

## ARTÍCULO ORIGINAL


## PROCALCITONINA COMO HERRAMIENTA PARA EL MANEJO DE ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES CON COVID-19

### ASPECTOS DESTACADOS

1. La terapia guiada por procalcitonina para COVID-19 reduce el uso de antimicrobianos.
2. Los niveles séricos de procalcitonina demostraron estar asociados con la mortalidad.
3. Hubo una relación entre los niveles séricos de PCT y marcadores de laboratorio relacionados con infección bacteriana.

Maria Helena Lenardt<sup>1</sup> 

Clovis Cechinel<sup>1</sup> 

João Alberto Martins Rodrigues<sup>1</sup> 

Maria Angélica Binotto<sup>2</sup> 

Isabel de Lima Zanata<sup>3</sup> 

Rosane Kraus<sup>1</sup> 

Daiane Maria da Silva Marques<sup>1</sup> 

### RESUMEN

**Objetivo:** investigar la relación de la procalcitonina en el diagnóstico diferencial de coinfección bacteriana en pacientes con COVID-19. **Método:** estudio transversal y retrospectivo realizado entre febrero y marzo de 2021 en la unidad de cuidados intensivos de un hospital público del sur de Brasil, por medio de un formulario. Se realizaron análisis estadísticos descriptivos y de asociación entre variables. **Resultados:** de los 231 pacientes, el 28,14% presentó infección (el 63,20% en los pulmones), en el 25% se aislaron las bacterias, el 77,49% utilizó antimicrobianos y en el 14,72% de los casos se empleó procalcitonina > 2 ng/mL. Hubo una significativa asociación entre uso de antimicrobianos e infección ( $p=0,001$ ), aislamiento de bacterias ( $p<0,001$ ), topografía de la infección ( $p<0,001$ ) y valores de procalcitonina ( $p<0,001$ ). La utilización de procalcitonina demostró estar asociada con infección bacteriana ( $p<0,001$ ), aislamiento de bacterias ( $p<0,001$ ), uso de antimicrobianos ( $p=0,001$ ) y fallecimiento ( $p<0,001$ ). **Conclusión:** la procalcitonina puede reducir el uso empírico de antimicrobianos y estimular la detección e identificación de patógenos, considerando los datos clínicos y empíricos.

**DESCRIPTORES:** Manejo de Antimicrobianos; COVID-19; Procalcitonina; Servicios de Control de Infecciones Hospitalarias; Unidad de Cuidados Intensivos.

### CÓMO REFERIRSE A ESTE ARTÍCULO:

Lenardt MH, Cechinel C, Rodrigues JAM, Binotto MA, Zanata I de L, Kraus R, et al. Procalcitonin as antimicrobial management tool in Covid-19 patients. Cogitare Enferm. [Internet]. 2023 [cited in "insert year, month, day"]; 28. Available from: <https://dx.doi.org/10.1590/ce.v28i0.89833>.

<sup>1</sup>Universidade Federal do Paraná, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Curitiba, PR, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Estadual do Centro-Oeste, Departamento de Educação Física, Irati, PR, Brasil.

<sup>3</sup>Universidade Tuiuti do Paraná, Departamento de Distúrbio de Comunicação, Curitiba, PR, Brasil

## INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19 impuso una significativa demanda sobre los sistemas de salud de todo el mundo. Hubo un aumento en la necesidad de expansión de emergencia de personal calificado, insumos y, además, algunas conductas se basaron en lineamientos nacionales e internacionales, en su mayoría empíricos, imponiendo costos imprevistos sobre el sistema de salud<sup>1</sup>.

En el contexto de la pandemia de COVID-19, en pacientes que presentan señales clínicas iniciales de fiebre, taquipnea, hipoxia, infiltrados pulmonares en imágenes de tórax y aumento de biomarcadores como Proteína C Reactiva (PCR)<sup>2</sup>, el uso racional de antimicrobianos y la exclusión de coinfección bacteriana se convierten en un desafío. Los índices de coinfección bacteriana se estiman en 7% a 14%<sup>3-4</sup>. Pese a ello, al inicio de la pandemia, el 80% de los pacientes con COVID-19 recibieron tratamiento con antibióticos<sup>5</sup>.

En marzo de 2020, el *National Institute for Health and Care Excellence* indicó que debían realizarse diversas pruebas que facilitan el proceso de toma de decisiones con respecto al uso de antibióticos. Entre los exámenes, se destacan hemograma completo, imágenes de tórax (radiografía, tomografía computarizada o ultrasonido), muestras de sangre y orina, y frotis nasal y orofaríngeo para la prueba de reacción en cadena de polimerasa viral respiratoria (patógeno atípico), no indicando la posología de Procalcitonina (PCT)<sup>4</sup>.

Durante la pandemia, la PCT se utilizó inicialmente para diagnosticar COVID-19<sup>6-7</sup>, al igual que para evaluar la gravedad de la infección<sup>8-10</sup> y detectar coinfección bacteriana. Un metaanálisis de Cochrane realizado en noviembre de 2020, que evaluó las pruebas de laboratorio de rutina para COVID-19, incluida la PCT, demostró baja sensibilidad (que varió de 0% a 48%) y especificidad (de 26% a 95%) para el diagnóstico de COVID-19<sup>6</sup>. Posteriormente, un estudio de cohorte observacional, realizado en el servicio de emergencias de un hospital terciario de Italia con 444 pacientes, consideró como intervención la inclusión de la PCT en el panel de pruebas preintervención, que incluía hemograma, fibrinógeno, tiempo de actividad de protrombina, glucosa, creatinina, sodio, potasio, alanina aminotransferasa (ALT), bilirrubina total, deshidrogenasa láctica (DHL), PCR e interleucina-6. Se observó que la PCT no resultó útil para el diagnóstico diferencial de COVID-19 en el sector de emergencias en pacientes que presentaban fiebre o síntomas respiratorios<sup>7</sup>.

