



Asociación entre niveles de procalcitonina sérica y necesidad de terapia antimicrobiana en adultos con diarrea aguda

Association between serum procalcitonin levels and the need for antimicrobial therapy in adults with acute diarrhea

Jorge Carlos Salado-Burbano,* Mercedes Aguilar-Soto,† Irma del Carmen Hoyo-Ulloa‡

Citar como: Salado-Burbano JC, Aguilar-Soto M, Hoyo-Ulloa IC. Asociación entre niveles de procalcitonina sérica y necesidad de terapia antimicrobiana en adultos con diarrea aguda. An Med ABC. 2022; 67 (4): 252-259. <https://dx.doi.org/10.35366/108776>

RESUMEN

Introducción: la mayoría de los casos de diarrea aguda son de origen infeccioso. En años recientes, han surgido nuevos instrumentos diagnósticos como los paneles de reacción en cadena de la polimerasa múltiple, los cuales han mejorado la capacidad para identificar los patógenos responsables de dichos cuadros. Se desconoce si los niveles de procalcitonina sérica son útiles para discriminar la necesidad de tratamiento antimicrobiano en este contexto. **Objetivo:** describir los valores de procalcitonina sérica en adultos inmunocompetentes con diarrea aguda, al categorizarlos según su necesidad de tratamiento antimicrobiano específico de acuerdo a patógeno aislado. **Materiales y métodos:** en este estudio observacional, retrospectivo y transversal se recabaron datos de pacientes previamente hospitalizados por diarrea aguda, para comparar los niveles de procalcitonina sérica entre casos que requerían tratamiento antimicrobiano y los que no, de acuerdo al patógeno identificado según un panel de reacción en cadena de la polimerasa múltiple. Los objetivos secundarios incluyeron la identificación de variables que pudieran predecir la necesidad de requerir tratamiento antimicrobiano, así como describir la frecuencia y distribución de patógenos aislados. **Resultados:** se recabaron datos de 102 pacientes que habían sido hospitalizados por diarrea aguda (52.9% hombres, mediana

ABSTRACT

Introduction: most cases of acute diarrhea have an infectious etiology. In recent years, new diagnostic instruments such as multiplex polymerase chain reaction panels have improved the ability to identify the pathogens responsible for these illnesses. It is currently unknown if serum procalcitonin levels may be useful to guide the need for antimicrobial therapy in this context. **Objective:** to describe the values of serum procalcitonin in immunocompetent adults with acute diarrhea, categorizing them by their need for specific antimicrobial treatment according to isolated pathogen. **Materials and methods:** in this observational, retrospective, cross-sectional study, data from patients who had been previously hospitalized due to acute diarrhea were gathered to compare serum procalcitonin levels between cases that would and would not require antimicrobial therapy, according to pathogen identification using a multiplex polymerase chain reaction panel. Secondary objectives included identifying other variables that could predict the need for antimicrobial therapy, as well as describing the frequency and distribution of isolated pathogens. **Results:** data from 102 previously hospitalized patients with acute diarrhea was gathered (52.9% men, median age 47 years, 56% of cases would require antimicrobial therapy according to isolated pathogen). No difference in initial procalcitonin levels was seen between

* Residente de cuarto año de Medicina Interna.

† Residente de tercer año de Medicina Interna.

‡ Especialista en Medicina Interna e Infectología.

The American British Cowdry Medical Center, Ciudad de México, México.

Correspondencia:

Jorge Carlos Salado-Burbano

E-mail: jorge.salado@icloud.com

Recibido: 21/10/2021. Aceptado: 16/06/2022.



de 47 años, 56% con aislamientos que requerirían tratamiento antimicrobiano). No se encontró diferencia entre los grupos de tratamiento en cuanto a niveles de procalcitonina inicial (0.22 vs 0.17 ng/mL, $p = 0.3023$). Dicha falta de asociación para requerir terapia antimicrobiana fue confirmada utilizando un modelo de regresión logística univariado (OR 1.031, IC 95%: 0.949-1.120). Se observaron *odds ratios* significativos para las variables de vómito (OR 0.264, IC 95%: 0.113-0.616) y sangre en heces (OR 14.219, IC 95%: 1.725-117.205). **Conclusiones:** los niveles de procalcitonina sérica no mostraron asociación con la necesidad de requerir tratamiento antimicrobiano específico según el patógeno aislado.

Palabras clave: diarrea aguda, procalcitonina, terapia antimicrobiana.

