB 26 casos por cada 10 000 egresos y 37 casos por cada 10 000 egresos, para IAC, 3 casos por cada 10 000 egresos y 15 casos por cada 10 000 egresos y para ISQ, 91 casos por cada 10 000 egresos y 31 casos por cada 10 000 egresos, respectivamente. Se aclara que estos datos pueden tener sesgo de registro en dicho departamento.

DISCUSIÓN.

Se sabe que en múltiples patologías infecciosas con o sin estados de sepsis se utilizan los niveles séricos de procalcitonina con valores por arriba de 0.5 ng/mL como marcador temprano de infección bacteriana y que incluso se obtienen áreas bajo la curva (SROC) de 0.85 (95% CI 0.81–0.88)⁴⁹, lo que postula a PCT como un adecuado estudio diagnóstico; igualmente, en sepsis severa (presencia de falla orgánica) los niveles séricos de PCT llegan hasta 1000 ng/mL⁵⁰⁻⁵¹.

Sin embargo, en nuestro estudio la mediana de PCT fue 0.0201 ng/mL al inicio del estudio, y el valor máximo de 2.83 ng/mL, por lo que se infirió que, a pesar de ser infecciones graves puramente bacterianas, las patologías evaluadas en nuestro estudio no elevan PCT como se esperaría en la literatura.

Cuando se toman los niveles de PCR con valor de corte de 100 mg/L (100 µg/mL) para diagnóstico de sepsis de origen bacteriano se encuentra una correlación positiva (OR 1.69 IC 95% 1.37-2.09)⁵², lo que es congruente con nuestro estudio donde se encontró una mediana de 171 µg/mL con un valor máximo al inicio del estudio de 343 µg/mL.

Los niveles séricos de PCR al final del tratamiento en el grupo con mejoría clínica, no fueron cercanos a los valores normales descritos en la literatura (5 µg/mL) como nuestra hipótesis sugería, incluso los niveles séricos de PCR de los pacientes sin mejoría estuvieron más bajos (45.5 µg/mL vs 21 µg/mL), esto sin tener significancia estadística ($p = 0.304$). Estos resultados fueron similares en un ensayo clínico suizo, donde los niveles séricos de PCR permanecían en 20 µg/mL para el décimo día de tratamiento en pacientes con infección postquirúrgica evaluada en un servicio de ortopedia⁵³.

Se comparó el comportamiento de las curvas de PCR y PCT objetivándose como la diferencial de los niveles al ingreso con los niveles al final del tratamiento. En el comparativo de estas diferenciales en los grupos, no se encontró diferencias significativas entre ellos, por lo que para las patologías evaluadas en nuestro estudio los cambios tanto de PCT como de PCR no tienen

una utilidad clínica para seguimiento o para valorar tendencia a mejorar o empeorar.

Dichos resultados contrastan principalmente con un estudio que utilizó ambos biomarcadores como indicadores de éxito postquirúrgico en pacientes con infección de tejidos blandos grave, siendo procalcitonina un biomarcador muy adecuado para esto⁵⁴.

Se encontró una correlación positiva entre los días de tratamiento y los diferenciales de PCR y PCT, sin embargo, los valores de p son altos por lo cual, las posibilidades de hacer una aseveración equivocada son muchas. En algunos estudios se utilizó la PCT para guiar la duración de terapia antimicrobiana, y esto se asoció con una disminución en el uso de antibiótico sin un impacto importante en la mortalidad⁵⁵.

En el estudio se evidenció la tendencia de PCR y PCT hacia la baja en la mayoría de los pacientes durante su tratamiento, no obstante, no hubo significancia estadística de esto entre los grupos. Una explicación para dicha observación es por la cantidad tan limitada de pacientes en ambos grupos, aunque otra explicación es que la mejoría clínica no sea el determinante en la disminución de los niveles de estos biomarcadores, sino, por ejemplo, otros factores en la cinética de distribución, o como en el caso de PCR, que pueda ser efecto farmacológico (e.g. ácido acetilsalicílico, estatinas, tiazolidinediona la disminuyen)^{10,41,56}. Nuestro estudio no valoró los medicamentos que recibían los pacientes.

