



**BENÉMERITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE PUEBLA**

Facultad de medicina

**Uso de procalcitonina sérica como  
marcador para determinar el tiempo  
de terapia antibiótica en pacientes con  
sepsis y choque séptico.**

Tesis para obtener el posgrado en la especialidad de:  
Medicina interna

**Israel David Romero Romero**

Asesor experto:

**Dr. Arturo Romano Téllez**

Asesor metodológico:

**Dra. Silvia Sánchez Alonzo**

Puebla, Puebla a 16 de Septiembre. de 2024

# INDICE

<b>1. Antecedentes.....</b>	<b>5</b>
1.1. Antecedentes generales .....	6
1.2. Antecedentes específicos.....	7
<b>2. Justificación .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Planteamiento del problema .....</b>	<b>10</b>
<b>4. Hipótesis Científica.....</b>	<b>12</b>
<b>5. Objetivos.....</b>	<b>12</b>
5.1. Objetivo General .....	12
5.2. Objetivos Particulares .....	12
<b>6. Material y métodos.....</b>	<b>13</b>
6.1. Diseño del estudio.....	13
6.2. Ubicación espacio-temporal .....	13
6.3. Estrategia de trabajo .....	13
6.4. Muestreo.....	14
6.4.1. Definición de la unidad de población .....	14
6.4.2. Criterios de selección de las unidades de muestreo .....	15
6.4.2.1. Criterios de inclusión.....	15
6.4.2.2. Criterios de exclusión.....	15

6.4.3.3. Criterios de eliminación.....	16
6.4.4. Diseño y tipo de muestreo .....	17
6.4.5. Tamaño de la muestra .....	17
<b>6.5. Definición de las variables y escalas de medición.....</b>	<b>20</b>
<b>6.6. Método de recolección de datos .....</b>	<b>21</b>
<b>6.7 Técnicas y procedimientos.....</b>	<b>22</b>
<b>6.8. Análisis de datos .....</b>	<b>22</b>
<b>7. Logística .....</b>	<b>22</b>
7.1. Recursos humanos .....	22
7.2. Recursos materiales.....	23
7.3. Recursos financieros .....	23
7.4. Cronograma de actividades.....	24
<b>8.Bioética .....</b>	<b>25</b>
<b>9. Resultados.....</b>	<b>25</b>
9.1Días de Hospitalización.....	25
9.1.1Grupo Pulmonar: .....	26
9.1.2 Grupo urinario:.....	26
<b>9.2 Complicaciones .....</b>	<b>26</b>
9.2.1 Grupos pulmonares: .....	26
9.2.2 Grupos urinarios: .....	27

<b>9.3 Días de antibiótico.....</b>	<b>28</b>
9.3.1 Grupo pulmonar:.....	28
9.3.2 Grupo urinario:.....	28
<b>9.4 Otros análisis:.....</b>	<b>29</b>
<b>9.5 Conclusión:.....</b>	<b>30</b>
9.5.1 Días de hospitalización.....	30
9.5.2 Complicaciones: .....	30
9.5.3 Días de antibiótico: .....	30
<b>10.Anexos .....</b>	<b>31</b>
<b>10.2. Formato de consentimiento informado .....</b>	<b>32</b>

# 1. Antecedentes

La sepsis es una afectación sistémica secundaria a una infección localizada, que predispone a una alta tasa de mortalidad. Por ello, el diagnóstico oportuno y el tratamiento temprano durante las primeras horas son primordiales para disminuir las complicaciones (1).

La sospecha clínica, así como los hallazgos en estudios de gabinete, son esenciales para su detección. Existen herramientas diagnósticas que contribuyen a identificar la sepsis, tales como:

- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).
- Puntuación rápida de falla orgánica secuencial (qSOFA).
- Criterios de evaluación secuencial de falla orgánica (SOFA).
- Puntuación de alerta temprana nacional (NEWS).
- Puntuación de alerta temprana modificada (MEWS).

A pesar de estas herramientas, no existe un marcador específico que confirme la existencia de sepsis o choque séptico. En los últimos años, tras el descubrimiento de la procalcitonina (PCT) y otros reactantes de fase aguda, se han empleado estos marcadores para determinar la existencia de infección, incluso para diferenciar entre infección bacteriana y viral. Sin embargo, no existe suficiente evidencia que avale su uso para el diagnóstico o la diferenciación de las etiologías.

Actualmente, debido a la creciente incidencia de sepsis, una estrategia adecuada consiste en la administración oportuna y dirigida de antibióticos (2). Esta estrategia incluye identificar el foco de infección y tratarlo de manera dirigida y temprana. Aunque existe información documentada sobre la prevalencia de los patógenos más comunes y los esquemas de tratamiento empírico, en etapas tempranas es difícil determinar si el antibiótico administrado es el adecuado. El tratamiento inicial se realiza de forma empírica, basándose en la sospecha del agente causal. A pesar de las múltiples pruebas microbiológicas directas e indirectas, estas no siempre son

accesibles en todas las instituciones. Los cultivos y el aislamiento del microorganismo constituyen el estándar de oro para el diagnóstico de infección, aunque obtener una muestra no garantiza su aislamiento. Los hemocultivos son negativos hasta en dos tercios de los casos y los cultivos de todos los sitios son negativos hasta en un tercio de los casos de sepsis (2).

Otro desafío para los equipos médicos es determinar la duración del tratamiento antibiótico. Aunque algunos regímenes establecen un tiempo específico según el sitio de infección o el microorganismo implicado, no siempre es sencillo definir el tiempo adecuado de exposición al antibiótico. Esto puede llevar a una sobreexposición, favoreciendo la resistencia microbiana.

La procalcitonina (PCT), un marcador que inicialmente no tenía una utilidad clara en el diagnóstico o tratamiento de infecciones agudas, ha mostrado que niveles elevados o persistentemente altos se asocian con un peor pronóstico. En pacientes donde los niveles de PCT disminuyen tras el tratamiento antibiótico, se observa una mejoría. Sin embargo, esto se observa en la tendencia, y los estudios no han determinado un porcentaje de aumento claro en la mortalidad asociado a niveles elevados de PCT (3).

Un uso reciente de la PCT es para guiar la duración del tratamiento antibiótico. Se ha observado que tras la disminución de un cierto porcentaje o valor de PCT, se puede asociar una respuesta favorable al tratamiento, permitiendo planear la suspensión del antibiótico. Esta estrategia podría convertirse en una herramienta útil y de fácil acceso en el medio hospitalario en México, disminuyendo costos hospitalarios al reducir el número de días de estancia intrahospitalaria, complicaciones asociadas a la hospitalización (como infecciones nosocomiales, delirio y úlceras por presión) y el uso prolongado de antibióticos, que en ocasiones pueden ser de alto costo.

