

VALOR DE LA PROTEÍNA C REACTIVA Y LA PROCALCITONINA PARA EL PRONÓSTICO DE LA NEUMONIA ASOCIADA A VENTILADOR

PROGNOSTIC VALUE OF C-REACTIVE PROTEIN AND PROCALCITONIN IN VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA

AUTOR: Noelia B. Acosta-Pedemonte¹

DIRECTOR: Daniel H. Bagilet²

CO-DIRECTOR: Nicolás S. Rocchetti³



CENTRO: Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital “Eva Perón”. Universidad Nacional de Rosario (UNR). San Martín 1645. (2152) Granadero Baigorria (Gran Rosario). Santa Fe. Argentina. Telefax: 0341-4713815. www.uciheep.com.ar

CONTACTO: Noelia Belén Acosta Pedemonte. Colón 2449 (2000) Rosario. Argentina. Email: Noelia_acosta_fcm@hotmail.com

¹. Alumna de la Carrera de Especialización en Medicina Crítica y Terapia Intensiva. UNR. ². Profesor Titular de la 2da. Cátedra de Clínica Médica. Facultad de Ciencias Médicas. UNR, Director de Carrera de Especialización en Medicina Crítica y Terapia Intensiva. UNR y Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Escuela “Eva Perón”. ³. Coordinador docente de la Carrera Medicina Crítica y Terapia intensiva UNR y Coordinador Asistencial de Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Eva Perón.

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

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar el valor pronóstico de la PCR y la PCT cuantificadas en el momento de la sospecha de NAV.

DISEÑO: Estudio prospectivo y observacional realizado en una unidad de cuidados intensivos polivalente.

PARTICIPANTES: Pacientes en asistencia ventilatoria mecánica (AVM), >18 años con diagnóstico de NAV.

VARIABLES: sexo, edad, patología, APACHE II, SAPS II y SOFA, tiempo de inicio de la NAV, sepsis, shock séptico, tiempo de estadía en AVM, estadía en UCI y evolución.

RESULTADOS: 74 pacientes incluidos. Edad 42,20 años ($\pm 17,94$); varones 58 (78,4%); Al ingreso a UCI las medias de APACHE II, SAPS II y SOFA fueron: 19,23 ($\pm 5,77$), 43,47 ($\pm 14,47$) y 6,76 ($\pm 2,23$) puntos, respectivamente.

La estadía media en la UCI fue de 18,59 días ($\pm 11,69$) y en AVM de 13,99 días ($\pm 10,47$). El valor de PCT tuvo una media de 2,60 ng/ml ($\pm 4,72$) y el de PCR 19,12 mg/dl ($\pm 10,49$). Ambos biomarcadores mostraron un mal desempeño para el pronóstico, evidenciado por la ausencia de significación estadística entre los grupos (sobrevivida y muerte) respecto a la PCR (19,86 mg/dl $\pm 9,19$ vs. 16,59 mg/dl $\pm 12,52$; $p = 0,061$) y PCT (2,73 ng/dl $\pm 6,24$ vs. 3,04 ng/dl $\pm 4,39$; $p = 0,556$). AUC de PCR: 0,406 (IC 95% 0,259- 0,552; $p = 0,161$) y AUC de PCT 0,540 (IC 95% 0,402- 0,678; $p = 0,556$).

CONCLUSIÓN: La PCR y la PCT determinadas a las 24 horas de la sospecha de NAV, no resultaron útiles en una UCI polivalente.

PALABRAS CLAVE: NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILADOR,
PROCALCITONINA, PROTEÍNA C REACTIVA, PRONÓSTICO.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine the prognostic value of C reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) in of the diagnostic suspicion.

DESIGN: Observational prospective study in polyvalent intensive care unit.

SUBJECTS: Patients older than 18 years who admitted to the intensive care unit (ICU) and developed VAP were eligible.

VARIABLES: Sex, age, reason for admission, APACHE II, SAPS 2, SOFA, time for development of VAP, sepsis, septic shock, days in mechanical ventilation, ICU stay, and mortality.

RESULTS: 74 patients were included. Age 42,20 years ($\pm 17,94$); 58 were males (78,4%); At the time of UCI admission APACHE II, SAPS II y SOFA were: 19,23 ($\pm 5,77$), 43,47 ($\pm 14,47$) y 6,76 ($\pm 2,23$) respectively.