Nivel de evidencia: III

INTRODUCCIÓN

La diarrea aguda corresponde a la expulsión de tres o más heces no formadas por día, durante un periodo menor a catorce días.¹ De acuerdo al *Global Burden of Disease Study 2016*, las enfermedades diarreicas fueron la octava causa de muerte más común a nivel mundial, al ser responsables de más de 1.6 millones de muertes. Aunque el agente etiológico individual responsable de más casos y muertes por enfermedad diarreica es el rotavirus, como grupo las bacterias son responsables de las fracciones más grandes de casos y muertes.²

Clínicamente, las diarreas agudas infecciosas pueden clasificarse como no inflamatorias o inflamatorias. Las no inflamatorias se caracterizan por evacuaciones acuosas abundantes, náusea y/o vómito, mientras que las inflamatorias (o invasivas) se caracterizan por evacuaciones sanguinolentas menos voluminosas, fiebre y/o tenesmo. El dolor abdominal puede ocurrir en ambos tipos.³

Aunque la piedra angular en el manejo de los casos de diarrea aguda es la rehidratación, la terapia antimicrobiana empírica está indicada en pacientes inmunocompetentes con cuadros de disentería bacilar (caracterizados por diarrea sanguinolenta escasa pero frecuente, fiebre, dolor o cólico abdominal, y tenesmo) o diarrea sanguinolenta con antecedente de un viaje internacional reciente y temperatura $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$.⁴

Los coprocultivos pueden identificar ciertos agentes etiológicos de diarrea aguda, pero requieren varios días para obtener un resultado y presentan un rendimiento altamente variable y subóptimo, con tasas de positividad reportadas entre 1.47-42%.⁵ Debido a esto, han surgido otros instrumentos diagnósticos como los sistemas de PCR (por sus siglas en

treatment groups (0.22 vs 0.17 ng/mL, $p = 0.3023$). The lack of association to require antimicrobial therapy was confirmed with a univariate logistic regression model (OR 1.031, 95% CI: 0.949-1.120). A significant association was observed for vomit (OR 0.264, 95% CI: 0.113-0.616) and blood in feces (OR 14.219, 95% CI: 1.725-117.205). **Conclusions:** serum procalcitonin levels did not show an association with the need for antimicrobial therapy according to isolated pathogen.

Keywords: acute diarrhea, procalcitonin, antimicrobial therapy.

Level of evidence: III

inglés, *polymerase chain reaction*) multiplex, los cuales son capaces de identificar múltiples patógenos en cuestión de horas.⁶ Además, se han reportado sensibilidades $> 94\%$ y especificidades $> 97\%$ para instrumentos de este tipo.⁷

Otra prueba de potencial interés es la procalcitonina (PCT), un péptido precursor de la calcitonina, la cual suele mantenerse en niveles séricos bajos en individuos sanos. Durante procesos inflamatorios, incluyendo infecciosos, los niveles de PCT pueden aumentar hasta miles de veces.⁸ Sin embargo, a diferencia de otros marcadores de inflamación, la PCT no suele elevarse tanto en infecciones virales. Esta característica ha hecho que la PCT sea propuesta como un biomarcador útil para diferenciar entre infecciones de etiología bacteriana o viral, principalmente para orientar en el uso de agentes antibacterianos.⁹

El principal contexto en el que ha sido estudiado este uso de la PCT ha sido en infecciones respiratorias.¹⁰ Sin embargo, esta utilidad ha sido cuestionada en años recientes, debido a estudios con hallazgos discordantes, pues algunos muestran beneficio en cuanto a mortalidad y exposición a antibióticos,^{11,12} mientras que otros critican su nivel de sensibilidad o especificidad para guiar el uso de antibióticos en pacientes con neumonías adquiridas en la comunidad.¹³

Se ha estudiado a la PCT como marcador de gravedad en infecciones por *C. difficile*,^{14,15} marcador etiológico en pacientes pediátricos con diarrea^{16,17} y como marcador de diarrea inflamatoria.¹⁸ Sin embargo, no existen estudios en la literatura que hayan analizado la utilidad de la PCT para guiar el uso de terapia antimicrobiana en adultos con diarrea aguda. Debido a que la PCT tiene un menor costo en comparación a los paneles de PCR multiplex, el objetivo de nuestro estudio fue determinar si existía una

diferencia significativa en los niveles de PCT entre adultos con diarrea aguda causada por patógenos que ameritarían tratamiento antimicrobiano específico y aquellos que no.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y transversal. Los autores dan fe de la fidelidad y precisión de los datos. El protocolo de investigación fue aprobado por los comités de investigación y de ética en investigación del Centro Médico ABC. No se contó con ningún tipo de patrocinio para el estudio. Al ser un estudio retrospectivo, se recabaron datos del expediente clínico electrónico, sin interacción o efecto directo sobre los pacientes, por lo que no se recabaron consentimientos informados. No se capturaron datos que pudieran comprometer la privacidad de los pacientes.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que fueron hospitalizados en el Centro Médico ABC, durante el periodo de junio de 2019 a marzo de 2021, con un diagnóstico de diarrea aguda, que se define como la expulsión de tres o más heces no formadas por día, en un periodo menor a catorce días. Además, los pacientes debían de contar con la toma de un Panel Gastrointestinal BioFire® FilmArray® y, por lo menos, una determinación de procalcitonina sérica. La medición de los niveles de procalcitonina se realizó en muestras de suero por el método de electroquimioluminiscencia (Elecys® BRAHMS) utilizando un equipo cobas® 8000 de Roche.