## **1.1. Antecedentes generales**

La procalcitonina es un péptido de 16 aminoácidos con un peso molecular de 13 kDa precursor de la calcitonina codificada en el gen calcitonina-I (CALC-I) en el cromosoma 11. Su síntesis se lleva a cabo en las células “C” de la tiroides, escindida de la preprocalcitonina por una endopeptidasa en el retículo endoplasmático. Esta, posteriormente, se divide aún más en tres componentes: PCT N-Terminal, Calcitonina C-Terminal y Calcitonina activa. Como tal la PCT no entra a circulación, por lo que, en niveles séricos, se encuentran bajos ( $\leq 0.1$  ng/ml) (3), por debajo del nivel detectable. Además, una vez que se encuentran en circulación no existe ninguna enzima capaz de degradar la PCT sérica. Tal es el motivo por el que permanece sin cambios con una vida media de 25-30 horas.

La procalcitonina se eleva en respuesta a toxinas microbianas y mediadores proinflamatorios como IL-1B, TNf- $\alpha$ , IL-6 e IL-2 (4), . Como tal no se comprende completamente el mecanismo por el cual la PCT se eleva, sin embargo, la presencia de PCT en el suero de pacientes tiroidectomizados durante una infección bacteriana apoya la idea de que un órgano distinto de la tiroides es la fuente de PCT en la sepsis bacteriana. Algunos estudios sugieren una expresión ubicua del gen de la calcitonina en múltiples tejidos en respuesta a la sepsis, mientras que otros sugieren que órganos específicos como la hipófisis, las células neuroendocrinas de los pulmones, el intestino, el área esplácnica, el hígado o el hipotálamo, son la fuente de PCT en la sepsis (2).

## **1.2. Antecedentes específicos**

La PCT se describió por primera vez como marcador de infección bacteriana en 1993, cuando se detectaron altas concentraciones de inmunorreactividad similar a la calcitonina en la sangre de pacientes con enfermedades extratiroides. Los investigadores midieron las concentraciones séricas de procalcitonina en 79 niños con infecciones bacterianas y virales. Encontraron que los niveles séricos de PCT altos en pacientes con infecciones bacterianas invasivas graves, en comparación con pacientes con infecciones bacterianas locales leves o infecciones virales (0,1 a 1,5 ng/ml); Además, notaron que los niveles de PCT disminuyeron rápidamente

durante la terapia con antibióticos y que los niveles de calcitonina eran normales en todos los sujetos, independientemente de los niveles de PCT. Concluyeron que los niveles de PCT aumentan durante condiciones sépticas bacterianas y que las concentraciones séricas se correlacionan con la gravedad de la invasión microbiana. (3)

Últimamente se ha buscado incluir la PCT en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de enfermedades infecciosas, tal fue así que en el año 2018 se publicó una revisión sistemática en donde se recolectaron 6708 pacientes de 26 ensayos en 12 países, en donde se concluyó que la mortalidad a 30 días era significativamente más baja en quienes se dio el tratamiento antibiótico con procalcitonina sérica que en el grupo control [286 (9%) muertes en 3336 pacientes del grupo con tratamiento guiado con procalcitonina sérica, contra 336 (10%) en 3372 controles]  $p=0.037$  con un odds ratio (OR) de 0.83 (95% IC 0.7 – 0.99) Además, el grupo en el cual se usó la PCT sérica para guiar el antibiótico se asoció a una reducción a la exposición del antibiótico en 2-4 días (5.7 vs 8.1 días (95% IC -2.71 vs -2.15)  $p<0.0001$ , lo que puede disminuir costos tanto en los medicamentos administrados en los días de hospitalización. Asimismo se observó de una reducción de efectos secundarios relacionados con el uso de antibiótico (16% vs 22%, OR 0.68 (95% IC 0.57 – 0.82)  $p<0.0001$  (6).

Otra publicación en 2018, la cual se centró en el manejo de antibiótico guiado por PCT en pacientes críticos con sepsis de cualquier tipo (respiratoria, del tracto urinario, abdominal, cutánea o del sistema nervioso central), muestra nuevamente que la mortalidad en los 2252 pacientes guiados por PCT fue significativamente menos en comparación con los 2230 pacientes del grupo control. (21,1% frente a 23,7%; odds ratio ajustado 0,89; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,8 a 0,99;  $p = 0,03$ ). De igual manera, facilitó la interrupción más temprana de los antibióticos, con una reducción en la duración del tratamiento (9,3 frente a 10,4 días, IC del 95 %: -1,73 a -0,66;  $p < 0,001$ ) (7).

Es de importancia recalcar que, si bien la disminución de la procalcitonina por si sola puede ser un indicador de respuesta a tratamiento antibiótico, no debe basarse solo en un parámetro para el retiro del antibiótico o incluso de escalarlo. En un ensayo clínico abierto aleatorizado multicéntrico, en donde participaron 1575 pacientes mayores de edad (>18 años) en 15 hospitales ingresados a unidad de cuidados intensivos (UCI) con diagnóstico de sepsis o choque séptico, fueron divididos en dos grupos; grupo guiado por PCT (761) donde el antibiótico se retiraba con una disminución de la PCT de 80% conforme el pico de la misma o que esta fuera de 0.5 µg/L o menor, y el grupo control (786) el cual se apegaba a los protocolos establecidos por las guías de Países Bajos. En 538 pacientes (71%) en el grupo guiado por procalcitonina se suspendieron los antibióticos en la UCI. La mediana de la duración del tratamiento fue de alrededor de 5 días en el grupo con PCT y alrededor de 7 días en el grupo de atención estándar. La mortalidad a los 28 días fue de 149 (20%) pacientes en el grupo guiado por PCT y de 196 (25%) en el grupo de atención estándar. La mortalidad a 1 año en el análisis por protocolo fue de 191 (36%) pacientes en el grupo guiado por PCT y 196 (43%) pacientes en los grupos de atención estándar. Se puede concluir que por la tendencia que existe entre días de exposición antibiótica, días de estancia intrahospitalaria y mortalidad son directamente proporcionales (10).

## **2. Justificación**

La actual investigación tiene como finalidad el reconocer la PCT como una herramienta útil para determinar el tiempo de uso antibiótico en pacientes con sepsis y choque séptico, buscando el beneficio del instituto de salud al reducir los costos que conlleva el tratamiento intrahospitalario de los pacientes, disminuir la sobrecarga hospitalaria, agilizando la atención a los derechohabientes, reducir los días de estancia intrahospitalaria y minimizar el riesgo de complicaciones propias de la hospitalización como infecciones nosocomiales, delirium y úlceras por presión. Por último, disminuir la exposición a antibióticos buscando dar el tratamiento mínimo necesario y óptimo para aminorar el riesgo de efectos secundarios propios del antibiótico utilizado, así como combatir la resistencia bacteriana, la cual se ha vuelto

alarmante en los últimos años por el uso exagerado de antibióticos para cualquier tipo de infección. Por tales motivos, este estudio puede encontrarse útil tanto para ser considerado por el personal operativo como administrativo del hospital. Así también cuenta con un gran valor teórico para generaciones actuales y futuras de médicos resaltando la importancia de que el tratamiento de infecciones va más allá de solo completar días de uso de antibiótico y debe individualizarse el tratamiento.

Se planea que la actual investigación sea de utilidad metodológica, abriendo camino para el análisis la población estudiada en diferentes variables, así como en futuras investigaciones que busquen otro uso de este marcador.