Mean length of stay was 18.59 days (± 11.69) and 13.99 days (± 10.47) in mechanical ventilation. The mean serum PCT levels was 2.60 ng/ml (± 4.72) while PCR mean value 19.12 mg/dl (± 10.49). Both markers showed not to be useful in terms of predicting mortality in critically ill patients who developed VAP, according to the absence of significant statistical difference between survivors and not survivors. CRP (19.86 mg/dl ± 9.19 vs. 16.59 mg/dl ± 12.52 ; $p = 0,061$) and PCT levels (2.73 ng/dl ± 6.24 vs. 3.04 ng/dl ± 4.39 ; $p = 0.556$). AUC CRP: 0.406 (CI 95% 0.259-0.552; $p = 0.161$) y AUC PCT 0.540 (CI 95% 0.402-0.678; $p = 0.556$).

CONCLUSION: CRP and CT determined 24 hours after the suspicion of VAP were not useful in a polyvalent ICU.

KEYWORDS: C-REACTIVE PROTEIN, PROCALCITONIN, PROGNOSIS,
VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA.

INTRODUCCIÓN

La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) es la principal causa de infección en los pacientes que requieren asistencia ventilatoria mecánica (AVM)¹. La presencia de esta complicación prolonga el tiempo de internación y aumenta considerablemente el costo de la misma². A pesar de los continuos esfuerzos para prevenir esta patología, lamentablemente los logros han sido muy limitados³.

La incidencia exacta de la NAV es difícil de establecer debido a la falta de consenso definitivo en los criterios diagnósticos. Del 10 al 40% de los pacientes en AVM por más de 2 días desarrolla NAV. Sin embargo, existen significativas diferencias entre distintos centros de salud tanto en Argentina como en el exterior^{3,4}.

La mortalidad por NAV varía entre el 24% y el 50%, pero puede alcanzar hasta el 76% en pacientes con condiciones especiales como: inmunodepresión, enfermedades pulmonares previas, neoplasias o infecciones causadas por microorganismos multirresistentes⁵. Un estudio demostró que la mortalidad atribuible a NAV de forma independiente a otras variables era del 13%⁶.

Indicadores precoces de mortalidad, tanto clínicos como biológicos, han sido propuestos en la NAV. Un ejemplo de ello es la escala VAP PIRO (*Ventilator Associated Pneumonia. Predisposition, Insult, Response, Organ Failure*) que demostró una buena correlación con el riesgo de muerte. Esta escala a través del análisis combinado de variables clínicas permite clasificar al paciente como de bajo, alto o muy alto riesgo^{6,7}.

Con respecto a los marcadores biológicos, podemos mencionar al grupo de Seligman *et al.*, que luego de un análisis prospectivo sostiene que la determinación de biomarcadores como la Proteína C Reactiva (PCR) y la Procalcitonina (PCT) séricas, podrían ser útiles para el pronóstico⁸.

La PCR es un conocido reactante de fase aguda sintetizado por el hígado. La ventaja de este biomarcador (BM) con respecto a otros, es su ascenso precoz (6-12 horas) en presencia de infección y su rápido descenso una vez controlada la misma. Estas características lo hacen muy útil para el diagnóstico, control evolutivo y pronóstico en este tipo de patología⁹.

La PCT es la pre-hormona de la calcitonina que es secretada normalmente por las células C de la tiroides en respuesta a la hipercalcemia. También es sintetizada en las células neuroendócrinas del pulmón y del intestino. Bajo condiciones normales sus valores son indetectables, pero aumentan considerablemente en presencia de infecciones bacterianas¹⁰⁻¹².

La PCT es un BM que permite la identificación, el seguimiento evolutivo y el pronóstico de las infecciones bacterianas y especialmente de la sepsis¹²⁻¹⁵.

Existen comunicaciones sobre el valor de la PCT para guiar el tratamiento antibiótico, aunque los resultados son contradictorios^{11,16,17}. Trabajos en los que se estudió el comportamiento de la PCR y PCT para el pronóstico de la NAV arrojaron resultados disímiles^{9,10,18,19}. Bo li *et al.*, hallaron que valores altos de PCT se asociaban en forma independiente a la mortalidad dentro de los 2 meses del diagnóstico¹⁸. Por el contrario, Hillas *et al.* no encontraron relación entre los valores iniciales de PCR y PCT o su cinética con la mortalidad o el desarrollo de shock séptico⁹.