Otra observación a destacar, es que los niveles de PCR y PCT más que por el proceso inflamatorio per se de la infección sistémica, estén determinados por el propio estafilococo, esto por ser un común denominador en las tres patologías incluidas, así nuestro estudio contrasta con otro en el que se evaluó neumonía asociada a ventilador, donde el agente causal fue bacilos gram negativos en el 85.7%, y elevaciones máximas de PCR de 257 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y elevaciones máximas de PCT de 15.1 ng/ml ⁵⁷, manifestando como esta variedad de bacterias sí elevan los biomarcadores.

En otro ensayo clínico, que incluyó pacientes infectados con cocos gram positivos resistentes a meticilina, hubo una elevación importante de PCR (123 $\mu\text{g/mL}$ [RIC 21-301 $\mu\text{g/mL}$]) al ingreso, y una disminución significativa de esta (13.3 g/mL [RIC <5-54 g/mL]⁵⁸ al final del tratamiento, postulando que esa disminución es por la mejoría alcanzada con la terapia antimicrobiana empleada. Sin embargo, se incluyeron pacientes con antecedentes de traumatismo o de artroplastia, y estas condiciones pueden elevar PCR de manera independiente, por lo cual dichas elevaciones iniciales no deben ser explicadas solamente por su proceso infeccioso.

Es así como nuestro estudio, no obstante, no se encontró niveles elevados significativos de estos biomarcadores, lo cual pudiera explicarse a que la cepa de estafilococo que tuvimos no produce una respuesta inflamatoria sistémica tan importante para evidenciarse por la elevación de dichos marcadores.

Los cambios de PCR y PCT no correlacionaron con la mejoría clínica de los pacientes, por lo tanto, es necesario proponer algún otro modelo para pautar mejoría en las patologías que se incluyeron en el estudio, ya sea algún biomarcador como pro-BNP, coceptina, o combinaciones de estos; ya que el arquetipo que ahora se utiliza (ausencia de fiebre, disminución de leucocitos) es poco específico y subjetivo, y, por ende, insuficiente. Este estudio nos sugiere que debemos cambiar el enfoque a no sólo los biomarcadores clásicos que sirven en otras patologías, sino, continuar estudiando otras alternativas que culminen en un mejor seguimiento para los pacientes con ITB, IAC e ISQ.

Las consecuencias de una muestra tan pequeña ya se discutieron previamente, sin embargo, la razón principal de que se incluyeran pocos pacientes, es que la vancomicina ha disminuido su uso en pacientes con infecciones de tejidos blandos por MRSA, esto debido al mejores opciones de terapéutica como lo es Linezolid, ya que poco a poco se ha posicionado como la primera línea de tratamiento.

Dentro de las ventajas de Linezolid sobre vancomicina podemos mencionar, primero, no requiere ajuste a la función renal, segundo, tiene una mayor concentración en tejidos, donde para infecciones en estos es muy eficaz, y tercero, los efectos adversos más importantes son diarrea (4%), náusea (3.3%) y cefalea (1.9%), postulándolo como un fármaco muy seguro⁵⁹. Incluso en ensayos clínicos mano a mano de linezolid contra vancomicina, se concluyó una mayor efectividad para el primero⁶⁰. Es así como en nuestro hospital el uso de linezolid va al alza, al contrario de vancomicina.

Es importante considerar que, aumentando el número de pacientes en nuestro estudio, podrían virar los resultados en sentido contrario y ahora si establecer una relevancia en la evolución clínica de los pacientes, por lo cual, aún puede quedar abierta esta vertiente, sin embargo, lo esperable es que la tendencia se mantenga y, por tanto, buscar más opciones debe ser el objetivo para las patologías antes mencionadas. Se destaca como fortaleza del estudio que se midieron de forma cuantitativa los niveles séricos de PCT y PCR.

Hasta el momento, no se demostró superioridad de PCT sobre PCR como marcador de seguimiento del proceso infeccioso, por lo cual se requiere de más evidencias para evaluarla en pacientes con ITB, IAC e ISQ. Se requieren además evaluar estos mismos tipos de infecciones, pero siendo otro agente etiológico el causal, para así poder establecer un peso específico a la influencia del *Staphylococcus aureus* en los resultados del estudio.