Al tener la finalidad previamente mencionada, esta investigación busca que la PCT sea un recurso viable. Actualmente el hospital del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla (ISSSTEP) tiene disponible esta herramienta dentro de los estudios de laboratorio desde hace varios años, y es ampliamente solicitada por el personal médico como parte del abordaje que se brinda a los pacientes con infecciones complicadas, sepsis o choque séptico, por lo que no demanda un recurso adicional a la institución ni requiere recurso humano adicional o externo a la institución debido a que se cuenta con la población y con el personal médico capacitado para el manejo de pacientes con sepsis y choque séptico, resultando viable esta investigación.

### **3. Planteamiento del problema**

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la sepsis es una de las principales causas de muerte en todo el mundo; en 2020 se produjeron cerca de 48.9 millones de casos y 11 millones de muertes, lo cual representa el 20% de todas las defunciones a escala mundial. Sin embargo, se estima esta cifra sea mayor debido a diversas dificultades para recopilar datos fiables. El tratamiento tiene un costo elevado, superando los 32,000 dólares en Estados Unidos por paciente y el no tratarlo simplemente es mortal. En México se estima la prevalencia de la sepsis en los servicios de urgencias sea de 12.9% con mortalidad global de 16.9%, que en

los casos de sepsis es de 39% y en los de choque séptico de 85%. (11) La meta en el tratamiento en pacientes con infecciones complicadas es clara en dar tratamiento empírico temprano y dirigido. Respecto a días de tratamiento antibiótico varía dependiendo el foco infeccioso. Las últimas guías de ATS/IDSA 2019 para neumonía adquirida en la comunidad no mencionan un tiempo específico de tratamiento antibiótico, mencionan que los días de antibiótico deben depender de la evolución clínica y no debe exponerse por menos de 5 días al tratamiento, y que más de 7 días no se observa un beneficio adicional. Por otra parte, las guías de la IDSA para infección complicada de vías urinarias mencionan que el tiempo mínimo de tratamiento antibiótico debe ser por lo menos 3 días y un máximo de 7 días, valorándose la respuesta a tratamiento. Es difícil determinar cuándo es momento de retirar el antibiótico, si bien todos los pacientes acuden a ser valorados al presentar síntomas, pero es difícil decidir cuándo dejar de dar el tratamiento, puesto que, como mencionan las guías, debe valorarse la respuesta al tratamiento con los signos y síntomas a la hora de revalorar a los pacientes. En la práctica clínica diaria podemos observar que se extiende el tratamiento antibiótico a pesar de mencionarse que llevarlo más de 7 días para algunas infecciones no representa beneficio, o incluso llevarlo al máximo de días recomendado (7 días) puede ser una práctica habitual debido a que no existe un parámetro objetivo al cual llegar con el paciente. Por esta razón es importante contar con un parámetro cuantitativo para determinar ciertas decisiones que pueden cambiar por completo la manera de manejar una patología con ciertas características.

La PCT como marcador para guiar la terapia antibiótica en infecciones de vías respiratorias fue aprobado en 2017 por la dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) y últimamente se ha usado también para guiar el tratamiento en sepsis, choque séptico e infección de vías urinarias complicada. Se ha demostrado su eficacia en reducir la exposición a antibióticos, disminuir días de estancia intrahospitalaria y aminorar las complicaciones asociadas a la hospitalización o al uso de antibiótico. Sin embargo, en México no se cuenta con un estudio que valide esa información para la población dentro del país.

Por lo que se planteó como pregunta de investigación: ¿se puede usar los niveles séricos de procalcitonina para reducir el tiempo de administración antibiótica en pacientes con infecciones graves?

## **4. Hipótesis Científica**

$H_0$ : La disminución de la procalcitonina sérica  $>80\%$  de la basal o debajo de  $0.5 \mu\text{g/L}$  no se relaciona con la mejoría clínica del paciente, por lo tanto, no es determinante para el retiro del antibiótico temprano ni para la disminución de días de estancia intrahospitalaria.

$H_A$ : La disminución de la procalcitonina sérica  $>80\%$  de la basal o debajo de  $0.5 \mu\text{g/L}$  se relaciona con la mejoría clínica del paciente, por lo tanto, es determinante para el retiro del antibiótico temprano y para la disminución de días de estancia intrahospitalaria.

## **5. Objetivos**

### **5.1. Objetivo General**

1. Determinar la eficacia de la procalcitonina sérica como marcador para la suspensión temprana de antibióticos en pacientes con diagnóstico de sepsis o choque séptico, hospitalizados en el área de medicina interna del Hospital ISSSTEP en el año 2023.
2. Comparar los resultados clínicos entre los grupos de pacientes en los que se suspenderá el antibiótico de manera temprana y aquellos que seguirán un esquema de antibiótico con un objetivo de días, para evaluar la eficacia y seguridad de la suspensión temprana de antibióticos basada en niveles de PCT, mediante un estudio comparativo y análisis de resultados clínicos.

### **5.2. Objetivos Particulares**

1. Describir la frecuencia de pacientes diagnosticados con sepsis y choque séptico en el Hospital ISSSTEP durante el año 2023, para entender la incidencia de estas condiciones
2. Identificar la prevalencia de los diferentes focos infecciosos en pacientes diagnosticados con sepsis y choque séptico, Para identificar los focos infecciosos más comunes y orientar estrategias de tratamiento, a través del análisis de los diagnósticos registrados.
3. Identificar la correlación del origen infeccioso con la edad, sexo y comorbilidades asociadas como diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, hipertensión arterial entre otras. Para entender cómo estos factores influyen en la presentación y evolución de la sepsis y el choque séptico.

## **6. Material y métodos**

### **6.1. Diseño del estudio**

Por sus características se define como estudio de intervención ensayo clínico no controlado comparativo longitudinal prospectivo.

### **6.2. Ubicación espacio-temporal**

Este estudio se realizará en la Torre de Especialidades 5 de Mayo del Hospital ISSSTEP, se llevara a cabo del mes de Marzo del 2024 al mes de Febrero del 2025

### **6.3. Estrategia de trabajo**

Se solicitó apoyo del parte del Departamento de Enseñanza e Investigación para realizar el trámite necesario con el fin de que se facilitara la información necesaria por parte de la UDE para recopilar los datos de los pacientes diagnosticados con sepsis y choque séptico desde 01 de enero de 2023 al 31 de diciembre del 2023 para poder realizar el muestreo.

En el mes de Enero del 2024, se acudió con los médicos adscritos del departamento de Medicina Interna de la Torre de Especialidades 5 de Mayo y se expuso el diseño del estudio así también se expone evidencia científica que respalda el protocolo presente.

Se planteó con médicos residentes del departamento de Medicina Interna los criterios de Inclusión y criterios de exclusión para asignar intencionadamente los pacientes candidatos con los médicos adscritos, de los cuales se obtuvo contribución para realizar este estudio. A cada paciente que acudía con datos de sepsis o choque séptico se solicitó procalcitonina sérica, se obtuvieron cultivos del foco infeccioso si estos eran viables sin retrasar el tratamiento antibiótico óptimo.

Se explicó a cada paciente y/o familiar responsable sobre el protocolo de estudio, se les dio a firmar consentimiento informado. Se aleatorizó a cada paciente si este recibiría tratamiento antibiótico, según el esquema antibiótico asignado para el foco infeccioso relacionado, o si sería dependiente de niveles séricos de procalcitonina.