La PCT se emplea ampliamente para evaluar el riesgo de infección bacteriana, progresión a sepsis grave y shock séptico, junto con otros hallazgos de laboratorio y evaluación clínica. La variación en los niveles de PCT se propuso para diferenciar la inflamación sistémica de origen viral de aquella de origen bacteriano en neumonía adquirida en la comunidad y sepsis. Un significativo aumento en los niveles séricos de PCT indicaría infección bacteriana<sup>11</sup>.

La PCT puede emerger como una estrategia en la identificación de pacientes con COVID-10 que no presentan coinfección bacteriana, con el propósito de reducir la prescripción de antimicrobianos<sup>12</sup>. Varios estudios señalan que niveles elevados de PCT presentan una asociación positiva con la gravedad del COVID-19<sup>8-10</sup>; además, las medidas seriadas pueden ser útiles para prever el pronóstico<sup>13</sup>.

Un metaanálisis, cuyo objetivo era investigar si la PCT cumpliría algún rol en la diferenciación de pacientes con o sin COVID-19 grave, demostró que los valores elevados de PCT están relacionados con un riesgo cinco veces mayor de infección grave por SARS-CoV-2<sup>14</sup>. Sin embargo, otros estudios sugieren que la PCT serviría como guía para el desescalamiento de antibióticos, reduciendo el uso de antibióticos en dos días en pacientes con COVID-19<sup>15</sup>. La gravedad e inflamación en pacientes portadores de COVID-19 derivó en uso indiscriminado de antimicrobianos, convirtiendo así al diagnóstico de coinfección

bacteriana en un desafío.

En consecuencia, la pandemia redujo el acceso de los *Antimicrobial Stewardship Programs* del Reino Unido, con aumento en el consumo de antibióticos, a pesar de no presentarse infecciones bacterianas<sup>16</sup>. De esta manera, resulta extremadamente importante implementar y expandir el concepto de manejo clínico del uso de antimicrobianos, priorizando especialmente las actividades realizadas por un equipo interdisciplinario.

La mayoría de los estudios que investigaron la utilidad de la terapia guiada por PCT en pacientes con COVID-19 descubrió un bajo índice de uso de antibióticos, sin ningún impacto negativo en los resultados<sup>15,17-19</sup>. El punto de corte de la PCT de 0,5 ng/mL se estudió en el diagnóstico diferencial entre infecciones virales y bacterianas<sup>20</sup>. La PCT se investigó en una gran cantidad de estudios con diferentes poblaciones y entornos, con resultados divergentes. Estos hallazgos pueden explicarse por varios factores, incluidos diferentes valores de corte y estrategias, implementación rutinaria de la terapia guiada por PCT, cumplimiento del protocolo o presencia de programas de manejo antimicrobiano<sup>21</sup>.

Con el objetivo de mejorar el manejo de los pacientes se incluyó la prueba de PCT en la lista de exámenes a ser solicitados en un hospital con atención exclusiva del Sistema Único de Salud en una capital del sur de Brasil. En vista de lo anterior, el objetivo de este estudio fue investigar la relación de la procalcitonina en el diagnóstico diferencial de coinfección bacteriana en pacientes con COVID-19.

## MÉTODO

Se trata de un estudio transversal retrospectivo realizado en un hospital público de una capital del sur de Brasil, con datos secundarios extraídos de la planilla del Servicio de Control de Infecciones Hospitalarias (SCIH) y de la historia clínica electrónica Tasy®. La población incluida estuvo compuesta por pacientes que evolucionaron con la forma grave de COVID-19 y Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SRAG) internados en las 84 camas de la UCI de la Institución.

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión: tener al menos 18 años de edad y presentar diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante la prueba de Reacción en Cadena de Polimerasa de Transcripción Inversa, ingreso a UCI con indicación de posición prona y recolección de resultado de PCT a cargo del equipo asistencial. Criterios de exclusión: COVID-19 grave sin indicación de vía aérea invasiva y posición prona.

Los datos se recolectaron en un período de muestreo de dos meses, que comprendió el intervalo entre febrero y marzo de 2021. Para la recolección de datos se elaboró un formulario conformado por las variables de interés: sexo, presencia de infección y topografía, confirmación de infección relacionada con la atención de la salud (IRAS) definida por el SCIH, resultado del cultivo, parámetros hematológicos (leucocitos, neutrófilos, células bastón), PCT, uso de antimicrobianos y presencia de intervención de un infectólogo con o sin suspensión del antimicrobiano. Los criterios diagnósticos de IRAS consideraron documentos emitidos por Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA)<sup>22</sup>.

El estudio se realizó con pacientes internados en camas de nivel crítico dada la mayoritaria disponibilidad de estas camas para la población, durante este período. En cuanto al perfil de la población, se definió como pacientes con SRAG y necesidad de posición prona, ya que presentaban una relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  baja, representando así un grupo más homogéneo para la comparación. Los investigadores recolectaron los datos en planillas del SCIH, y se los complementó con diversa información recibida del Laboratorio Municipal de Curitiba y de las historias clínicas electrónicas. Se optó por un período de seguimiento de dos meses para que profesionales de la Estadística pudieran trabajar

rápidamente con los datos y evaluar cambios subsiguientes en las prácticas asistenciales. Los valores de referencia y los criterios de interpretación de la PCT en este estudio fueron los siguientes: PCT < 0,5 ng/mL, examen normal y con bajo riesgo de septicemia; PCT entre 0,5 y 2 ng/mL, inflamaciones sistémicas; y PCT > 2 ng/mL, infecciones bacterianas graves o shock séptico<sup>20</sup>.