La evidencia existente con respecto a la utilidad de estos biomarcadores para el pronóstico de la NAV es variada y poco concluyente^{9,10,18,19}. Por lo que el objetivo de este trabajo fue determinar el valor pronóstico de la PCR y la PCT medidas en el momento de la sospecha de NAV.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y Población

Este estudio prospectivo y observacional se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Eva Perón dependiente del Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe, ubicado en la ciudad de Granadero Baigorria (Gran Rosario). La UCI cuenta con 14 camas de internación polivalente, atiende aproximadamente 600 pacientes por año y es sede de la Carrera de Posgrado de Especialización en Medicina Crítica y Terapia Intensiva de la Universidad Nacional de Rosario.

Criterios de Inclusión

Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de NAV.

Criterios de Exclusión

Pacientes sin confirmación microbiológica, neutropenia severa ($<500/\text{mm}^3$), SAPS II >65 , SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), neumonía previa a la AVM, otro foco infeccioso concomitante, tratamiento con antibióticos en las 72 horas previas al diagnóstico, cáncer de células pequeñas, cáncer medular de tiroides, traumatismo severo (*Injury Severity Score* >16), quemaduras graves ($>50\%$ de la superficie corporal), tratamiento con anticuerpos OKT3, infección fúngica invasiva, ataque agudo de malaria por *plasmodium falciparum*.

Variables de Interés

Todos los pacientes en AVM fueron evaluados diariamente. Al momento de la sospecha de NAV se registraron los siguientes datos: sexo, edad; patología: médica o quirúrgica; escalas: APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*), SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score II*) y SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*); tiempo de inicio de NAV: precoz o tardía; tipo de infiltrado radiológico: único o múltiple; presencia de sepsis o shock séptico y valor de PCR y PCT.

Al egreso de la UCI se registró: tiempo de estadía en AVM, tiempo en la UCI y la evolución: sobrevida o muerte.

Los procedimientos diagnósticos y terapéuticos fueron los contemplados en la sistemática habitual de la UCI. No existió ningún tipo de intervención diagnóstica o terapéutica asociadas a este estudio.

Instrumento para el Cálculo de Scores

Para el cálculo automático de los puntajes de los scores se utilizó el software SATI-Q. Esta herramienta informática es utilizada en la UCI para el registro de datos referidos a estándares de calidad, está auspiciada por la Sociedad de Terapia Intensiva (SATI) para aquellos servicios que participan del programa *Quality Benchmarking*. La carga de datos se realizó en tiempo real por personal entrenado.

Técnica para la Obtención y el Procesamiento del Material Microbiológico

La muestra del árbol bronquial se obtuvo mediante mini-BAL, realizado con un catéter *Combicath*[®]. El procedimiento se efectuó con técnica habitual con el

paciente sedado y recibiendo oxígeno al 100%. La muestra obtenida se remitió de inmediato al Servicio de Microbiología donde se centrifugó una primer alícuota de la muestra a 3.000 rpm durante 10 minutos. Del material sedimentado se realizó examen directo y coloración Gram Nicolle. Con una segunda alícuota de la muestra se realizó cultivo cuantitativo, para el cual se sembró la muestra y dos diluciones. La primera, 0,1 ml de la muestra en 9,9 ml de solución fisiológica (concentración final 10^{-3}) y la segunda, 0,1 ml de la primera dilución en 9,9 de solución fisiológica (concentración final 10^{-5}). La muestra y las diluciones fueron sembradas en Agar sangre, Agar chocolate y CLDE e incubadas a 37°C durante 48 horas. La identificación y la cuantificación de las colonias se realizó con técnica habitual. El microorganismo fue considerado clínicamente significativo cuando el recuento era igual o mayor a 10^4 UFC/ml.

Las muestras de sangre para hemocultivos automatizados se obtuvieron por punción venosa en 2 sitios distantes previa asepsia de la zona. Las mismas fueron monitorizadas en forma continua durante 7 días. Los hemocultivos positivos fueron sub-cultivados en Agar sangre, Agar chocolate y CLDE e incubados a 37°C durante 48 horas. La identificación y cuantificación de las colonias se realizó con técnica habitual.