Se excluyó a pacientes con antecedente de inmunocompromiso, definido como:¹⁹ esplenectomía o asplenia funcional, inmunodeficiencias primarias, infección por virus de inmunodeficiencia humana, consumo de esteroides equivalente a por lo menos 20 mg de prednisona diarios durante dos semanas, consumo de inmunosupresores, tratamiento actual con quimioterapia, trasplante de órgano sólido y/o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. También se excluyó a pacientes que habían consumido laxantes previo a su ingreso²⁰ y aquellos que contaban con un foco infeccioso extraintestinal adicional a su ingreso. Estos pacientes fueron excluidos por las siguientes razones: 1) suele haber un umbral más bajo para indicar terapia antimicrobiana empírica en pacientes inmunocomprometidos, 2) el consumo de laxantes puede ser un factor que cause confusión al presentar evacuaciones disminuidas en consistencia, y 3) la presencia de un foco infeccioso extraintestinal podría alterar los niveles de PCT independientemente del efecto de la diarrea aguda.

El objetivo principal del estudio fue describir los valores de procalcitonina sérica en adultos con diarrea aguda, al categorizarlos según su necesidad de tratamiento antimicrobiano específico de acuerdo a patógeno identificado mediante PCR multiplex. Los objetivos secundarios incluyeron describir la frecuencia con la que se aisló cada patógeno, la distribución del número de patógenos aislada por caso y la distribución de grupo taxonómico de los aislamientos, así como identificar qué variables mostraban una diferencia significativa entre los dos grupos de tratamiento y cuales podían predecir la necesidad de tratamiento antimicrobiano específico.

Las diarreas agudas causadas por *Campylobacter* spp., *Clostridioides difficile*, *Yersinia enterocolitica*, *E. coli* enteroinvadiva / *Shigella*, *Vibrio cholerae*, *Cryptosporidium*, *Cyclospora cayetanensis*, *Entamoeba histolytica* o *Giardia lamblia* se consideraron meritorios de tratamiento antimicrobiano específico. Los casos de infección por *Salmonella* spp., *Plesiomonas shigelloides* o *Vibrio* spp. se consideraron meritorios de tratamiento antimicrobiano específico si cursaban con datos clínicos que sugerían enfermedad invasiva, la cual fue definida como diarrea sanguinolenta con fiebre. Dicha clasificación se hizo basándose en las recomendaciones de las guías de la IDSA 2017.⁴

Se utilizó el software SAS® OnDemand for Academics para realizar el análisis estadístico de los datos. Se utilizaron las pruebas de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov para determinar si las variables cuantitativas tenían distribución paramétrica o no paramétrica. Los datos se expresaron como medias con desviación estándar en caso de variables de distribución paramétrica, medianas con rango intercuartil (P₂₅-P₇₅) en caso de variables de distribución no paramétrica, y frecuencias con proporciones para las variables cualitativas dicotómicas. Se utilizaron las pruebas de t de Student, U Mann-Whitney y χ² para demostrar diferencia entre ambos grupos para variables de distribución paramétrica, no paramétrica y dicotómicas, respectivamente. Se corrieron modelos de regresión logística univariada, así como ajustados por edad y sexo. No se incluyeron más variables en los análisis multivariados, ya que no se identificaron más potenciales factores de confusión.

RESULTADOS

Se revisaron 708 expedientes clínicos electrónicos, utilizando muestreo no probabilístico por conveniencia; de estos, 102 fueron seleccionados para el estu-

dio. Las razones por las cuales no fueron incluidos los 606 expedientes restantes se detallan a continuación: 197 casos no cumplían con la definición de diarrea aguda o presentaban algún foco infeccioso extraintestinal adicional, 123 casos no contaban con cifras de procalcitonina, 113 casos no contaban con datos completos, 100 casos no contaban con Panel Gastrointestinal BioFire® FilmArray®, 66 pacientes fueron excluidos por inmunocompromiso y siete pacientes por consumo previo de laxantes.