Los datos se organizaron en planillas Excel® y se los analizó subsiguientemente en el entorno R 4.0.4<sup>23</sup>. Se realizaron análisis estadísticos descriptivos, con distribución de frecuencias simples y relativas, intervalos de confianza y asociación entre variables con la prueba chi-cuadrado de Pearson y la prueba exacta de Fisher cuando n < cinco. Las pruebas se consideraron significativas cuando p < 0,05.

El estudio recibió opinión favorable del Comité de Ética en Investigación con Seres Humanos del Sector de Ciencias de la Salud: CEP/SD 5.250.857.

## RESULTADOS

Se observa que, de los 231 pacientes seleccionados para la muestra, 126 (54,55%) pertenecían al sexo masculino, 146 (63,20%) presentaban infección pulmonar y 159 (68,83%) fallecieron. El médico tratante sospechó presencia de infección en 65 (28,14%) pacientes, con confirmación de las infecciones a cargo del infectólogo en 95 (41,13%) casos, según criterios ANVISA. La topografía de infección más reportada fue pulmonar con 146 (63,20%), 179 (77,49%) utilizaron antibióticos, en 58 (24,11%) casos se identificaron bacterias, y 34 (14,72%) presentaron probabilidad de coinfección bacteriana según el nivel de PCT (Tabla 1).

**Tabla 1** – Distribución de frecuencia de las variables de interés del estudio. Curitiba, PR, Brasil, 2021

Variable		n <sup>†</sup>	%	IC <sup>‡</sup> (95%)	
Sexo	Femenino	105	45,45	39,16	51,9
	Masculino	126	54,55	48,1	60,84
Desenlace	No fallecido	72	31,17	25,54	37,41
	Fallecido	159	68,83	62,59	74,46
Infección Relacionada con la Asistencia de la Salud	No	166	71,86	65,74	77,27
	Sí	65	28,14	22,73	34,26
Infección confirmada por Criterios ANVISA <sup>§</sup>	No	136	58,87	52,43	65,02
	Sí	95	41,13	34,98	47,57
Topografía	Infección del torrente sanguíneo	7	3,03	1,48	6,12
	Sitio de infección no identificado	69	29,87	24,34	36,06
	Piel - Partes blandas	1	0,43	0,076	2,41
	Pulmonar	146	63,20	56,82	69,16
	Orina	8	3,46	1,77	6,68
Bacteria aislada	No	173	74,89	68,92	80,05
	Sí	58	25,11	19,95	31,08
Uso de antibióticos	No	52	22,51	17,6	28,32
	Sí	179	77,49	71,68	82,4

Procalcitonina	Normal	136	58,87	52,43	65,02
	Infección viral	61	26,41	21,14	32,44
	Probabilidad de coinfección bacteriana	34	14,72	10,73	19,86

Nota: †n = Cantidad de pacientes en el subgrupo; ‡IC = Intervalo de Confianza; §ANVISA = Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Fuente: Los autores (2021).

En la Tabla 2 puede verse que, de los pacientes con probabilidad de coinfección bacteriana (PCT > 2 ng/mL), uno (2,9%) no utilizó antimicrobianos, nueve (26,5%) los usaron y suspendieron, y 24 (70,6%) los usaron y el médico tratante no los suspendió. Por otro lado, en pacientes con exámenes normales (PCT < 0,5 ng/mL) se observó que 41 (30,1%) no usaron antibióticos, 53 (39%) los usaron y suspendieron, y 42 (30,9%) los usaron y el médico tratante no los suspendió una vez conocido el resultado de la PCT. También se observa que hubo una asociación entre uso de antimicrobianos e infección definida por el equipo asistencial, diagnóstico de infección según el SCIH, topografía de la infección y aislamiento de bacterias en los cultivos ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 2** – Distribución de frecuencia de la asociación entre uso de antimicrobianos y las variables de interés del estudio. Curitiba, PR, Brasil, 2021

Variables	Covariables	Antibióticos						Valor p
		No usó		Usó y suspendió		Usó y no suspendió		
		n <sup>†</sup>	%fil <sup>‡</sup>	n <sup>†</sup>	%fil <sup>‡</sup>	n <sup>†</sup>	%fil <sup>‡</sup>	
Sexo	Femenino	27	25,7	30	28,6	48	45,7	0,363
	Masculino	25	19,8	46	36,5	55	43,7	
Desenlace	No fallecido	17	23,6	30	41,7	25	34,7	0,091
	Fallecido	35	22	46	28,9	78	49,1	
IRAS <sup>§</sup>	No	48	28,9	63	38	55	33,1	<0,001
	Sí	4	6,2	13	20	48	73,8	
IC <sup>††</sup>	No	39	28,7	28	20,6	69	50,7	<0,001
	Sí	13	13,7	48	50,5	34	35,8	
Topografía	Infección del torrente sanguíneo	0	0	2	28,6	5	71,4	<0,001
	No	33	47,8	14	20,3	22	31,9	
	Piel - Partes blandas	0	0	1	100	0	0	
	Pulmonar	19	13	59	40,4	68	46,6	
	Orina	0	0	0	0	8	100	
Bacteria aislada	No	48	27,7	65	37,6	60	34,7	<0,001
	Sí	4	6,9	11	19	43	74,1	

PCT <sup>††</sup>	Normal	41	30,1	53	39	42	30,9	
	Infección viral	10	16,4	14	23	37	60,7	<0,001
	Probabilidad de coinfección bacteriana	1	2,9	9	26,5	24	70,6	

Prueba utilizada: Chi-cuadrado de Pearson.