Análisis Bioquímicos

Para la determinación de PCR en mg/dl se utilizó el método inmunoturbidimétrico potenciado en partículas (*Roche Diagnostics GMBH®*).

Para dicho examen se separaron 5 ml de sangre de la extraída para los estudios bioquímicos de rutina en un tubo con heparina de litio, posteriormente

se centrifugó a 3.500 rpm durante 5 minutos. El valor de referencia elegido fue <0,5 mg/dl (IC 95%).

Para la determinación de la PCT se utilizó el equipo *Elecsys B-R-A-H-M-S PCT* empleando suero o plasma obtenido con heparina de litio. La técnica se basó en el método ECLIA (*electrochemiluminescence immunoassay*). El ensayo que combina el enzimoimmunoanálisis sándwich de único paso, con la detección final por electroquimiolumiscencia. La PCT de la muestra se incubó con un anticuerpo biotinilado monoclonal específico anti-PCT y otro anticuerpo específico monoclonal anti PCT marcado con quelato de rutenio. Se incorporó luego la fase sólida, micropartículas magnéticas recubiertas de estreptavidina y la mezcla de reacción se trasladó a la célula de lectura donde la emisión de luz es leída por un fotomultiplicador. La intensidad de la luminiscencia es directamente proporcional a la concentración de PCT en la muestra. El autonanalizador utilizado fue el *Cobas 6000 – Roche*. Los valores de referencia para el método fueron: < 0,5 ng/ml (bajo riesgo de infección), entre 0,5 y 2 ng/ml (indeterminado) y > 2 ng/ml (alto riesgo de infección). Ambos biomarcadores se realizan de la misma muestra.

Definiciones

- Sospecha de NAV: aparición de un infiltrado pulmonar nuevo o progresión de uno existente en la radiografía de tórax, más 2 de los siguientes criterios: temperatura corporal >38 °C o < 36 °C, leucocitos > 10.000/mm³ o < 4.000/mm³, o presencia de secreciones purulentas en el aspirado traqueal^{5,9,20}.
- NAV confirmada: sospecha de NAV con desarrollo significativo ($\geq 10^4$ UFC/ml) en el cultivo cuantitativo de la muestra del mini-BAL.

- NAV precoz: inicio dentro de los primeros 4 días de AVM.
- NAC tardía: inicio en el día 5 de AVM o luego del mismo.
- Sepsis: NAV documentada asociada a disfunción orgánica, identificada como un cambio agudo en más de 2 puntos en la escala SOFA²¹.
- Shock séptico: sepsis por NAV con presencia de signos de hipoperfusión tisular y requerimiento de vasoactivos para alcanzar una TAM >65 mmHg y lactato > 2 mmol/l, en ausencia de hipovolemia²¹.

Análisis Estadísticos

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables cualitativas, representadas en las tablas como frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas se resumieron con medias y desviaciones típicas. Se aplicó el test de Chi-cuadrado, Chi-cuadrado con corrección de continuidad, o test de Fisher según criterios de aplicación para comparar medias entre dos grupos (sobrevivida y muerte). Se realizó el test de la t de Student, una vez validados los requisitos aleatoriedad, independencia, normalidad e igualdad de varianzas. Caso de no cumplirse el requisito de normalidad, se usó el test de la U de Mann Whitney. Para evaluar la capacidad predictiva de los biomarcadores y las escalas se analizaron las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) y las AUC (*Area Under Curve*), con sus IC al 95%.

En todos los contrastes de hipótesis se consideró un nivel de significación de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS 22.0 (*IBM Corporation, NY*).