Las características al ingreso de los pacientes se muestran en la *Tabla 1*, éstas están clasificadas según el grupo de tratamiento. La mediana general de edad fue de 47 años (26-60), 52.9% de los pacientes fueron hombres y la media de índice de masa corporal fue de $24.75 \pm 4.39 \text{ kg/m}^2$. Las tensiones arteriales medias y frecuencias cardiacas medias al ingreso fueron de $85.32 \pm 10.91 \text{ mmHg}$ y $92.06 \pm 17.94 \text{ lpm}$, respectivamente. La mediana de días de evolución fue de 1 (0-3). La mediana de evacuaciones por día fue de 10 (6-15). Con respecto a las manifestaciones clínicas, 33.3% presentaron fiebre, 42.2% náusea, 50% vómito, 67.6% dolor abdominal, 16.7% moco en heces, 12.7% sangre en heces y 2.9% disentería, la cual se definió como la presencia de diarrea sanguinolenta y fiebre. Los antecedentes más frecuentes fueron hipertensión (25.5%), diabetes mellitus (4.9%), enfermedad coronaria (4.9%), enfermedad vascular cerebral (3.9%) y enfermedad renal crónica (3.9%). En cuanto a los medicamentos, 30.4% habían consumido antibióticos, 12.7% paracetamol, 12.7% antiinflamatorios no esteroideos, 16.7% antidiarreicos y 16.7% antiespasmódicos. La mediana de leucocitos fue de $9 \times 10^3/\mu\text{L}$ (6.5-12.1), la mediana de proteína C reactiva fue de 2.45 mg/dL (1.1-5.69), la mediana de procalcitonina inicial fue de 0.19 ng/mL (0.1-0.38), la mediana de procalcitonina máxima fue de 0.21 ng/mL (0.1-0.46), la mediana de creatinina inicial fue de 0.99 mg/dL (0.77-1.3) y la mediana de creatinina máxima fue de 1.02 mg/dL (0.82-1.32). La mediana de días de evolución en los que se alcanzó la cifra máxima de procalcitonina fue de 2 (1-3). Se documentó lesión renal aguda en 24.5% de los pacientes, definida como un aumento de 0.3 mg/dL o 50% entre cifras mínimas y máximas de creatinina, durante la hospitalización.²¹

Se documentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento para las variables de vómito (68.89 vs 35.09%, p = 0.0007), sangre en heces (2.22 vs 21.05%, p = 0.0048) y enfermedad vascular cerebral (8.89 vs 0%, p = 0.0223). No hubo una diferencia estadísticamente significativa

entre ambos grupos para las cifras de procalcitonina inicial (0.22 vs 0.17 ng/mL, p = 0.3023).

Se obtuvieron las medidas de asociación para requerir tratamiento antimicrobiano utilizando modelos de regresión logística univariados, así como ajustados por sexo y edad, para las variables de procalcitonina inicial, vómito y sangre en heces. No se observó una medida de asociación significativa para los niveles de procalcitonina inicial (OR 1.031, IC 95%: 0.949-1.120). Sin embargo, la presencia de vómito presentó una asociación negativa con la necesidad de tratamiento antimicrobiano (OR 0.264, IC 95%: 0.113-0.616), mientras que la presencia de sangre en heces tuvo una asociación positiva para requerirlo (OR 14.219, IC 95%: 1.725-117.205).

La frecuencia con la cual fueron detectados cada uno de los patógenos del Panel Gastrointestinal BioFire® FilmArray® en estos 102 casos se muestra en la *Figura 1*. Se identificó > 1 patógeno en 62.7% de los casos, sólo 1 patógeno en 31.4% de los casos y ningún patógeno en 5.9% de los casos. En cuanto a la distribución taxonómica de los aislamientos, 64.7% correspondieron a aislamientos bacterianos, 20.6% a aislamientos mixtos, 4.9% a aislamientos virales, 3.9% a aislamientos parasitarios y 5.9% a casos sin aislamiento.

DISCUSIÓN

El análisis estadístico no mostró diferencia, entre los valores de procalcitonina sérica al ingreso, en pacientes que ameritaban o no tratamiento antimicrobiano específico según su aislamiento por FilmArray®. Asimismo, no se observó asociación entre los valores iniciales de procalcitonina y la necesidad de tratamiento antibiótico (OR 1.031, IC 95% 0.949-1.120). Tampoco se observaron diferencias en los valores de leucocitos, proteína C reactiva o procalcitonina máxima entre los dos grupos.

Cabe resaltar que el tiempo transcurrido, a partir del ingreso para la toma de laboratorios, no fue estandarizado en estos pacientes y que los pacientes acudieron al hospital en distintos momentos de la evolución del cuadro. Se compararon los días de evolución al ingreso (1 vs 1 día, p = 0.2849) y días de evolución hasta el momento de la cifra de procalcitonina máxima (2 vs 2 días, p = 0.8961) para controlar este posible sesgo, los cuales tampoco difirieron entre los dos grupos. Debe tomarse en cuenta que hubo variaciones en el número y frecuencia de tomas de procalcitonina entre pacientes, lo cual también podría interferir con el registro del comportamiento dinámico de este biomarcador.