En el caso de los pacientes que recibieron tratamiento antibiótico guiado con niveles séricos de procalcitonina, antes del retiro del antibiótico se valoró que existiera mejoría clínica y sintomática como parte de la respuesta a tratamiento.

Se realizaron cultivos en todos los pacientes y en aquellos que resultaban positivos se ajustó el tratamiento antibiótico conforme el antibiograma.

## **6.4. Muestreo**

### **6.4.1. Definición de la unidad de población**

Se definió como unidad de población al número total de pacientes que requirieron hospitalización por todas las causas en área de Medicina Interna en el periodo del 01 de enero de 2023 al 31 de diciembre de 2023 dando un total de 257 pacientes atendidos en ese periodo, de los cuales 247 pacientes tenían foco infeccioso urinario y 20 pacientes con foco infeccioso pulmonar.

## **6.4.2. Criterios de selección de las unidades de muestreo**

### **6.4.2.1. Criterios de inclusión.**

Se incluirá a todos los pacientes quienes cuenten con las siguientes características:

1. Ingresados en área de Medicina Interna en Torre de Especialidades, Hospital ISSSTEP.
2. Pacientes mayores de 18 años de edad.
3. Pacientes quienes acepten formar parte del estudio con previo consentimiento informado.
4. Focos infecciosos identificado al momento del ingreso con adecuado esquema antibiótico dirigido al foco de infección.
5. Aquellos pacientes que deban recibir tratamiento antibiótico de no más de 7 días según guías internacionales (P. ej. infección de vías urinarias complicada, pielonefritis aguda, neumonía adquirida en la comunidad, neumonía nosocomial, exacerbación de EPOC).
6. Pacientes diagnosticados con sepsis o choque séptico, utilizando criterios de SOFA o criterios de NEWS-2.
7. Procalcitonina elevada al momento del diagnóstico de sepsis o choque séptico (>1.2).
8. Cualquier comorbilidad (Enfermedad renal crónica, Diabetes mellitus tipo 2 descontrolada, hipertensión arterial sistémica, cáncer de cualquier tipo).

### **6.4.2.2. Criterios de exclusión**

Se excluirán a los pacientes que cuenten con las siguientes características:

1. Pacientes que no cumplan con criterios de sepsis o choque séptico según criterios de SOFA o NEWS.
2. Pacientes con foco infeccioso que puedan recibir tratamiento ambulatorio.
3. Pacientes con procalcitonina sérica negativa.
4. Foco de infección no identificado.
5. Pacientes quienes requieran tratamiento quirúrgico como parte de tratamiento del foco infecciosos.
6. Aquellas infecciones que requieran tratamiento antibiótico prolongado como parte del tratamiento ya establecido en guías internacionales (P. ej. Absceso pulmonar, peritonitis, endocarditis infecciosa).
7. Aquellos que no acepten formar parte del estudio.
8. Mujeres embarazadas
9. Pacientes pediátricos, disminuidos mentales y pacientes que tengan afectación del estado de alerta que impida la comunicación con el médico tratante para entender y aceptar formar parte de actual protocolo.

#### **6.4.3.3. Criterios de eliminación**

Serán eliminados del estudio aquellos pacientes que:

1. Decidan no continuar en el protocolo de estudio por cualquier razón.
2. No acepten que se tomen estudios de laboratorio para determinar los niveles de procalcitonina.
3. Decidan su alta voluntaria antes de terminar el tratamiento.

4. No acepten la administración de antibiótico.

#### 6.4.4. Diseño y tipo de muestreo

Para realizar esta investigación, se utilizó el muestreo probabilístico debido a sus ventajas. Este método incrementa la probabilidad de que la muestra sea representativa de la población total, lo que proporciona una base sólida para la estimación de parámetros poblacionales y la prueba de hipótesis, permitiendo generalizar los resultados. Además, reduce el sesgo del investigador y mejora la validez interna del estudio.

Las técnicas de muestreo empleadas fueron dos:

- El muestreo estratificado, este método consiste en dividir la población en subgrupos homogéneos llamados estratos. Cada estrato agrupa a individuos que comparten características similares. Luego, se selecciona una muestra de cada estrato de manera proporcional al tamaño del estrato en la población total. Este método asegura que cada subgrupo esté representado en la muestra, lo que aumenta la precisión y representatividad de los resultados. La metodología a seguir se muestra en la **Tabla 1**. (8)

**Tabla 1.** Metodología del muestreo estratificado.

<b>Proceso</b>	<b>Aplicación en la presente investigación</b>
1. Definir población objetivo	De acuerdo a los criterios de exclusión presentados en el apartado 6.4.2.2.
2. Determinar el tamaño de la muestra	
3. Asignar proporcionalmente el tamaño de la muestra a cada estrato	
4. Seleccionar muestras de cada estrato por medio de muestreo sistemático	

- El muestreo sistemático, este método se utiliza para seleccionar una muestra de una población de manera ordenada y regular. Se inicia seleccionando aleatoriamente un punto de inicio y luego se elige cada  $n$ -ésimo elemento de la lista.

#### 6.4.5. Tamaño de la muestra

En los estudios clínicos diseñados para evaluar la efectividad de un tratamiento, una de las preguntas fundamentales es determinar el tamaño de la muestra necesario para obtener resultados con un grado de confianza específico. Esta pregunta es crucial porque un tamaño de muestra adecuado garantiza que los resultados sean estadísticamente significativos y representativos de la población en estudio. (9)

Para abordar esta cuestión, se utiliza la Ecuación 1, que permite calcular el tamaño de la muestra necesario:

$$n = \frac{NZ^2pq}{d^2(N-1)+Z^2pq} \quad \text{Ecuación 1}$$

Donde:

$n$  = tamaño de la muestra.

$p$  = proporción aproximada del fenómeno en estudio en la población de referencia.

$q$  = proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno en estudio ( $1 - p$ ).

$Z$  = nivel de confianza.

$N$  = tamaño de la población.

$d$  = precisión absoluta.

Al sustituir la Ecuación 1 considerando una población  $N= 257$ , un nivel de confianza del 90% equivalente en tablas a 1.645, un valor  $p=0.5$  y una precisión absoluta del 11% nos da como resultado que debemos considerar una muestra de 46 pacientes.

$$n = \frac{(257)(1.645)^2(0.5)(0.5)}{(0.11)^2(257-1)+(1.645)^2(0.5)(0.5)} = 46$$

Por lo que se enrolaron un total de 76 pacientes del primero de enero de 2024 al 31 de mayo de 2024. Los cuales fueron seleccionados por método de muestreo estratificado con un nivel de confianza del 90% y un margen de error del 8% de los cuales 48 fueron diagnosticados con sepsis de foco urinario (cistitis y pielonefritis) y 28 fueron diagnosticados sepsis de foco pulmonar (neumonía).