Nota: <sup>†</sup>n = Cantidad de pacientes en el subgrupo; <sup>%fil</sup> = Valor en cada fila como porcentaje del total de la fila; <sup>§</sup>IRAS = Infección Relacionada con la Atención de la Salud; <sup>††</sup>IC = Infección confirmada por criterios ANVISA; <sup>†††</sup>PCT = Procalcitonina sérica.

Fuente: Los autores (2021).

En la Tabla 3, la PCT se categoriza en tres grupos de acuerdo con su valor sérico: Subgrupo A, PCT < 0,5 ng/mL; Subgrupo B, PCT de 0,5 a 2 ng/mL; y Subgrupo C, PCT > 2 ng/mL. Se observa una relación entre los valores séricos de PCT y el aumento de marcadores de laboratorio relacionados con infecciones bacterianas, como ser total de leucocitos, neutrófilos, células bastón y PCR. Con un resultado de PCT < 0,5 ng/mL, los valores medios fueron los siguientes: leucocitos, 12 405 (DE: 5224); neutrófilos, 10 884 (DE: 4714); células bastón, 799 (DE: 715); y PCR, 130 (DE: 98). Cuando la PCT alcanza niveles entre 0,5 y 2 ng/mL, los valores medios ascienden de la siguiente manera: leucocitos, 16 761 (DE: 7787); neutrófilos, 14.775 (DE: 6.643); células bastón, 1648 (DE: 1822); y PCR, 169 (DE: 92). Con valores de PCT > 2 ng/mL, los valores medios se incrementan como se indica a continuación: leucocitos, 16 478 (DE: 8609); neutrófilos, 14 396 (DE: 8128); células bastón, 1927 (DE: 1629); y PCR, 192 (DE: 127).

**Tabla 3** – Parámetros descriptivos de los valores de pruebas de laboratorio relacionadas a infecciones bacterianas y niveles de PCT<sup>†</sup>. Curitiba, PR, Brasil, 2021

Variable	A (PCT <sup>†</sup> < 0,5 ng/mL)				B (PCT <sup>†</sup> de 0,5 a 2 ng/mL)				C (PCT <sup>†</sup> > 2 ng/mL)			
	M <sup>‡</sup>	MD <sup>§</sup>	DE <sup>††</sup>	IIC <sup>†††</sup>	M <sup>‡</sup>	MD <sup>§</sup>	DE <sup>††</sup>	IIC <sup>†††</sup>	M <sup>‡</sup>	MD <sup>§</sup>	DE <sup>††</sup>	IIC <sup>†††</sup>
Total de leucocitos	12 405	11 395	5224	6925	16 478	16 590	7787	8810	16 761	15 520	8609	11 195
Neutrófilos	10 884	10 029	4714	6115	14 775	14 988	6643	8112	14 396	12 400	8128	9507
Células bastón	799	635	715	666	1648	1207	1822	1599	1927	1457	1629	2656
PCR <sup>§§</sup>	130	122	98	105	169	158	92	128	192	165	127	211

Prueba utilizada: Prueba de Fisher, Prueba de normalidad (Shapiro-Wilk)

Nota: <sup>†</sup>PCT = Procalcitonina sérica; <sup>‡</sup>M = Media; <sup>§</sup>MD = Mediana; <sup>††</sup>DE = Desviación Estándar; <sup>†††</sup>IIC = Intervalo Intercuartil; <sup>§§</sup>PCR = Proteína C-Reactiva.

Fuente: Los autores (2021).

En la Tabla 4 se indica la distribución de frecuencia y la asociación de las variables de interés con los valores de PCT de acuerdo con la categorización propuesta. Hubo una asociación significativa entre los niveles séricos de PCT y la mortalidad. Del total de fallecimientos, 80 (50,3%) fueron en pacientes que presentaban niveles séricos de PCT ≤ 0,5 ng/mL, 49 (30,8%) tenían PCT entre 0,5 y 2 ng/mL y 30 (18,9%), PCT ≥ 2 ng/mL. Considerando el subgrupo de 136 pacientes que tenían PCT ≤ 0,5 ng/mL, se observó mortalidad en 80 (58,8%), en 49 (80,3%) de los 61 pacientes con PCT de 0,5 a 2 ng/mL, y en 30 (88,2%) de los 34 con PCT > 2 ng/mL ( $p < 0,001$ ).