En resumen, se cambian modelos de seguimiento clásico de evolución, se establece la necesidad de otras estrategias para guiar el tratamiento y se propone disminuir la utilización de los biomarcadores con la consecuente economización que ello implica.



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

La principal limitante de nuestro estudio fue la cantidad de pacientes que incluyó, ya que al ser 14 paciente la variabilidad de los datos fue muy grande. El dividir el total de la muestra en el grupo sin mejoría, fue notablemente más pequeño por lo que sus datos se dispersaron más aún.

Otra de las limitantes es que no se evaluaron los medicamentos concomitantes que se administraban al paciente, ya que existe la posibilidad que modificaran los valores séricos de PCR.

Una limitante más es que a los pacientes sin mejoría no se les dio un seguimiento en cuanto a mortalidad, ya PCR y PCT se han utilizado en otros estudios como predictores de mortalidad en pacientes con infecciones graves, y se podrían haber comparado estos resultados con los obtenidos.

CONCLUSIONES.

En conclusión, los niveles séricos de PCR y PCT no fueron de utilidad como marcadores para seguimiento clínico de pacientes con infección de tejidos blandos, infección asociada a catéter e infección de sitio quirúrgico.

Los niveles séricos de PCT y PCR no mostraron modificaciones significativas entre el inicio y el final del seguimiento tanto en los pacientes que presentaron mejoría como en aquellos que no fue así. Evitar el uso de estos biomarcadores como seguimiento impacta en disminución de costos de hospitalización.

Se deben buscar otras alternativas de seguimiento para la evolución clínica de los pacientes con ITB, IAC e ISQ.

Se requieren más estudios para evaluar el impacto de los biomarcadores en las patologías estudiadas.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Rajan S. Skin and soft-tissue infections: classifying and treating a spectrum. *Cleve Clin J Med.* 2012;79(1):57-66.
2. Gunderson CG. Cellulitis: definition, etiology, and clinical features. *Am J Med.* 2011;124(12):1113-22.
3. Dryden MS. Complicated skin and soft tissue infection. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(Suppl 3):iii35-44.
4. Gunderson CG, Martinello RA. A systematic review of bacteremias in cellulitis and erysipelas. *J Infect.* 2012;64(2):148-55.
5. Stevens DL, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):e10-52
6. Farley JE. Epidemiology, clinical manifestations, and treatment options for skin and soft tissue infection caused by Community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Am Acad Nurse Pract.* 2008;20(2):85–92.
7. Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, et al. Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med.* 2005;352(14):1445–1453
8. Crum NF, Lee RU, Thornton SA, Stine OC, Wallace MR, Barrozo C, Keefer-Norris A, Judd S, Russell KL. Fifteen-year study of the changing epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Med.* 2006;119(11):943-51.
9. Aabenhus R, Jensen JU. Procalcitonin-guided antibiotic treatment of respiratory tract infections in a primary care setting: are we there yet? *Prim Care Respir J.* 2011;20(4):360-7.
10. Ikonomidis et al. Increased Proinflammatory Cytokines in Patients With Chronic Stable Angina and Their Reduction By Aspirin. *Circulation.* 1999;100:793-798.
11. Bannerman TL. *Staphylococcus, micrococcus and other catalase positive cocci that grow aerobically.* En: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). *Manual of clinical microbiology.* 8th edition. American Society for Microbiology. Washington DC 2003. Pp 384-404.
12. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta* 2002;(1-2)323:17-29.
13. Marshall JC. Biomarkers of sepsis. *Curr Infect Dis Rep.* 2006;8(5):351-7.
14. Marshall JC, Reinhart K; International Sepsis Forum. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37(7):2290-8.
15. Remolina-Schlig M. Procalcitonina marcador de inflamación sistémica. *Sur M* 2005;(12):188-190.
16. Becker KL. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008;36:941-52.
17. Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 781-91.