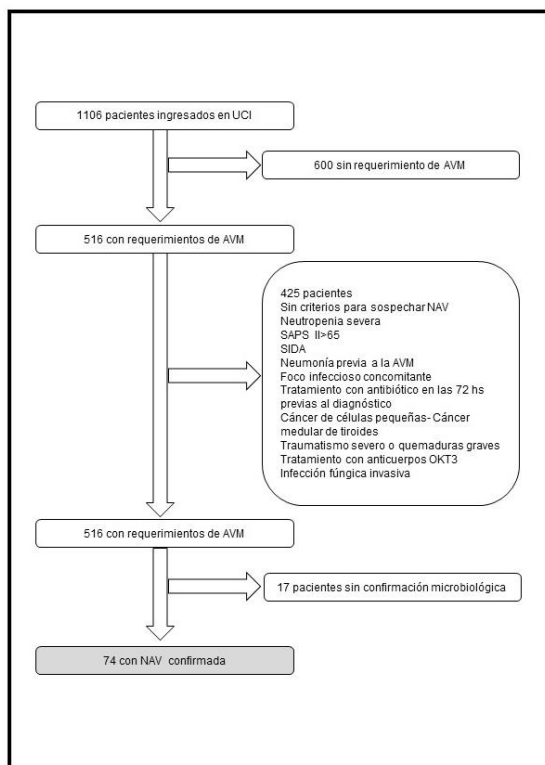
Aspectos Éticos

Este estudio fue aprobado por la Comisión Académica de la Carrera de Especialización en Medicina Crítica y Terapia Intensiva y el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Eva Perón. Para proteger la confidencialidad de los pacientes se reemplazó el nombre y apellido por un código alfanumérico. Esta información sólo fue manejada por los autores y por ningún motivo estuvo en conocimiento de personas ajenas al estudio.

RESULTADOS

En los 20 meses que duró la etapa de recopilación de datos se internaron en la UCI 1.106 pacientes, de los cuales 74 cumplieron los criterios de inclusión. La selección de los pacientes se puede ver en la figura 1.

Figura 1. Selección de pacientes.



Selección de pacientes. UCI: Unidad de cuidados intensivos. AVM: Asistencia ventilatoria mecánica. NAV: Neumonía asociada a ventilador. SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score II*. SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Los 74 pacientes de la población con NAV confirmada tenían una edad media de 42,20 años ($\pm 17,94$) y 58 (78,4%) de los mismos eran varones.

Con respecto al motivo de ingreso a la UCI, 34 (45,9%) enfermos lo hicieron por patología médica, 7 (9,5%) por patología quirúrgica y 33 (44,6%) por trauma. La estancia media en la UCI fue de 18,59 días ($\pm 11,69$) y en AVM de 13,99 días ($\pm 10,47$). Las medias de PCT y PCR fueron: 2,60 ($\pm 4,72$) y 19,12 ($\pm 10,49$), respectivamente.

El motivo principal de vinculación a la AVM fue la depresión de la conciencia, 32 pacientes (43,24%). El segundo lugar el trauma, 29 enfermos (39,18%), y la insuficiencia respiratoria ocupó el tercer lugar con 18 (24,32%).

Al ingreso a la UCI las medias de APACHE II, SAPS II y SOFA fueron: 19,23 ($\pm 5,77$), 43,47 ($\pm 14,47$) y 6,76 ($\pm 2,23$), respectivamente.

Con respecto a los rescates microbiológicos, el más frecuente fue el *Staphylococcus Aureus* meticilino resistente. El resto de los rescates y su frecuencia se detallan en la tabla 1.

La comparación de las variables de los pacientes con NAV según su evolución figuran en la tabla 2.

Tabla 1. Distribución de frecuencias de aislamiento microbiológico en mini-BAL y hemocultivos.

Mini-BAL	n	%
<i>Staphylococcus MR</i>	20	27,0%
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	12	16,2%
<i>Acinetobacter Baumanii</i>	11	14,9%
<i>Pseudomona Aeruginosa</i>	11	14,9%
<i>Streptococcus Pneumoniae</i>	8	10,8%
<i>Haemophilus Influenzae</i>	3	4,1%
<i>Proteus Mirabilis</i>	2	2,7%
<i>Enterobacter Cloacae</i>	1	1,4%
<i>EstreptococcusViridans</i>	1	1,4%
<i>Morganella Catarralis</i>	1	1,4%
<i>Serratia Marcescens</i>	1	1,4%
<i>Staphylococcus Coag. Negativo</i>	1	1,4%
<i>Streptococcus Agalactiae</i>	1	1,4%
<i>Streptococcus Alfa Haemolítico</i>	1	1,4%
Total	74	100%
Hemocultivo	n	%
<i>Negativo</i>	64	86,5%
<i>Staphylococcus MR</i>	4	5,4%
<i>Pseudomona Aeruginosa</i>	3	4,1%
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	2	2,7%
<i>Haemophilus Influenzae</i>	1	1,4%
Total	74	100%

Tabla 2. Comparación de las variables de los pacientes con NAV según su evolución.