Hubo significancia estadística entre infección relacionada con la atención de la salud reportada por el médico tratante y los niveles de PCT, encontrándose PCT < 0,5 ng/mL en

26 (19,1%) de los pacientes con infección, PCT de 0,5 a 2 ng/mL en 27 (44,3%) y PCT > 2 ng/mL en 12 (35,3%) ( $p < 0,001$ ). En el subgrupo con niveles de PCT < 0,5 ng/mL, se identificó el agente bacteriano en 22 (16,2 %) pacientes; en el subgrupo PCT de 0,5 a 2 ng/mL, en 23 (37,7 %); y en el de PCT > 2 ng/mL, en 13 (38,2%) ( $p < 0,001$ ); además, se utilizaron antimicrobianos en 95 (69,9%) sujetos del subgrupo PCT < 0,5 ng/mL, en 51 (83,6%) del subgrupo PCT de 0,5 a 2 ng/ml y en 33 (97,1%) del subgrupo PCT > 2 ng/ml ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 4** - Distribución de frecuencia y asociación de las variables de interés con valores de PCT<sup>†</sup> de acuerdo con la categorización propuesta. Curitiba, PR, Brasil, 2021

Variables/Covariables	A (PCT <sup>†</sup> < 0,5 ng/mL)			B (PCT <sup>†</sup> de 0,5 a 2 ng/mL)			C (PCT <sup>†</sup> > 2 ng/mL)			Valor p				
	n <sup>‡</sup>	%fil <sup>§</sup>	%col <sup>††</sup>	%total	n <sup>‡</sup>	%fil <sup>§</sup>	%col <sup>††</sup>	%total	n <sup>‡</sup>		%fil <sup>§</sup>	%col <sup>††</sup>	%total	
Sexo	Femenino	63	60	46,3	27,3	26	24,8	42,6	11,3	16	15,2	47,1	6,9	0,871
	Masculino	73	57,9	53,7	31,6	35	27,8	57,4	15,2	18	14,3	52,9	7,8	
Desenlace	No fallecido	56	77,8	41,2	24,2	12	16,7	19,7	5,2	4	5,6	11,8	1,7	<0,001
	Fallecido	80	50,3	58,8	34,6	49	30,8	80,3	21,2	30	18,9	88,2	13	
IRAS <sup>††</sup>	No	110	66,3	80,9	47,6	34	20,5	55,7	14,7	22	13,3	64,7	9,5	<0,001
	Sí	26	40	19,1	11,3	27	41,5	44,3	11,7	12	18,5	35,3	5,2	
IC <sup>§§</sup>	No	81	59,6	59,6	35,1	38	27,9	62,3	16,5	17	12,5	50	7,4	0,49
	Sí	55	57,9	40,4	23,8	23	24,2	37,7	10	17	17,9	50	7,4	
Topografía	Infección del torrente sanguíneo	2	28,6	1,5	0,9	3	42,9	4,9	1,3	2	28,6	5,9	0,9	0,036
	No	52	75,4	38,2	22,5	13	18,8	21,3	5,6	4	5,8	11,8	1,7	
	Piel - Partes blandas	1	100	0,7	0,4	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Pulmonar	78	53,4	57,4	33,8	41	28,1	67,2	17,7	27	18,5	79,4	11,7	
	Orina	3	37,5	2,2	1,3	4	50	6,6	1,7	1	12,5	2,9	0,4	
Bacteria aislada	No	114	65,9	83,8	49,4	38	22	62,3	16,5	21	12,1	61,8	9,1	<0,001
	Sí	22	37,9	16,2	9,5	23	39,7	37,7	10	13	22,4	38,2	5,6	
Uso de antibióticos	No	41	78,8	30,1	17,7	10	19,2	16,4	4,3	1	1,9	2,9	0,4	<0,001
	Sí	95	53,1	69,9	41,1	51	28,5	83,6	22,1	33	18,4	97,1	14,3	

Nota: <sup>†</sup>PCT = Procalcitonina sérica; <sup>‡</sup>n = Cantidad de pacientes en el subgrupo; <sup>§</sup>%fil = Valor en cada fila como porcentaje del total de la fila; <sup>††</sup>%col = Porcentajes en las columnas, es decir, suma 100% en la categoría de la columna; <sup>†††</sup>IRAS = Infección Relacionada con la Atención de la Salud; <sup>§§</sup>IC = Infección confirmada por criterios ANVISA.

Fuente: Los autores (2021).

## DISCUSIÓN

Estudio transversal realizado con 93 pacientes de una UTI del sur de Brasil, con el objetivo de describir el perfil de los pacientes internados por COVID-19 y evaluar qué variables estaban relacionadas con la mortalidad. El 50,5% de los pacientes eran varones, con una tasa de mortalidad del 69,3%<sup>24</sup>.

En marzo de 2021, el *National Institute for Health and Care Excellence* señaló incidencia de coinfección bacteriana en aproximadamente el ocho por ciento (8%) de las personas con COVID-19<sup>4</sup>. Un metaanálisis, que tuvo como objetivo evaluar la proporción de pacientes con coinfección bacteriana, fúngica y/o viral, demostró que el siete por ciento (7%) de los pacientes internados por COVID-19 tenía coinfección bacteriana; esta proporción aumenta al 14% en estudios que solo incluyeron pacientes ingresados en UCIs<sup>3</sup>.

Se realizó una revisión sistemática con metaanálisis con 14 estudios y una muestra

total de 3492 pacientes, con el objetivo de investigar la asociación entre PCT y COVID-19. A partir de los análisis de los estudios, se observaron tasas de infecciones bacterianas secundarias que oscilaron entre el 4,7% y el 19,5%, y que se asociaron con un mayor riesgo de evolución grave o resultados fatales (OR: 20,8; IC 95%: de 11,6 a 37,4)<sup>25</sup>.

El aislamiento de bacterias en el análisis preliminar de un estudio de cohorte prospectivo realizado en Francia<sup>26</sup> observó valores inferiores al 40,6%, detectados a través de un panel de PCR (bacterias, virus y genes de resistencia antimicrobiana), en muestras de las vías respiratorias inferiores de 32 pacientes con COVID-19.