## 6.5. Definición de las variables y escalas de medición

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Valores	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona	Se tomará con base a la proporcionada por el paciente	Años	Cuantitativa continua	Razón
Sexo	Definición fenotípica de diferenciación sexual	La definida por el paciente	Femenino, masculino	Cualitativa nominal	Nominal
Antecedentes crónico-degenerativos	Patologías que deterioran el estado de salud conforme al tiempo	Las definidas por el paciente o diagnosticadas al momento del ingreso respecto a su definición	Hipertensión arterial sistémica Diabetes mellitus tipo 2. Obesidad Cáncer Enfermedad renal crónica	Cualitativa nominal	Nominal
Choque séptico	Respuesta exagerada del organismo a una infección causando disfunción orgánica y caída de la presión arterial	Valorada con la presión arterial	Disminución de presión arterial sistólica >30 mmhg respecto a la basal en 24 hrs o presión arterial medica <65	Cuantitativa discontinua	Intervalo
Procalcitonina	Péptido precursor de la calcitonina	Obtenida mediante estudio de laboratorio al momento del ingreso	>1.2 ng/ml	Cuantitativa discontinua	Intervalo

**Tabla 2.** Definiciones operacionales de variables.

## 6.6. Método de recolección de datos

A los pacientes con diagnóstico de sepsis o choque séptico quienes ingresaron a medicina interna desde el servicio de urgencias se tomó Procalcitonina sérica al ingreso.

Se recabaron los datos de identificación de paciente, las cuales se recabaron en una base de datos junto con comorbilidades de cada paciente (Diabetes tipo 2, Hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica, EPOC). Se recabó cada tratamiento antibiótico, así como los días del tratamiento, resultados de cultivo y si los pacientes tuvieron alguna complicación intrahospitalaria.

Se dividieron en dos grupos para su estudio, en aquellos quienes recibirían estrategia restrictiva y aquellos que recibirían una estrategia liberal de tratamiento antibiótico, así mismo estos dos grupos se dividieron en otros dos, dependiendo el foco de infección, urinario o pulmonar (Imagen 1).

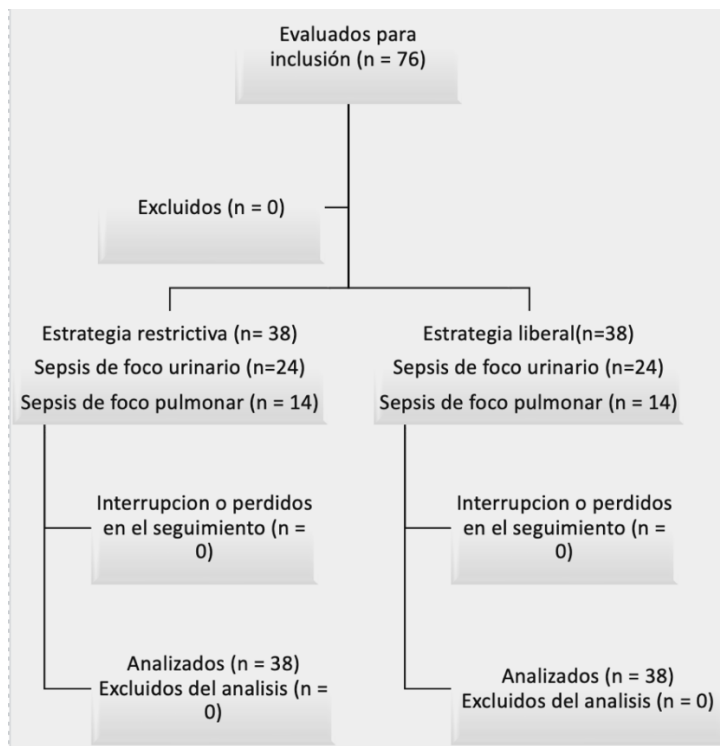


Imagen 1: Inscripción y resultados.

## **6.7 Técnicas y procedimientos**

Todos aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de selección se solicitó Procalcitonina sérica cada 48 horas durante los primeros 4 días de tratamiento antibiótico, pasado este tiempo, se solicitó cada 24 horas para valorar la suspensión de tratamiento antibiótico en el grupo experimental. En el grupo control se continuó el tratamiento antibiótico independientemente de los niveles de procalcitonina sérica, el cual se determinaba al inicio y posteriormente al completar el tratamiento antibiótico.

## **6.8. Análisis de datos**

Los datos obtenidos fueron procesados mediante el programa estadístico IBM-SPSS versión 29. Las variables cuantitativas se. El ajuste de prevalencia y de medias se realizó por categoría comorbilidades, y complicaciones. Se realizó las pruebas T de Student para valorar diferencias estadísticas entre las características de los participantes, se calculó el Odds Ratio OR como variable dependiente, en los análisis particulares se especifica la inclusión de ellas, considerando estadísticamente significativas los valores de  $p \leq 0.05$ . Así mismo se analizó bajo correlación de Pearson.

## **7. Logística**

### **7.1. Recursos humanos**

Se solicita apoyo del personal médico adscrito encargado de área de medicina interna en Torre de especialidades 5 de Mayo del Hospital ISSSTEP, para llevar a cabo los procedimientos correspondientes a esta investigación.

Así como también se solicita asesoría por personal experto del área de enseñanza para concluir este protocolo con el análisis correspondiente de los resultados obtenidos.

## **7.2. Recursos materiales**

El material solicitado para concluir con este protocolo se divide en dos, en el material digital y material laboratorial:

Se solicita apoyo al departamento de la UDE del Hospital ISSSTEP para proporcionar con el material digitalizado de los expedientes clínicos de los pacientes diagnosticados con “Sepsis” y/o “Choque séptico” entre los periodos del 1º de Enero del 2023 al 31 de Diciembre del 2023

Se expuso a comité de Ética del Hospital ISSSTEP sobre protocolo de tesis, en donde como herramienta principal para desarrollar esta investigación se hará uso de “procalcitonina sérica”, estudio de laboratorio que se encuentra dentro del catálogo no subrogado de estudios que se realizan dentro de las instalaciones del hospital, frecuentemente solicitado por personal médico de urgencias y de piso de medicina interna.