Tabla 1: Características de los pacientes al ingreso.

| Variable | Ameritaria tratamiento antimicrobiano específico según aislamiento | | |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------|--------|
| | No (N = 45) | Sí (N = 57) | p |
| | n (%) | n (%) | |
| Características demográficas | | | |
| Sexo [Hombres] | 20 (44.44) | 34 (59.65) | 0.1285 |
| Edad [años] | 43 (26-59) | 49 (28-62) | 0.3717 |
| Índice de masa corporal [kg/m ²] | 24.49 ± 4.94 | 24.96 ± 3.95 | 0.1137 |
| Manifestaciones clínicas | | | |
| Tensión arterial media [mmHg] | 85.90 ± 11.19 | 84.87 ± 10.76 | 0.7798 |
| Frecuencia cardiaca [lpm] | 92.71 ± 19.73 | 91.54 ± 16.54 | 0.2120 |
| Fiebre | 15 (33.33) | 19 (33.33) | 1.0000 |
| Náusea | 23 (51.11) | 20 (35.09) | 0.1054 |
| Vómito | 31 (68.89) | 20 (35.09) | 0.0007 |
| Dolor abdominal | 30 (66.67) | 39 (68.42) | 0.8516 |
| Evacuaciones por día | 10 (7-15) | 10 (6-15) | 0.9783 |
| Moco en heces | 4 (8.89) | 13 (22.81) | 0.0624 |
| Sangre en heces | 1 (2.22) | 12 (21.05) | 0.0048 |
| Disentería | 0 (0.0) | 3 (5.26) | 0.1201 |
| Días de evolución | 1 (0-2) | 1 (1-3) | 0.2849 |
| Antecedentes | | | |
| Hipertensión | 12 (26.67) | 14 (24.56) | 0.8095 |
| Diabetes mellitus | 3 (6.67) | 2 (3.51) | 0.4655 |
| Enfermedad coronaria | 2 (4.44) | 3 (5.26) | 0.8499 |
| Insuficiencia cardíaca | 1 (2.22) | 0 (0.00) | 0.2604 |
| Enfermedad vascular cerebral | 4 (8.89) | 0 (0.00) | 0.0223 |
| Cáncer | 0 (0.00) | 1 (1.75) | 0.3743 |
| Enfermedad renal crónica | 0 (0.00) | 4 (7.02) | 0.0712 |
| Cirrosis | 1 (2.22) | 0 (0.00) | 0.2604 |
| Enfermedad pulmonar obstructiva crónica | 1 (2.22) | 1 (1.75) | 0.8663 |
| Cirugía en la última semana | 0 (0.00) | 1 (1.75) | 0.3743 |
| Medicamentos previos al ingreso | | | |
| Antibióticos | 10 (22.22) | 21 (36.84) | 0.1127 |
| Paracetamol | 4 (8.89) | 9 (15.79) | 0.3018 |
| AINEs | 7 (15.56) | 6 (10.53) | 0.4517 |
| Antidiarreicos | 8 (17.78) | 9 (15.79) | 0.7901 |
| Antiespasmódicos | 7 (15.56) | 10 (17.54) | 0.7901 |
| Laboratorios | | | |
| Leucocitos iniciales [$\times 10^3/\mu\text{L}$] | 8.20 (6.42-12.40) | 9.1 (6.7-12.0) | 0.8083 |
| Proteína C reactiva inicial [mg/dL] | 2.43 (0.75-5.69) | 2.46 (1.20-5.38) | 0.5352 |
| Procalcitonina inicial [ng/mL] | 0.22 (0.11-0.43) | 0.17 (0.09-0.36) | 0.3023 |
| Procalcitonina máxima [ng/mL] | 0.23 (0.11-0.60) | 0.19 (0.09-0.37) | 0.1202 |
| Días de evolución al momento de la procalcitonina máxima | 2 (1-3) | 2 (1-3) | 0.8961 |
| Creatinina inicial [mg/dL] | 1.09 (0.75-1.33) | 0.95 (0.82-1.25) | 0.6132 |
| Creatinina máxima [mg/dL] | 1.09 (0.79-1.33) | 0.99 (0.82-1.28) | 0.5897 |
| Lesión renal aguda | 14 (31.11) | 11 (19.30) | 0.1706 |

Otros factores que se consideraron, y que pudieron haber contribuido a la presentación de alteraciones en los niveles de procalcitonina, incluyeron deterioro de la función renal²² (ya sea por la presencia de lesión renal aguda o el antecedente de enfermedad renal crónica), otros trastornos inflamatorios concomitantes (particularmente cirugías recientes,²³ ya que otras posibilidades como focos infecciosos alternativos fueron descartados) y consumo de ciertos medicamentos (algunos con efecto antiinflamatorio como AINEs) previo al ingreso. No se observó una diferencia significativa en la frecuencia de estos factores entre ambos grupos.