El estudio francés *op. cit* tuvo como objetivo investigar coinfección bacteriana en pacientes críticamente afectados por COVID-19, a través de pruebas moleculares rápidas y la medición de su impacto en el manejo de la terapia con antibióticos. Los autores concluyen que la identificación de bacterias es esencial para evaluar coinfección en COVID-19 en la UCI. El uso de herramientas de diagnóstico molecular y el inicio de antibióticos de espectro reducido son elementos clave de las pautas de manejo antimicrobiano para COVID-19 en pacientes críticos<sup>26</sup>.

El uso de antibióticos al inicio de la pandemia superó el 80% de los pacientes con COVID-19<sup>5</sup>. Incluso hay estudios en los que estos índices superan el 90%<sup>8,10</sup>.

Una cohorte con una muestra de 1705 pacientes internados por COVID-19 en 38 hospitales de Michigan (EE. UU.), seleccionados entre el 13 de marzo y el 18 de junio de 2020, observó una prevalencia del 3,5% de infecciones; sin embargo, el 56,6% recibió terapia antibacteriana empírica tempranamente. En todos los hospitales, el uso inicial de antibacterianos empíricos osciló entre el 27% y el 84%<sup>27</sup>.

En un estudio retrospectivo realizado en dos servicios de emergencia de EE. UU. con 73 pacientes con COVID-19, la tasa general de prescripción de antimicrobianos fue del 37%. Una posible explicación de los bajos índices de prescripción fue el uso de la PCT rápida para guiar la decisión empírica sobre el antibiótico. De los 32 pacientes que tenían su resultado de PCT disponible antes de la prescripción del antibiótico, el 25% recibió antibióticos frente al 46,3% de los que no se sometieron a la prueba de PCT o cuyo resultado solo estuvo disponible después de la prescripción del antibiótico (-21,3%; IC 95%: de -42,74% a -0,06%,  $p=0,061$ )<sup>18</sup>.

En el presente estudio se verificó prescripción de antibióticos en relación a los valores séricos de PCT. En los pacientes con diagnóstico de infección no hubo prescripción de antimicrobianos en el 6,2%, el 20% los usó y suspendió y el 73,8% los usaron y no los suspendieron. Por otro lado, en pacientes sin diagnóstico de infección, solo el 28,9% no usó antibióticos, el 38% los usó y suspendieron y el 33,1% los usó y no los suspendieron. La no suspensión de los antimicrobianos, especialmente en el grupo sin infección, pudo deberse a la obstinación terapéutica de los equipos asistenciales, considerando la gravedad de los casos.

Un estudio retrospectivo, realizado en el Reino Unido con 118 pacientes con casos leves a moderados de COVID-19 (no UCI), tuvo como objetivo suspender el antimicrobiano con un punto de corte de PCT < 0,25 ng/mL. Los resultados demostraron que, en el 72,5% de los casos, no se inició el antibiótico y/o se lo suspendió dentro de las 48 horas<sup>17</sup>.

Un estudio retrospectivo, también realizado en el Reino Unido con una muestra de 368 pacientes con COVID-19, tuvo como objetivo evaluar la prescripción de antimicrobianos, la mortalidad y el ingreso a la UCI. En los análisis, utilizando un punto de corte de PCT de 0,25 ng/mL, los investigadores observaron que el 33% (n=73) de los pacientes del grupo PCT negativo (PCT ≤ 0,25 ng/mL) estaban usando antibióticos 48 horas después del diagnóstico de COVID-19, frente a 126 (84%) pacientes del grupo PCT positivo (PCT ≥ 0,25 ng/mL) ( $p\leq 0,001$ ), lo que sugiere buen cumplimiento de la pauta de reducción de prescripción de antimicrobianos, sin aumento de la mortalidad<sup>19</sup>.



En el análisis secundario de un estudio observacional prospectivo multicéntrico realizado en 148 UCIs de España, se demostró que la presencia de niveles más bajos de PCT tiene un valor predictivo negativo del 94% para coinfección bacteriana en pacientes de UCI con Gripe A (H1N1) confirmada. Según los autores, esto puede demostrar que los niveles séricos bajos de PCT pueden ser una buena herramienta para descartar la presencia de una coinfección bacteriana<sup>28</sup>.

En un estudio realizado en los Países Bajos con datos obtenidos del *Good Clinical Practice - Compliant data management system Castor*, se demostró el valor de la PCT para identificar infecciones secundarias en un análisis de 66 pacientes en estado crítico. Aunque los niveles de PCR y PCT están elevados en muchos pacientes en la presentación inicial, se asociaron aumentos secundarios con superinfecciones que exacerban la infección por COVID-19. Este efecto fue particularmente distinto para la PCT<sup>29</sup>.

La recomendación de las *COVID-19 rapid guidelines* del *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sugiere que niveles elevados de PCR no necesariamente indican que la neumonía sea causada por una bacteria o por SARS-CoV-2. Sin embargo, niveles más bajos de Proteína C Reactiva indican que es menos probable que se produzca una infección bacteriana secundaria<sup>4</sup>.

Los niveles séricos de procalcitonina pueden indicar la extensión del proceso infeccioso bacteriano que, si no se diagnostica y trata, puede progresar a complicaciones graves como sepsis y/o fallecimiento. Este escenario representa la principal causa de muerte en UCI y el aumento de los niveles séricos de procalcitonina podría predecir el deterioro del cuadro clínico. La PCT puede ser relevante en el diagnóstico de coinfecciones, en la reducción y suspensión de antimicrobianos y en el pronóstico. Los profesionales de la salud deben trabajar en forma transdisciplinaria, buscando avances beneficiosos para los pacientes afectados por COVID-19.