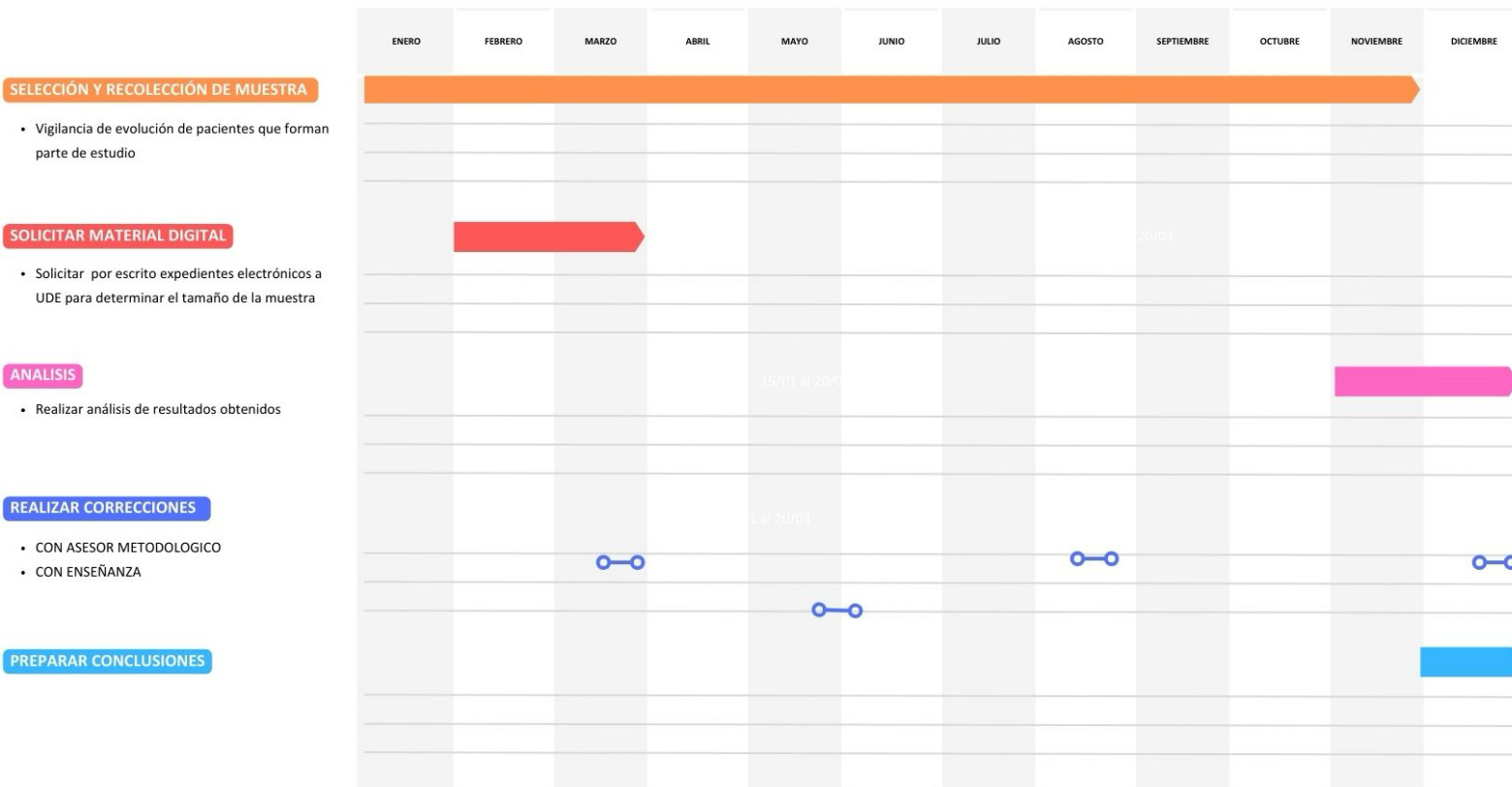
## **7.3. Recursos financieros**

Debido a que es un estudio con el propósito de disminuir el uso de recursos del instituto, no se solicita mayor soporte financiero para el protocolo, más que el establecido en área de recursos materiales.

## 7.4. Cronograma de actividades

# GRAFICA DE GANTT

Actividades planeadas para el año 2024



## **8. Bioética**

El actual protocolo está basado en la declaración de Helsinki, en el cual se establece que el diseño del estudio y los métodos deben detallarse en un protocolo escrito, los intereses del sujeto se sobrepondrán sobre los de la ciencia y la sociedad, todo paciente en este protocolo tiene derecho a confidencialidad y sobre la protección de individuos vulnerables, por lo que todo paciente que forme parte de este protocolo deberá firmar el consentimiento informado, el cual debe ser explicado ampliamente y resolver las dudas del paciente antes de que este forme parte del protocolo de estudio.

El paciente podrá abandonar en cualquier momento el estudio y este deberá continuar bajo tratamiento si así lo desea.

Para determinar que a un paciente se le puede retirar el antibiótico se deberá vigilar el estado del paciente, por lo que antes de retirarlo de manera temprana se valorará tanto clínicamente como con laboratorios para determinar el retiro temprano del antibiótico. En caso de presentar cualquier complicación, el paciente no será egresado hasta que se revierta la complicación, en caso de persistir el foco infeccioso este recibirá tratamiento hasta que el foco infeccioso se resuelva.

Para determinar el alta hospitalaria el paciente y familiares deben estar conformes con el manejo y se deben resolver dudas en caso de que el paciente las tuviera, se ajustara tratamiento ambulatorio y se dará la vigilancia ambulatoria correspondiente a cada patología de base del paciente.

En caso de que el paciente tuviese alguna complicación posterior al egreso hospitalario, no se extiende cita abierta a urgencias.

## **9. Resultados**

### **9.1Dias de Hospitalizacion**

### **9.1.1 Grupo Pulmonar:**

En el análisis de los días de hospitalización relacionados con problemas pulmonares, se observó que el grupo experimental presentó una media de 6.64 días, mientras que el grupo control mostró una media de 8.21 días.

Al someter los datos a un análisis estadístico utilizando la prueba t de Student, el p-valor resultante fue de 0.153, lo que indica que no hay diferencias significativas entre los grupos en este aspecto. Sin embargo, cuando se aplicó la prueba de Mann-Whitney U, el p-valor fue de 0.008, lo que sugiere una diferencia estadísticamente significativa en los días de hospitalización entre los dos grupos. Esta diferencia implica que el grupo experimental tuvo una reducción significativa en los días de hospitalización en comparación con el grupo control.

### **9.1.2 Grupo urinario:**

Con respecto a los días de hospitalización relacionados con problemas urinarios, se observó una media de 5.21 días en el grupo experimental, en comparación con una media de 17.88 días en el grupo control. Los resultados del análisis estadístico revelaron un p-valor de  $1.01 \times 10^{-8}$  en la prueba t de Student, lo que indica una diferencia extremadamente significativa entre ambos grupos. De manera similar, la prueba de Mann-Whitney U también arrojó un p-valor de  $1.65 \times 10^{-7}$ , lo que confirma la relevancia estadística de la diferencia observada. Estos hallazgos sugieren una reducción significativa en los días de hospitalización en el grupo experimental en comparación con el grupo control.

## **9.2 Complicaciones**

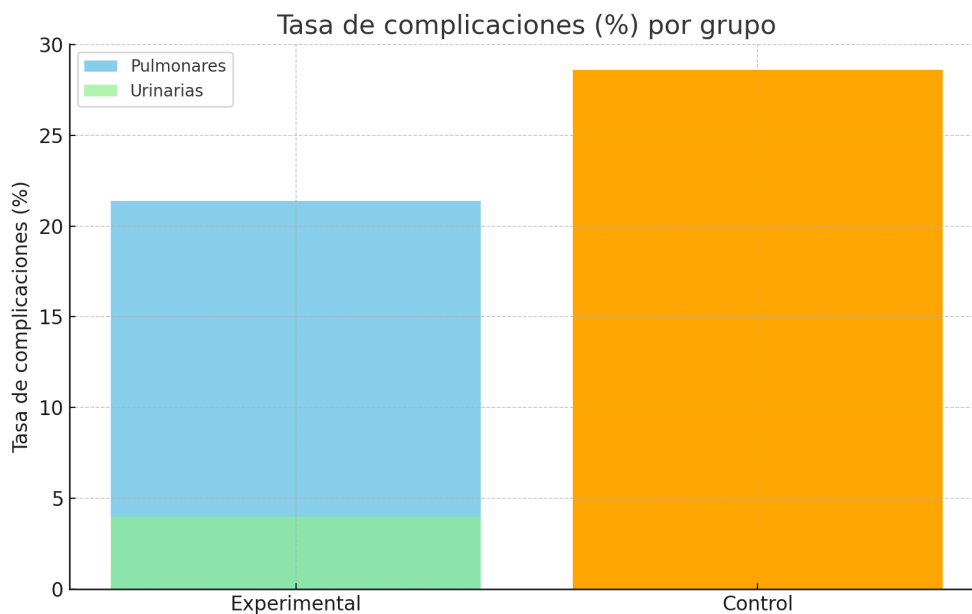
### **9.2.1 Grupos pulmonares:**

En cuanto a las complicaciones en el grupo pulmonar, el grupo experimental presentó una tasa de complicaciones del 21.4%, mientras que el grupo control