18. Gómez Geriquea JA, et al. Evaluation of the diagnostic and prognostic capacity of procalcitonin, C reactive protein, interleukin-6 and lipopolysaccharide binding protein in patients suspected of having sepsis. *Rev Lab Clin.* 2010;3(1):12–19
19. Lobo SM et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest.* 2003;123:2043-9.
20. Memis D et al. High C-reactive protein and low cholesterol levels are prognostic markers of survival in severe sepsis. *J Clin Anesth.* 2007;19(3):186-91.
21. Cox ML et al. Real time measurement of C reactive protein in the management of infection in the elderly. *Age Ageing.* 1986; 15:257-66.
22. Oberhuffer M et al. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37:363-8.
23. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Müller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet.* 2004;363:600-7.
24. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly.* 2005;135(31-32):451-60.
25. Schmit X, Vincent J. L. The time course of blood C reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection.* 2008;36(3):213–219.
26. Kim H et al. Comparison of the delta neutrophil index with procalcitonin and C-reactive protein in sepsis. *Clin Lab.* 2014;60(12):2015-21.
27. Tang BM et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(3):210-7.
28. FDA, Food and Drug Administration. Population Pharmacokinetics, Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), February 1999.
29. Balc IC et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care* 2003;7(1):85-90
30. Assicot M et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341(8844):515-8.
31. Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *J Clin Microbiol.* 2010;48(7):2325-9
32. Goodman y Gilman “las bases farmacológicas de la terapéutica”, undécima edición, Mc Graw Hill pag 1194-1195.
33. Gupta A., Biyani M., Khaira A. Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts. *Neth J Med.* 2011;69(9):379-83

34. Sager R et al. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Medicine*. 2017;15:15.
35. JAMES CW, GURK-TURNER C. Recommendations for monitoring serum vancomycin concentrations. *BAYLOR UNIVERSITY MEDICAL CENTER PROCEEDINGS VOLUME 14, NUMBER 2* 189-190.
36. Kloos, W. E., K. H. Schleifer, and F. Gotz. 1991. The genus *Staphylococcus*, p.1369-1420.
37. Lepe JA., M. Victoria Gil-Navarro, M. Dolores Santos-Rubio, et al. Evaluación farmacocinética y farmacodinámica del tratamiento con vancomicina en la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Rev Esp Quimioter* 2010;23(1):43-47.
38. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998;339:520-3.
39. Mangues Bafalluy MA, Troconiz IF, Soy Muner D, Moreira da Silva R, Alba Aranda G, Ginovart Galiana. Análisis farmacocinético poblacional de gentamicina en neonatos. *Farmacia Hospitalaria* 2001;25:284-292.
40. Mark P., Wilhelm, M.D., Lynn Estes, Pharm. D. Vancomycin. *Mayo Clin Proc* 1999;74:928-935.
41. Haffner SM et al. Effect of Rosiglitazone Treatment on Nontraditional Markers of Cardiovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2002;106:679-684.
42. Montañes B. Farmacocinética de la vancomicina en administración interperitoneal en pacientes sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria. 2008. Tesis doctoral Universidad de Valencia, Facultad de Farmacia.
43. Nathwani D, Morgan M, Masterton RG, Dryden M, Cookson BD, French G, Lewis D; British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party on Community-onset MRSA Infections. Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community. *J Antimicrob Chemother*. 2008 May;61(5):976-94.
44. Pea F, Furlanut M, Negri C, Pavan F, Crapis M, Cristini F, Viale P. Prospectively Validated Dosing Nomograms for Maximizing the Pharmacodynamics of Vancomycin Administered by Continuous Infusion in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(5):1863-7.
45. Póvoa P, Teixeira-Pinto AM, Carneiro AH; Portuguese Community-Acquired Sepsis Study Group SACiUCI. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. *Crit Care*. 2011;15(4):R169.
46. Revilla Cuesta N. "Análisis farmacocinético-farmacodinámico de vancomicina en pacientes de UCI" tesis doctoral, 2009.
47. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis* 2006;42 (Suppl 1): 35-9.