Varias de las comorbilidades pudieron haber influido en las cifras de procalcitonina, ya que como se comentó previamente este péptido es producido en múltiples tejidos parenquimatosos. Ciertas enfermedades crónicas, como la enfermedad renal crónica o la cirrosis, se caracterizan por una disminución en el volumen de los órganos afectados. Sólo se vio una diferencia significativa entre los grupos al considerar la presencia de enfermedad vascular cerebral (4 vs 0, p = 0.0223). Sin embargo, este hallazgo no tiene una plausibilidad biológica, por lo que dicha diferencia podría explicarse por un sesgo de selección dado que el muestreo fue no probabilístico; tendría que replicarse en otros estudios antes de considerar que pudiera tratarse de un factor protector para este tipo de infecciones (es decir, diarreas agudas que ameritaban tratamiento antimicrobiano específico).

En cuanto a las características basales, se identificaron diferencias significativas para las variables de vómito y sangre en heces. Se observó una mayor incidencia de vómito en casos que no ameritarían tratamiento antimicrobiano específico (68.89 vs 35.09%, p = 0.0007), a diferencia de la presencia de sangre en heces, la cual presentó una mayor incidencia en los casos que sí lo ameritarían (2.22 vs 21.05%, p = 0.0048). Dichos hallazgos fueron corroborados al correr modelos de regresión logística, tanto univariados como ajustados por edad y sexo. La presencia de vómito tuvo una asociación negativa para requerir tratamiento antimicrobiano específico (OR 0.264, IC 95% 0.113-0.616), mientras que la presencia de sangre en heces mostró una asociación positiva (OR 14.219, IC 95% 1.725-117.205). Estas asociaciones concuerdan con lo previamente descrito en la literatura con respecto a cuadros de diarrea infecciosa.⁴ La presencia de vómito sugiere que la diarrea se deba a un patógeno que no requiera tratamiento antimicrobiano (es decir, norovirus, toxinas de *S. aureus* o *B. cereus*), mientras que la presencia de sangre en heces sugiere que la diarrea sea por un patógeno que si lo amerite (es decir, *Salmonella*, *Campylobacter*, *E. histolytica*, *Vibrio spp.*, *Yersinia* y *Plesiomonas*).⁴ En cuestión de sexo, edad, índice de masa corporal, signos vitales, presencia de dolor abdominal o número de evacuaciones por día, no se observaron diferencias entre los dos grupos. El que no se observara una diferencia para las variables de edad o número de

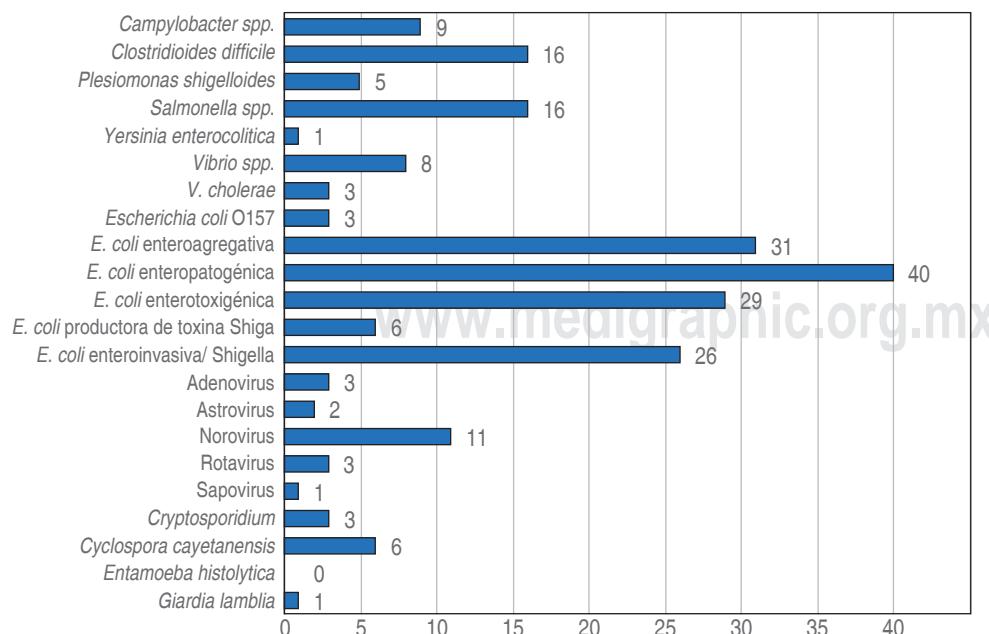


Figura 1:

Frecuencia de patógenos identificados.

evacuaciones por día contrasta con las sugerencias de algunos autores, quienes señalan que estos datos pueden considerarse marcadores de gravedad.¹

Es interesante notar que sólo se documentaron tres casos de disentería (la principal indicación clínica para dar tratamiento antimicrobiano empírico en casos de diarrea aguda en pacientes inmunocompetentes),⁴ en comparación con 57 casos en los que se identificaron patógenos que ameritarían tratamiento antimicrobiano específico utilizando el panel FilmArray®. Este hallazgo sugiere que varios casos de diarrea aguda, causados por patógenos que requerirían tratamiento antimicrobiano específico, no presentan cuadros de disentería típicos y pueden caracterizarse por datos como la presencia de sangre en heces, como fue observado en nuestro estudio. También cabe la posibilidad de que algunos de estos aislamientos correspondieran a detección de comensales.