reportó una tasa del 28.6%. El análisis estadístico mediante la prueba de Chi-cuadrado arrojó un p-valor de 1.0, lo que indica que no existe una diferencia significativa entre ambos grupos en cuanto a la incidencia de complicaciones pulmonares. Estos resultados sugieren que, aunque hubo una tendencia hacia una menor tasa de complicaciones en el grupo experimental, la diferencia observada no fue estadísticamente significativa.

### 9.2.2 Grupos urinarios:

Con respecto a las complicaciones en el grupo urinario, el grupo experimental presentó una tasa de complicaciones del 4%, mientras que el grupo control no reportó complicaciones (0%). El análisis estadístico mediante la prueba de Chi-cuadrado resultó en un p-valor de 1.0, lo que indica que la diferencia observada entre los grupos no es estadísticamente significativa. Aunque el grupo experimental mostró una tasa de complicaciones más alta, la falta de significancia estadística sugiere que esta diferencia podría ser atribuible al azar y no a un efecto sistemático del tratamiento.



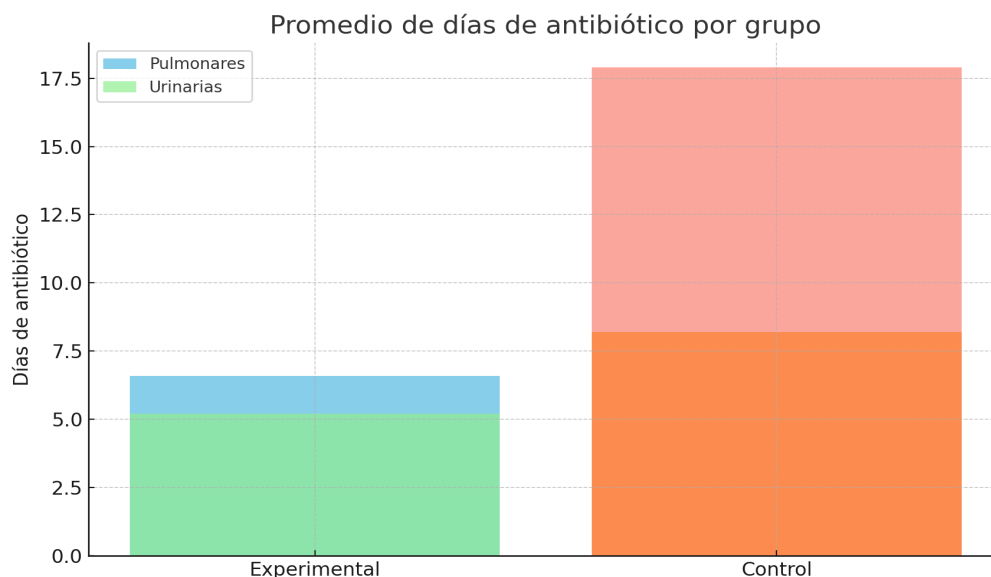
## 9.3 Días de antibiótico

### 9.3.1 Grupo pulmonar:

En cuanto a los días de antibiótico, se observó que en el grupo experimental con infecciones pulmonares, la media fue de 6.6 días, mientras que en el grupo control fue de 8.2 días. En el análisis de datos, la prueba t de Student arrojó un p-valor de 0.153, lo que indica que la diferencia no es significativa. Sin embargo, la prueba de Mann-Whitney U mostró un p-valor de 0.008, lo que sugiere una reducción significativa en los días de antibiótico en el grupo experimental.

### 9.3.2 Grupo urinario:

En el caso de las infecciones urinarias, los días de antibiótico en el grupo experimental presentó una media de 5.2 días, en contraste con la media de 17.9 días en el grupo control. Tanto la prueba t de Student (p-valor de  $1.01 \times 10^{-8}$ ) como la prueba de Mann-Whitney U (p-valor de  $1.65 \times 10^{-7}$ ) arrojaron p-valores muy significativos, lo que indica una reducción altamente significativa en los días de antibiótico en el grupo experimental. Estos resultados evidencian una reducción importante en la duración del tratamiento antibiótico en los grupos experimentales, particularmente en las infecciones urinarias.



## 9.4 Otros análisis:

Se desarrolló Odds Ratio (OR) comparando pacientes con diabetes y la probabilidad de desarrollar sepsis es (OR=1.046) lo que significa que existe una mayor asociación de desarrollar sepsis padeciendo enfermedad de diabetes, sin embargo en el caso de choque séptico se cuenta con un OR=<1 (0.771) lo que significa que tiene una baja asociación, por lo que la probabilidad de que un paciente con diabetes desarrolle choque séptico es menor a desarrollar sepsis.

En el caso de pacientes con hipertensión y la probabilidad de desarrollar sepsis es OR=<1 (0.904) lo que significa que existe una menor asociación de desarrollar sepsis padeciendo enfermedad de hipertensión arterial, sin embargo en el caso de choque séptico se cuenta con un OR=>1 (2.204) lo que significa que tiene una mayor asociación, por lo que la probabilidad de que un paciente con hipertensión arterial desarrolle choque séptico es dos veces mayor a desarrollar sepsis.

Comparando pacientes con enfermedad renal y la probabilidad de desarrollar sepsis es OR=<1 (0.670) lo que significa que existe una menor asociación de desarrollar sepsis padeciendo enfermedad renal, sin embargo en el caso de choque séptico se cuenta con un OR=>1 (5.625) lo que significa que tiene una mayor asociación, por lo que la probabilidad de que un paciente con enfermedad renal desarrolle choque séptico es cinco veces mayor a desarrollar sepsis.

A diferencia los pacientes con cirrosis y la probabilidad de desarrollar sepsis es OR=<1 (0.752) lo que significa que existe una menor asociación de desarrollar sepsis padeciendo enfermedad de cirrosis, sin embargo en el caso de choque séptico se cuenta con un OR=>1 (2.944) lo que significa que tiene una mayor asociación, por lo que la probabilidad de que un paciente con cirrosis desarrolle choque séptico es tres veces mayor a desarrollar sepsis.