48. Liu D et al. Prognostic Value of Procalcitonin in Adult Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129450
49. Wacker C et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13: 426–35
50. Oberhoffer M et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med*. 1999;134 :49-55
51. Nijsten MW et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 2000;28:458-61
52. Ljungström L et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS ONE* 2017;12(7): e0181704
53. Uçkay I et al. Postoperative serum pro-calcitonin and C-reactive protein levels in patients with orthopaedic infections. *Swiss Med Wkly*. 2010;140:w13124
54. Friederichs J et al. Procalcitonin ratio as a predictor of successful surgical treatment of severe necrotizing soft tissue infections. *Am J Surg*. 2013;206(3):368-73
55. Heyland DK et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: A systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med*. 2011;39(7):1792-9
56. Prasad K. C-Reactive Protein (CRP)-Lowering Agents. *Cardiovasc Drug Rev*. 2006;24(1):33-50.
57. Yilmaz G et al. Individualized antibiotic therapy in patients with ventilator associated pneumonia. *J Med Microbiol*. 2017;66(1):78-82.
58. Joel J et al. Clinical results of linezolid in arthroplasty and trauma MRSA related infections. *World J Orthop* 2014;5(2):151-157.
59. Watkins RR et al. An evidence-based review of linezolid for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): place in therapy. *Core Evid*. 2012;7:131-43.
60. Dodds TJ et al. Linezolid versus vancomycin for MRSA skin and soft tissue infections (systematic review and meta-analysis). *ANZ J Surg*. 2009;(9):629-35.

ANEXOS.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



“CORRELACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE PROCALCITONINA Y PROTEINA C REACTIVA CON LA EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* METICILINO RESISTENTE”

Protocolo de Investigación
Formato de Reporte de Casos

PACIENTE: _____



Fecha de obtención del consentimiento informado	¿Se entregó copia del consentimiento informado firmada por el paciente?
<p>____ / ____ / ____ Día Mes Año</p>	<p>Si ____ No ____</p>

ESTADO DEL PACIENTE

Antecedentes personales patológicos:

Tratamientos:

¿Es el paciente alérgico a medicamentos? En caso de respuesta afirmativa, especifique a qué medicamentos es alérgico (a):

DIAGNOSTICO DEL PACIENTE

TA	TAM	FC	T°
____ / - _____	_____ mmHg	_____ x min	_____ °C

ÍNDICE DE COOMORBILIDAD DE CHARLSON: _____ pts

SUPERVIVENCIA A 10 AÑOS: _____%

EVALUACIÓN DE BIOMARCADORES

REACTANTES DE FASE AGUDA POSTERIOR AL TX CON VANCOMICINA

Evaluación de la PCR / PCT

No .	Fecha de toma	Hora de toma	Día tx	Tiempo real de muestra	Concentración PCT (µg/mL)	Concentración PCR (µg/mL)
0						
1						
2						
3						

Responsable de la Evaluación: _____
 Nombre y

Observaciones:

ANEXO 2

CARTA DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

San Luis Potosí, S.L.P., a 29 de enero de 2018

Dr. Germán Martínez cerda
Departamento de Medicina Interna
Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto
Investigador Principal
PRESENTE.

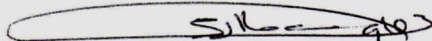
Estimado Investigador:

Por este conducto se le comunica que el protocolo de investigación titulado "**Correlación de los niveles séricos de procalcitonina y proteína C reactiva con la evolución clínica en pacientes con infección de piel y tejidos blandos por *staphylococcus aureus* meticilino resistente**", fue evaluado por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución, con registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427. El dictamen para este protocolo fue el siguiente:

APROBADO

El investigador principal deberá comunicar a este Comité la fecha de inicio y término del proyecto, y presentar el informe final correspondiente. Asimismo, el Comité de Ética e Investigación podrá solicitar información al investigador principal referente al avance del protocolo en el momento que considere pertinente.

Atentamente,



Dr. Josué Sidonio Rodríguez Cuevas
Presidente del Comité de Ética en Investigación
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"



c.c.p. Archivo, Subdirección de Educación e Investigación, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

Av. Venustiano Carranza No. 2395
Zona Universitaria
San Luis Potosí, S.L.P. C.P. 78290
Tel. 01 (444) 193-10-00
www.hospitalcentral.gob.mx
www.slu.gob.mx