Variable	Sobrevida	Muerte	p
Sexo masculino, n° (%)	55 (74,32)	17 (22,9)	0,041
Edad, años (DE)	35,37 (17,31)	51 (16,31)	0,04
APACHE II, puntos (±DE)	14,88 (6,75)	17,69 (6,89)	0,073
SAPS II, puntos (±DE)	36,20 (14,35)	42,12 (16,23)	0,083
SOFA, puntos (±DE)	5,26 (2,74)	5,81 (2,54)	0,31
Días de AVM, n° (%)	12,49 (8,22)	15,88 (12,76)	0,146
Días de estadía en UCI, n° (%)	18,2 (10,18)	16,96 (12,97)	0,338
NAV precoz, n° (%)	37 (50)	11 (14,86)	0,207

NAV multilobar, n° (%)	15 (20,2)	9 (12,1)	0,259
Sepsis, n° (%)	31 (41,89)	17 (22,9)	0,127
Shock séptico, n° (%)	12 (16,21)	9 (12,1)	0,098
PCR, mg/dl (DE)	19,86 (9,19)	16,59 (12,52)	0,061
PCT, mg/dl (DE)	2,73 (6,24)	3,04 (4,39)	0,556

APACHE II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*; SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score II*; AVM: Asistencia ventilatoria mecánica; UCI: Unidad de cuidados intensivos; NAV: Neumonía asociada a ventilador; PCR: Proteína C reactiva; PCT: Procalcitonina.

Figura 2. Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) de PCR (Proteína C Reactiva), PCT(Procalcitonina), APACHE (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*); para predecir pronóstico ante la sospecha de NAV (neumonía asociada a ventilador).

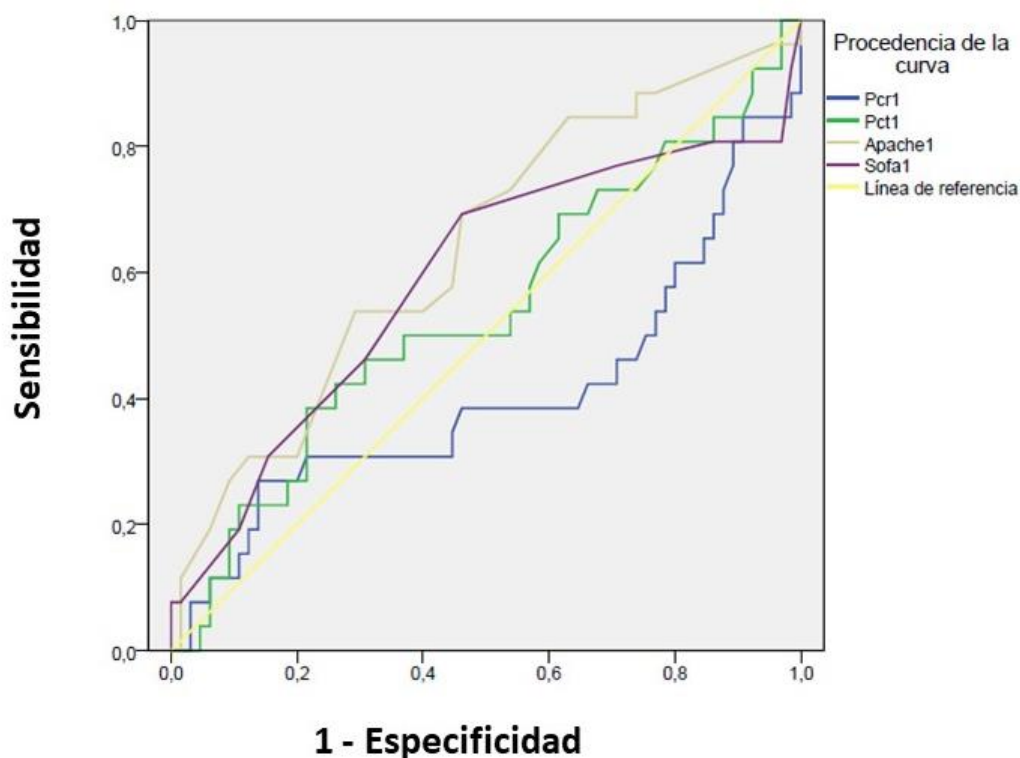


Figura 3. Áreas bajo la curva con intervalo de confianza del 95% y nivel de significación (p) para las escalas SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) y APACHE (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) y los biomarcadores PCR (*Proteína C reactiva*) y PCT (*Procalcitonina*).