Comparando pacientes con EPOC y la probabilidad de desarrollar sepsis es OR=<1 (0.762) lo que significa que existe una menor asociación de desarrollar sepsis padeciendo enfermedad de EPOC, sin embargo en el caso de choque séptico se

cuenta con un  $OR > 1$  (2.667) lo que significa que tiene una mayor asociación, por lo que la probabilidad de que un paciente con EPOC desarrolle choque séptico es dos veces y media mayor a desarrollar sepsis.

## **9.5 Conclusión:**

### **9.5.1 Días de hospitalización**

En conclusión, los resultados apoyan la hipótesis de que el uso de procalcitonina contribuye de manera significativa a la disminución de los días de hospitalización, especialmente en los pacientes del grupo experimental.

### **9.5.2 Complicaciones:**

En los grupos pulmonares, la tasa de complicaciones fue del 21.4% en el grupo experimental y del 28.6% en el grupo control. Aunque esta diferencia no alcanzó significancia estadística ( $p = 1.0$ ), refleja una tendencia favorable hacia el uso de procalcitonina, lo que sugiere que podría tener un efecto beneficioso en la reducción de complicaciones, aunque no lo suficiente como para ser estadísticamente significativo. En los grupos urinarios, la tasa de complicaciones fue del 4% en el grupo experimental frente al 0% en el grupo control, sin embargo, esta diferencia tampoco fue significativa ( $p = 1.0$ ). Estos resultados podrían indicar que, si bien el uso de procalcitonina podría influir en la reducción de complicaciones, otros factores adicionales pueden tener un impacto más determinante en la aparición de complicaciones, lo que podría explicar la falta de significancia estadística en ambos casos.

### **9.5.3 Días de antibiótico:**

En los grupos pulmonares, la media de días de antibiótico fue de 6.6 en el grupo experimental frente a 8.2 en el grupo control. La diferencia fue estadísticamente significativa según la prueba de Mann-Whitney U ( $p = 0.008$ ), lo que sugiere que el uso de procalcitonina favorece una reducción en la duración del tratamiento

antibiótico en infecciones pulmonares. En los grupos urinarios, la diferencia fue aún más marcada, con 5.2 días en el grupo experimental frente a 17.9 días en el grupo control ( $p = 1.01 \times 10^{-8}$ , altamente significativo). Este hallazgo refuerza la hipótesis de que la procalcitonina desempeña un papel crucial en la optimización de la duración del tratamiento antibiótico, particularmente en infecciones urinarias.

Los resultados de este estudio demuestran que el uso de procalcitonina como marcador puede reducir significativamente la duración del tratamiento con antibióticos, especialmente en infecciones urinarias. Aunque no se observaron diferencias significativas en las tasas de complicaciones, los datos sugieren que la procalcitonina es una herramienta prometedora para guiar el tratamiento antibiótico y mejorar los resultados clínicos. La reducción en los días de antibiótico, particularmente en infecciones urinarias, subraya el potencial de la procalcitonina para optimizar el manejo de las infecciones y reducir la exposición innecesaria a antibióticos.

## **10.Anexos**

## 10.2. Formato de consentimiento informado

Yo, \_\_\_\_\_ con número de afiliación: \_\_\_\_\_. Indico que se me ha explicado que conformaré parte del proyecto de tesis: “Uso de procalcitonina sérica como marcador para determinar el tiempo de terapia antibiótica en pacientes con sepsis y choque séptico”. Nuestros resultados se juntarán con lo obtenidos por los demás participantes y en ningún momento se revelará mi identidad.

Se respetará mi decisión de aceptar o no colaborar con la investigación, pudiendo retirarme de ella en cualquier momento, sin que ello implique alguna consecuencia desfavorable para mí.

Por ello declaro que:

- He recibido información suficiente sobre el estudio.
- He tenido la oportunidad de efectuar preguntas sobre el estudio.

Se me ha informado que:

- Mi participación es voluntaria, puedo retirarme del estudio en cualquier momento, sin que ello me perjudique.
- Mis resultados personales no serán informados a nadie

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del  
paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de médico  
tratante

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de testigo

## 11. Bibliografía

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021 Nov;47(11):1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34599691; PMCID: PMC8486643.
2. Paudel R, Dogra P, Montgomery-Yates AA, Coz Yataco A. Procalcitonin: A promising tool or just another overhyped test? *Int J Med Sci.* 2020 Jan
3. Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: Where Are We Now? *Crit Care Clin.* 2020 Jan;36(1):23-40. doi: 10.1016/j.ccc.2019.08.003. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31733680; PMCID: PMC6866676.
4. Choi JJ, McCarthy MW. Novel applications for serum procalcitonin testing in clinical practice. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018 Jan;18(1):27-34. doi: 10.1080/14737159.2018.1407244. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29148856.
5. 18;17(3):332-337. doi: 10.7150/ijms.39367. PMID: 32132868; PMCID: PMC7053349.
6. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, Tubach F, Kristoffersen KB, Burkhardt O, Welte T, Schroeder S, Nobre V, Wei L, Bucher HC, Annane D, Reinhart K, Falsey AR, Branche A, Damas P, Nijsten M, de Lange DW, Deliberato RO, Oliveira CF, Maravić-Stojković V, Verduri A, Beghé B, Cao B, Shehabi Y, Jensen JS, Corti C, van Oers JAH, Beishuizen A, Girbes ARJ, de Jong E, Briel M, Mueller B. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018 Jan;18(1):95-

107. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30592-3. Epub 2017 Oct 13. PMID: 29037960.
7. Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, Tubach F, Schroeder S, Nobre V, Annane D, Reinhart K, Damas P, Nijsten M, Shajiei A, deLange DW, Deliberato RO, Oliveira CF, Shehabi Y, van Oers JAH, Beishuizen A, Girbes ARJ, de Jong E, Mueller B, Schuetz P. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Crit Care*. 2018 Aug 15;22(1):191. doi: 10.1186/s13054-018-2125-7. PMID: 30111341; PMCID: PMC6092799.
  8. Hernández-Sampieri R, Mendoza T. Metodología de la investigación. Las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. 1era. Ed. México: McGraw-Hill; 2018
  9. Aguilar-Barojas S. Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud. *Salud en Tabasco*. [Internet]. 2005 [Consultado el 18 de septiembre de 2024]; 11(1): 333-338. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=48711206>
  10. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, Loef BG, Dormans T, van Melsen GC, Kluiters YC, Kemperman H, van den Elsen MJ, Schouten JA, Streefkerk JO, Krabbe HG, Kieft H, Kluge GH, van Dam VC, van Pelt J, Bormans L, Otten MB, Reidinga AC, Endeman H, Twisk JW, van de Garde EMW, de Smet AMGA, Kesecioglu J, Girbes AR, Nijsten MW, de Lange DW. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jul;16(7):819-827. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00053-0. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26947523.
  11. Gorordo-Delsol LA, Merinos-Sánchez G, Estrada-Escobar RA, Medveczky-Ordoñez NI, Amezcua-Gutiérrez MA, Morales-Segura MA, Uribe-Moya SE. Sepsis and septic shock in emergency departments of Mexico: a multicenter

point prevalence study. Gac Med Mex. 2020;156(6):486-492. English. doi:  
10.24875/GMM.M21000492. PMID: 33877101.