Las limitaciones de este estudio incluyen el hecho de que se realizó en un solo centro y con un diseño transversal retrospectivo, que no permite generalizaciones ni establecer una relación de causalidad entre las variables de interés. Aunque el estudio demostró una asociación entre PCT y uso de antimicrobianos, no fue posible determinar si fue solo el resultado de la PCT lo que orientó la práctica clínica en relación con la administración de antimicrobianos, ya que en estos casos tanto el cuadro clínico como otros marcadores de infección pueden haber afectado la decisión.

## CONCLUSIÓN

La PCT puede ser una herramienta útil para detectar coinfección bacteriana en pacientes con COVID-19 grave. Los resultados permiten sustentar que la procalcitonina puede reducir el uso empírico de antimicrobianos y estimular la detección e identificación de patógenos, considerando los datos clínicos y empíricos.

Es indispensable analizar continuamente los datos y fomentar la investigación sobre la procalcitonina, con el objetivo de optimizar el manejo clínico de las personas con infecciones virales como COVID-19, además de divulgar el uso de este biomarcador por parte de los profesionales de la salud.

La PCT debe ser evaluada dentro de un concepto de manejo clínico del uso de antimicrobianos, priorizando especialmente las actividades realizadas por un equipo interdisciplinario, debidamente capacitado y con un lenguaje común, aportando así más seguridad a la atención de los paciente internados.

## REFERENCIAS

1. Wright B, Anderson D, Whitaker R, Shrader P, Bettger JP, Wong C, et al. Comparing health care use and costs among new Medicaid enrollees before and during the COVID-19 pandemic. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2021 [cited on 2022 Apr. 28]; 21(1):1152. Available in: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-021-07027-6>.
2. Henry BM, Oliveira MHS de, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28]; 58(7):1021–8. Available in: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2020-0369/html>.
3. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28]; (2):266–75. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255350/pdf/main.pdf>.
4. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ* [Internet]. 2021 [cited on 2022 Apr. 28];136. Available in: <https://www.bmj.com/content/bmj/372/bmj.n136.full.pdf>.
5. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28];1985. Available in: <https://www.bmj.com/content/bmj/369/bmj.m1985.full.pdf>.
6. Stegeman I, Ochodo EA, Guleid F, Holtman GA, Yang B, Davenport C, et al. Routine laboratory testing to determine if a patient has COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28];(11). Available in: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013787/epdf/full>.
7. Nazerian P, Gagliano M, Suardi LR, Fanelli A, Rossolini GM, Grifoni S. Procalcitonin for the differential diagnosis of COVID-19 in the emergency department. Prospective monocentric study. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2021 [cited on 2022 Apr. 28]; 16(6):1733–5. Available in: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11739-021-02641-y.pdf>.
8. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients Wwith 2019 novel Coronavirus–Infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28]; 323(11):1061. Available in: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>.
9. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, Yuan Y-D, Yang Y-B, Yan Y-Q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28]; 75(7):1730–41. Available in: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.14238>.
10. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28]; 395(10223):497–506. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159299/pdf/main.pdf>.
11. Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2007 [cited on 2022 Apr. 28]; 7(1):10. Available in: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2334-7-10.pdf>.
12. Seaton RA, Gibbons CL, Cooper L, Malcolm W, McKinney R, Dundas S, et al. Survey of antibiotic and antifungal prescribing in patients with suspected and confirmed COVID-19 in Scottish hospitals. *J Infect* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28]; 81(6):952–60. Available in: <https://www.journalofinfection.com/action/showPdf?pii=S0163-4453%2820%2930616-2>.
13. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28]; 56(2):106051. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/>

[article/pii/S0924857920302211](https://doi.org/10.1590/1983-1489/2023020211).

14. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28]; 505:190–1. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898120301066>.
15. Heesom L, Rehnberg L, Nasim-Mohi M, Jackson AIR, Celinski M, Dushianthan A, et al. Procalcitonin as an antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28]; 22:782–4. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716520301922>.
16. Ashiru-Oredope D, Kerr F, Hughes S, Urch J, Lanzman M, Yau T, et al. Assessing the impact of COVID-19 on antimicrobial stewardship activities/programs in the united Kingdom. *Antibiotics* [Internet]. 2021 [cited on 2022 Apr. 28]; 10(2):110. Available in: <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/2/110/htm>.
17. Peters C, Williams K, Un EA, Little L, Saad A, Lendrum K, et al. Use of procalcitonin for antibiotic stewardship in patients with COVID-19: a quality improvement project in a district general hospital. *Clin Med (Northfield Il)* [Internet]. 2021 [cited on 2022 Apr. 28]; 21(1):e71–6. Available in: <https://www.rcpjournals.org/lookup/doi/10.7861/clinmed.2020-0614>.
18. Pulia MS, Wolf I, Schwei RJ, Chen D, Lepak AJ, Schulz LT, et al. Antibiotic prescribing patterns for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in two emergency departments with rapid procalcitonin. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2021 [cited on 2022 Apr. 28]; 42(3):359–61. Available in: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X2001329X/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0899823X2001329X/type/journal_article).
19. Williams EJ, Mair L, Silva TI de, Green DJ, House P, Cawthron K, et al. Evaluation of procalcitonin as a contribution to antimicrobial stewardship in SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study. *J Hosp Infect* [Internet]. 2021 [cited on 2022 Apr. 28]; 110:103–7. Available in: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195670121000232>.
20. 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* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28]; 70(3):538–42. Available in: <https://academic.oup.com/cid/article/70/3/538/5523199>.
21. Wolfisberg S, Gregoriano C, Schuetz P. Procalcitonin for individualizing antibiotic treatment: an update with a focus on COVID-19. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2022 [cited on 2022 Apr. 28]; 59(1):54–65. Available in: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408363.2021.1975637>.
22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios diagnósticos de infecção relacionada à assistência à saúde [Internet]. 2. ed. Brasília-DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2017 [cited on 2022 Apr. 28]. Available in: [http://www.saude.mt.gov.br/upload/controle-infeccoes/pasta5/novo/novos\\_criterios\\_diagnosticos\\_nacionais\\_iras\\_2017.pdf](http://www.saude.mt.gov.br/upload/controle-infeccoes/pasta5/novo/novos_criterios_diagnosticos_nacionais_iras_2017.pdf).
23. R Core Team. The R project for statistical computing [Internet]. R project. 2021 [cited on 2022 Apr. 28]. Available in: <https://www.R-project.org/>.
24. Kruger AR, Vier C da V, Saute AABQ, Kreutz DNM, Kunst L, Miltersteiner D da R, et al. Perfil epidemiológico de pacientes com COVID-19 em UTI de hospital de referência do sul do Brasil: a idade como fator de risco para pior desfecho. *Res Soc Dev* [Internet]. 2022 [cited on 2022 Aug. 09]; 11(2):e57611225672. Available in: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/25672>.
25. Vazzana N, Dipaola F, Ognibene S. Procalcitonin and secondary bacterial infections in COVID-19: association with disease severity and outcomes. *Acta Clin Belg* [Internet]. 2022 [cited on 2022 Apr. 28]; 77(2):268–72. Available in: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17843286.2020.1824749>.
26. Verroken A, Scohy A, Gérard L, Wittebole X, Collienne C, Laterre P-F. Co-infections in COVID-19 critically ill and antibiotic management: a prospective cohort analysis. *Crit Care* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28]; 24(1):410. Available in: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03135-7>.

27. Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, Patel PK, Prescott HC, Malani AN, et al. Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial coinfection in patients hospitalized with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a multi-hospital cohort study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021 [cited on 2022 Apr. 28]; 72(10):e533–41. Available in: <https://academic.oup.com/cid/article/72/10/e533/5895253>.
28. Rodríguez AH, Avilés-Jurado FX, Díaz E, Schuetz P, Trefler SI, Solé-Violán J, et al. Procalcitonin (PCT) levels for ruling-out bacterial coinfection in ICU patients with influenza: a CHAID decision-tree analysis. *J Infect* [Internet]. 2016 [cited on 2022 Apr. 28]; 72(2):143–51. Available in: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445315003722>.
29. Berkel van M, Kox M, Frenzel T, Pickkers P, Schouten J. Biomarkers for antimicrobial stewardship: a reappraisal in COVID-19 times? *Crit Care* [Internet]. 2020 [cited on 2022 Apr. 28]; 24(1):600. Available in: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03291-w>.

## PROCALCITONIN AS ANTIMICROBIAL MANAGEMENT TOOL IN COVID-19 PATIENTS

### ABSTRACT:

**Objective:** to investigate the relationship between procalcitonin in the differential diagnosis of bacterial coinfection in COVID-19 patients. **Method:** a cross-sectional retrospective study conducted between February and March 2021 in the Intensive Care Unit of a public hospital from southern Brazil by filling in a form. Descriptive statistical analyses were performed, as well as of association between variables. **Results:** of the 231 patients, 28.14% presented infection (63.20% in the lungs), 25% had bacteria isolated, 77.49% used antimicrobials and, in 14.72% of the cases, procalcitonin > 2 ng/mL. There was a significant association between antimicrobial use and infection ( $p=0.001$ ), isolation of bacteria ( $p<0.001$ ), topography of the infection ( $p<0.001$ ) and procalcitonin values ( $p<0.001$ ). Procalcitonin use showed an association with bacterial infection ( $p<0.001$ ), isolation of bacteria ( $p<0.001$ ), antimicrobial use ( $p=0.001$ ) and death ( $p<0.001$ ). **Conclusion:** procalcitonin can reduce empirical antimicrobial use and stimulate detection and identification of pathogens, taking into account the clinical and epidemiological data.

**DESCRIPTORS:** Antimicrobial Management; COVID-19; Procalcitonin; In-hospital Infection Control Services; Intensive Care Unit.

Recibido en: 25/03/2022

Aprobado en: 12/12/2022

Editor asociado: Dra. Juliana Balbinot Reis Girondi

### Autor correspondiente:

Clovis Cechinel

Universidade Federal do Paraná

Avenida Iguazu, 2849 ap 61, cep 80240-030, Curitiba, Paraná

E-mail: [cechinelc@hotmail.com](mailto:cechinelc@hotmail.com)

### Contribución de los autores:

Contribuciones sustanciales a la concepción o diseño del estudio; o la adquisición, análisis o interpretación de los datos del estudio - Lenardt MH, Cechinel C, Rodrigues JAM, Binotto MA, Zanata I de L, Kraus R, Marques DM da S; Elaboración y revisión crítica del contenido intelectual del estudio - Lenardt MH, Cechinel C, Rodrigues JAM, Binotto MA, Zanata I de L, Kraus R, Marques DM da S; Responsable de todos los aspectos del estudio, asegurando las cuestiones de precisión o integridad de cualquier parte del estudio - Lenardt MH, Cechinel C, Rodrigues JAM, Binotto MA, Zanata I de L, Kraus R, Marques DM da S. Todos los autores aprobaron la versión final del texto.

ISSN 2176-9133



Esta obra está bajo una Licencia [Creative Commons Atribución 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).