Se optó por definir como disentería a la combinación de diarrea sanguinolenta y fiebre, debido a que el término suele ser definido de manera ambigua y/o inconsistente en la literatura.^{1,3,4} Ha sido descrito como un cuadro caracterizado por fiebre, dolor abdominal, evacuaciones diarreicas (no tan voluminosas) acompañadas de sangre y moco, y tenesmo rectal. Se decidió simplificar la definición para fines del estudio, ya que la presencia de sangre en heces y fiebre son las manifestaciones fundamentales para considerar el uso de terapia antimicrobiana empírica.⁴ Dicha recomendación surgió debido a que los cuadros de diarrea causados por *E. coli* O157:H7 (un serotipo productor de toxina Shiga) se caracterizan por diarrea sanguinolenta y ausencia de fiebre al momento de la evaluación (aunque aproximadamente la mitad de los pacientes reportan haber presentado fiebre previo a ser evaluados),²⁴ y a que el uso de antibióticos aumenta el riesgo de síndrome urémico hemolítico en estos cuadros.²⁵ Consecuentemente, aunque la presencia de sangre en heces aumente el riesgo de requerir tratamiento antimicrobiano específico, no debería justificar el uso de terapia empírica, sino recalcar la necesidad de identificar al patógeno responsable.

Otro hallazgo destacado fue que se detectaron múltiples posibles patógenos en la mayoría (63%) de los casos, cuando otros estudios han reportado aislamientos múltiples en 28.2-48.1% de los pacientes. Esto podría reflejar verdaderas coinfecciones o la detección conjunta de comensales y patógenos. Dado que actualmente no existen métodos para poder elucidar esto, dichos estudios han optado por considerar a los casos con aislamientos múltiples como coinfecciones.^{26,27}

Este hallazgo resalta que aunque los paneles de PCR multiplex pueden ser muy útiles para la detección de una amplia variedad de organismos, son pruebas que detectan la presencia de material genético, lo cual no es sinónimo de que el o los organismos identificados sean patogénicos en ese instante. Dicha limitante es especialmente relevante al considerar infecciones entéricas, ya que el aparato digestivo no es un sitio inherentemente estéril, a diferencia de, por ejemplo, el líquido cefalorraquídeo. Es esencial que este tipo de prueba sea utilizada en el contexto clínico adecuado (es decir, diarrea aguda), de lo contrario podrían detectarse organismos potencialmente patogénicos en pacientes asintomáticos sin necesidad de recibir manejo antibiótico.²⁰

Por otro lado, aunque sólo seis de los 102 casos obtuvieron un panel sin aislamiento alguno, estos casos deben hacernos pensar que es posible que el organismo responsable de la diarrea no se encuentre entre aquellos que pueden ser detectados por el panel y probablemente tampoco requiera tratamiento antimicrobiano (por ejemplo, cuadros mediados por toxinas de *Bacillus cereus* o *Staphylococcus aureus*).

La distribución taxonómica de los aislamientos correspondió con lo reportado en la literatura,² con un predominio de aislamientos bacterianos en 64.7% de los casos, seguido de aislamientos mixtos en 20.6% de los casos. Otras fuentes destacan la proporción de casos virales, particularmente en situaciones como brotes de diarrea.¹ La proporción relativamente pequeña de casos virales reportados en este estudio (4.9%) podría deberse a que estos suelen presentar un cuadro clínico menos grave,³ lo que ocasiona que los pacientes no busquen asistencia médica o que mejoren antes de considerar acudir a valoración. Todos los expedientes revisados correspondieron a pacientes que fueron hospitalizados, por lo que probablemente se trató de una población de individuos con una afección más grave.

El estudio presentó varias limitaciones, incluyendo su carácter retrospectivo, el empleo de un muestreo no probabilístico que aumentaría el riesgo de sesgos de selección, y el tener que basar el análisis en datos capturados de manera heterogénea en el expediente clínico.