	Área	IC 95%	p
APACHE	0,640	0,512 - 0,768	0,038
SOFA	0,589	0,447 - 0,731	0,185
PCR	0,406	0,259 - 0,552	0,161
PCT	0,540	0,402 - 0,678	0,556

DISCUSIÓN

El presente trabajo fue diseñado para el estudio del valor de la PCR y la PCT para el pronóstico de la NAV. En nuestro caso no se encontró diferencia significativa en la concentración de las mismas entre el grupo de pacientes que sobrevivieron y el de los que fallecieron. Tampoco presentaron mejor rendimiento para ese objetivo, escalas utilizadas habitualmente en la práctica como SOFA y APACHE II.

Múltiples publicaciones han demostrado resultados contradictorios al evaluar el desempeño de estos BM, tanto de forma aislada como combinada. Tampoco hubo resultados concluyentes cuando se estudió su rendimiento en mediciones aisladas o en determinaciones seriadas.

Un ejemplo es el trabajo realizado por Luyt *et al.*, que estudió la utilidad de la PCR y PCT para pronóstico de la NAV en 63 pacientes con mediciones seriadas de ambos BM en los días 1, 3 y 7 de la sospecha diagnóstica. Entre las variables analizadas se encontraban: mortalidad, días de AVM y recurrencia de la infección. Con respecto a la PCR este autor concluyó que la misma no es útil para el pronóstico de la NAV¹⁰. Sin embargo, niveles de PCT mayores a 1

ng/ml en el día de inclusión al estudio son un fuerte predictor de mal pronóstico. En esta publicación, el método empleado para la determinación de la PCT fue por tecnología TRACE (*Time-Resolved Amplified Cryptate Emission*), que es costosa y de mayor sensibilidad, pero no se encuentra disponible en todos los centros, incluido el nuestro. Esto podría relacionarse con la falta de similitud con nuestro hallazgo. Adicionalmente más de la mitad de los pacientes estudiados por ellos presentaron shock séptico, a diferencia de lo registrado en nuestro trabajo en el cual solo el 28% de los pacientes presentó shock, lo cual agrega un factor importante de confusión al estudio.

El estudio diseñado por Tanriverdi *et al.*, incluyó 45 pacientes en los que se midió la concentración de PCR y PCT los días 0, 3 y 7 desde la sospecha diagnóstica. Los resultados demostraron que valores de PCT superiores a 0,5 ng/ml en el día 3 y 7, se correlacionaban con mayor mortalidad. Valores mayores de 1 ng/ml en el día 3 representaron un fuerte indicador de mal pronóstico¹⁹. Sin embargo, no encontraron diferencias significativas para predecir mortalidad en el día 0, de manera similar a nuestros resultados. Dicho trabajo, incluyó pacientes de una UCI polivalente, con una mediana de edad y gravedad similar al de nuestro estudio.

Duflo *et al.* de manera análoga al estudio mencionado antes, encontraron una buena correlación entre valores altos de PCT en los días 3 y 6 desde la sospecha de NAV y mala evolución de los pacientes, aunque con un punto de corte óptimo de 2,6 ng/ml²². En nuestro trabajo se prefirió la determinación del BM dentro de las primeras 24 horas de la sospecha de NAV, pues se consideró de relevancia clínica el hecho de contar con un dato pronóstico precoz. Es

probable que si hubiésemos empleado mediciones seriadas de los BM utilizados los resultados podrían ser similares al del mencionado estudio. Hillas *et al.* en un análisis multivariado de regresión logística en 43 pacientes no hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de PCR y PCT aislados (días 1, 4 y 7 desde el diagnóstico presuntivo) o su cinética y la mortalidad o el desarrollo de shock séptico. La población comprendida tiene características generales similares a la nuestra, aunque también existieron diferencias con respecto al desarrollo de shock séptico, que se acercó al doble con respecto a la población estudiada por nosotros. Esta diferencia epidemiológica no se vio reflejada en los resultados, que como se mencionó, fueron similares a los nuestros.