CONCLUSIONES

La procalcitonina no parece ser un biomarcador útil para diferenciar cuadros de diarrea aguda en adultos inmunocompetentes que requieran o no tratamiento antimicrobiano específico. Ciertos hallazgos clínicos, como la presencia de vómito o sangre en heces,

parecen tener un mayor valor predictivo en este aspecto. Por último, el empleo relativamente reciente de nuevos instrumentos diagnósticos como los paneles de PCR multiplex representa un avance en la capacidad para detectar organismos potencialmente patogénicos, aunque deben utilizarse en escenarios clínicos apropiados, también hay que tener en mente sus potenciales fallas para evitar tratar a pacientes que únicamente presentan colonización o no tratar a aquellos que sí cursan con una infección.

REFERENCIAS

1. DuPont HL. Acute infectious diarrhea in immunocompetent adults. *N Engl J Med.* 2014; 370 (16): 1532-1540.
2. GBD 2016 Diarrheal Disease Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and etiologies of diarrhea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18 (11): 1211-1228.
3. Barr W, Smith A. Acute diarrhea in adults. *Am Fam Physician.* 2014; 89 (3): 180-189.
4. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K et al. 2017 infectious disease Society of America Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2017; 65(12): e45-e80.
5. Lee JY, Cho SY, Hwang HSH, Ryu JY, Lee J, Song ID et al. Diagnostic yield of stool culture and predictive factors for positive culture in patients with diarrheal illness. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 30: (e7641).
6. Biomérieux Diagnostics. BIOFIRE® FILMARRAY® GI Panel. [Accesado el 30 de enero de 2020] Disponible en: <https://www.biomerieux-diagnostics.com/filmarrayr-gi-panel>
7. Buss SN, Leber A, Chapin K, Fey PD, Bankowski MJ, Jones MK et al. Multicenter evaluation of the BioFire FilmArray gastrointestinal panel for etiologic diagnosis of infectious gastroenteritis. *J Clin Microbiol.* 2015; 53 (3): 915-925.
8. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections - hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly.* 2005; 135 (31-32): 451-460.
9. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical utility and measurement of procalcitonin. *Clin Biochem Rev.* 2017; 38 (2): 59-68.
10. Rhee C. Using procalcitonin to guide antibiotic therapy. *Open Forum Infect Dis.* 2017; 4 (1): ofw249.
11. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 10: CD007498.
12. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18 (1): 95-107.
13. Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to distinguish viral from bacterial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2020; 70 (3): 538-542.
14. Rao K, Walk ST, Micic D, Chenoweth E, Deng L, Galecki AT et al. Procalcitonin levels associate with severity of *Clostridium difficile* infection. *PLOS ONE.* 2013; 8(3): e58265.
15. Hamo Z, Azrad M, Nitzan O, Sagie A, Tkawkho L, Binyamin D et al. Role of single procalcitonin test on admission as a biomarker for predicting the severity of *Clostridium difficile* infection. *Front Microbiol.* 2017; 8: 2532.
16. Ismaili-Jaha V, Shala M, Azemi M, Spahiu S, Hoxha T, Avdiu M et al. Sensitivity and specificity of procalcitonin to determine etiology of diarrhea in children younger than 5 years. *Mater Sociomed.* 2014; 26 (2): 76-79.
17. Al-Asy HM, Gamal RM, Abd Albaset AM, Elsanosy MG, Mabrouk MM. New diagnostic biomarker in acute diarrhea due to bacterial infection in children. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2017; 4 (2): 75-80.
18. Shin HJ, Kang SH, Moon HS, Sung JK, Jeong HY, Kim JS et al. Serum procalcitonin levels can be used to differentiate between inflammatory and non-inflammatory diarrhea in acute infectious diarrhea. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (32): e11795.
19. Whitaker JA. Immunization strategies to span the spectrum of immunocompromised adults. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95 (7): 1530-1548.
20. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018; 66 (7): e1-e48.
21. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of acute kidney injury: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018; 72 (1): 136-148.
22. Covington EW. Procalcitonin monitoring as a guide for antimicrobial therapy: a review of current literature. *Pharmacotherapy.* 2018; 38 (5): 569-581.
23. Meisner M. Procalcitonin - biochemistry and clinical diagnosis. Bremen: UNI-MED; 2010.
24. Holtz LR, Neill MA, Tarr PI. Acute bloody diarrhea: a medical emergency for patients of all ages. *Gastroenterology.* 2009; 136 (6): 1887-1898.
25. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med.* 2000; 342 (26): 1930-1936.
26. Piralla A, Lunghi G, Ardissino G, Girello A, Premoli M, Bava E et al. FilmArray™ GI panel performance for the diagnosis of acute gastroenteritis or hemorrhagic diarrhea. *BMC Microbiol.* 2017; 17 (1): 111.
27. Ramakrishnan B, Gopalakrishnan R, Nambi PS, Durairajan SK, Madhumitha R, Tarigopula A et al. Utility of multiplex polymerase chain reaction (PCR) in diarrhea - An Indian perspective. *Indian J Gastroenterol.* 2018; 37 (5): 402-409.