Nuestro trabajo tiene limitaciones importantes: tamaño acotado de la muestra, grupos estudiados heterogéneos, datos obtenidos en un centro único, realización de una sola determinación de los BM y ausencia de grupo control.

Sin embargo, los resultados hallados son similares a los evidenciados por otros estudios.

CONCLUSIÓN

La PCR y la PCT determinadas a las 24 horas de la sospecha de NAV, no resultaron útiles en una UCI polivalente.

BIBLIOGRAFIA

1. Hunter JD. Ventilator associated pneumonia. *BMJ* 2012;344:e3325.
2. kollef. economic impact of ventilator asociated pneumoia.
3. Blackwood B, Burns KE, Cardwell CR, O'Halloran P. Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(11):CD006904.
4. Palazzo SJ, Simpson T, Schnapp L. Biomarkers for ventilator-associated pneumonia: review of the literature. *Heart Lung* 2011;40(4):293-8.
5. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(7):867-903.
6. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Bergmans DC, Camus C, Bauer TT, Hanisch EW, Klarin B, Koeman M, Krueger WA and others. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis* 2013;13(8):665-71.
7. Lisboa T, Diaz E, Sa-Borges M, Socias A, Sole-Violan J, Rodríguez A, Rello J. The ventilator-associated pneumonia PIRO score: a tool for predicting ICU mortality and health-care resources use in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2008;134(6):1208-1216.
8. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, Hertz FT, Filippin TB, Fachel JM, Teixeira PJ. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2006;10(5):R125.

9. Hillas G, Vassilakopoulos T, Plantza P, Rasidakis A, Bakakos P. C-reactive protein and procalcitonin as predictors of survival and septic shock in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2010;35(4):805-11.
10. Luyt CE, Guérin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, Gibert C, Chastre J. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(1):48-53.
11. Bréchet N, Hékimian G, Chastre J, Luyt CE. Procalcitonin to guide antibiotic therapy in the ICU. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46 Suppl 1:S19-24.
12. Kopterides P, Tsangaris I. Procalcitonin and sepsis: recent data on diagnostic utility prognostic potential and therapeutic implications in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol* 2012;78(7):823-35.
13. 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.
14. Anand D, Das S, Bhargava S, Srivastava LM, Garg A, Tyagi N, Taneja S, Ray S. Procalcitonin as a rapid diagnostic biomarker to differentiate between culture-negative bacterial sepsis and systemic inflammatory response syndrome: a prospective, observational, cohort study. *J Crit Care* 2015;30(1):218.e7-12.
15. Moretti D, Ramírez MM, Settecase CJ, Bagilet DH, Quaglino MB. [Usefulness of procalcitonin upon admission to intensive care in the diagnosis and prognosis of sepsis]. *Med Intensiva* 2013;37(3):156-62.
16. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, Brown AM, Chang CH, Doi Y, Donnino MW, Fine J, Fine MJ, Fischer MA and others. Procalcitonin-Guided Use of

Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection. *N Engl J Med*

2018;379(3):236-249.

17. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J and others. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10:CD007498.

18. Li B, Zhao X, Li S. Serum Procalcitonin Level and Mortality Risk in Critically ill Patients with Ventilator-Associated Pneumonia. *Cell Physiol Biochem* 2015;37(5):1967-72.

19. Tanriverdi H, Tor MM, Kart L, Altın R, Atalay F, SumbSümbüloğlu V. Prognostic value of serum procalcitonin and C-reactive protein levels in critically ill patients who developed ventilator-associated pneumonia. *Ann Thorac Med* 2015;10(2):137-42.

20. Fàbregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, de La Bellacasa JP, Bauer T, Cabello H. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999;54(10):867-73.

21. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME and others. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017;45(3):486-552.

22. Duflo F, Debon R, Monneret G, Bienvenu J, Chassard D, Allaouchiche B. Alveolar and serum procalcitonin: diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 2002;96(1):74-9.