

Utilidad clínica de la procalcitonina como herramienta para guiar el inicio de terapia antimicrobiana en pacientes ingresados en UCI

Revisión Sistemática

Clinical Utility of Procalcitonin–Guidance for initiation of antimicrobial treatment in patients admitted to the ICU. *Executive summary.*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRÁCTICAS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Utilidad clínica de la procalcitonina como herramienta para guiar el inicio de terapia antimicrobiana en pacientes ingresados en UCI

Revisión Sistemática

Clinical Utility of Procalcitonin–Guidance for initiation of antimicrobial treatment in patients admitted to the ICU. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Martínez F3rez, Isabel M.

Utilidad cl3nica de la procalcitonina como herramienta para guiar el inicio de terapia antimicrobiana en pacientes ingresados en UCI. Revisi3n sistem3tica / Isabel M. Mart3nez F3rez, Aurora Llanos M3ndez. — Sevilla: AETSA Evaluaci3n de Tecnolog3as Sanitarias de Andaluc3a, 2019.

72 p.; 24cm (Colecci3n: Informes, estudios e investigaci3n. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Serie: Informes de Evaluaci3n de Tecnolog3as Sanitarias)

ISBN: 978-84-17163-24-2

1. Cuidados cr3ticos 2. Antibacterianos 3. Procalcitonina I. Llanos M3ndez, Aurora II. Andaluc3a. AETSA Evaluaci3n de Tecnolog3as Sanitarias III. Espa1a. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Autoras: Isabel M. Mart3nez-F3rez, Aurora Llanos-M3ndez.

Documentalista: Mar3a Piedad Rosario-Lozano.

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluaci3n de Tecnolog3as Sanitarias de Andaluc3a en el marco de la financiaci3n del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Espa1ola de Agencias de Evaluaci3n de Tecnolog3as Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 15 de noviembre de 2018 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 7 de diciembre de 2018)

Edita: AETSA Evaluaci3n de Tecnolog3as Sanitarias de Andaluc3a
Consejer3a de Salud y Familias

JUNTA DE ANDALUC3A

Avda. de la Innovaci3n, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla. Espa1a – Spain

Mail: aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Web: www.aetsa.org

ISBN: 978-84-17163-24-2

NIPO: en tr3mite

Para citar este informe:

Mart3nez-F3rez IM, Llanos-M3ndez A. Utilidad cl3nica de la procalcitonina como herramienta para guiar el inicio de terapia antimicrobiana en pacientes ingresados en UCI. Revisi3n sistem3tica. Sevilla: AETSA. Evaluaci3n de Tecnolog3as Sanitarias de Andaluc3a. Red Espa1ola de Agencias de Evaluaci3n de Tecnolog3as Sanitarias y Prestaciones del SNS; 2019.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite expl3citamente su procedencia

Utilidad clínica de la procalcitonina como herramienta para guiar el inicio de terapia antimicrobiana en pacientes ingresados en UCI

Revisión Sistemática

Clinical Utility of Procalcitonin–Guidance for initiation of antimicrobial treatment in patients admitted to the ICU. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Implicaciones éticas

No se consideraron relevantes los aspectos éticos y legales relacionados con la tecnología evaluada en este informe.

Contribución de las autoras

- Planificación y diseño de la investigación: Dra. Isabel M. Martínez Férrez y Dra. Aurora Llanos Méndez.
- Obtención de los datos: Dra. Isabel M. Martínez Férrez y Dra. Aurora Llanos Méndez.
- Análisis y presentación de resultados: Dra. Isabel M. Martínez Férrez y Dra. Aurora Llanos Méndez.
- Elaboración del manuscrito: Dra. Isabel M. Martínez Férrez.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por las autoras.

Revisión del informe

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de los siguientes profesionales:

- 1 Javier Caballero Villarraso. Facultativo Especialista de Área de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.
- 2 Marina Rodríguez Delgado. Facultativo Especialista de Área de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen a los revisores de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Listado de abreviaturas	13
Glosario	15
Resumen ejecutivo	17
Executive summary	19
1. Introducción	21
2. Justificación.....	29
3. Material y Métodos	31
4. Resultados.....	35
5. Discusión.....	47
6. Conclusiones.....	51
7. Referencias.....	53
8. Anexos.....	57

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Descripción comparativa de los ensayos clínicos	37
Tabla 2. Valoración la calidad de la evidencia según criterios GRADE	40
Tabla 3. Resultados de mortalidad intrahospitalaria (%)	41
Tabla 4. Resultados de exposición a tratamiento antibiótico: estancia en UCI con tratamiento antibiótico.....	44
Tabla 5. Resultados de exposición a tratamiento antibiótico: dosis diaria media por cada 100 días de estancia en UCI	44
Tabla 6. Resultados de la duración de la estancia en UCI (días)	45
Tabla 7. Resultados de la duración de la estancia hospitalaria (días).....	45
Figura 1. Diagrama de flujo de selección de referencias	35
Figura 2. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos	40
Figura 3. Resultado del metanálisis y diagrama de árbol de la PCT en la mortalidad.....	41
Figura 4. Representación gráfica de la heterogeneidad (gráfico de Galbraith y gráfico de L´Abbé).....	42
Figura 5. Representación gráfica del sesgo de publicación (gráfico de embudo y gráfico de Egger)	42
Figura 6. Análisis secuencial de ensayos para una reducción relativa de riesgo de mortalidad del 30 %.....	43
Figura 7. Análisis secuencial de ensayos para una reducción relativa de riesgo de mortalidad del 30 %, 20 % y 10 %	48

Listado de abreviaturas

ATB: antibiótico.

EA: efecto adverso.

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

APACHE: *Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation*.

GPC: guía de práctica clínica.

HTA: evaluación de tecnologías sanitarias (*Health Technologies Assessment*).

MPM₀: *Mortality Prediction Model*.

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*.

NICE: *National Institute for Health and Clinical Care Excellence*.

NIHR: *National Institute for Health Research*.

PCT: procalcitonina.

PCR: proteína C reactiva.

SAPS: *Simplified Acute Physiologic Score*.

SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

TAB: terapia antimicrobiana.

TSA: análisis secuencial de ensayos (*trial sequential analysis*).

Tto: tratamiento.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Glosario

Bacteriemia: presencia de bacterias en sangre confirmada por hemocultivo.

Factor predictivo: parámetro que se evalúa para predecir la respuesta probable a un tratamiento específico, por ejemplo, receptor de estrógeno para predecir la respuesta probable a la terapia endocrina.

Factor pronóstico: características de la enfermedad que se correlacionan con el curso de la enfermedad y que se utilizan para predecir los resultados probables.

Paciente crítico: enfermo que se encuentra en una situación de extrema gravedad en la que es previsible que fallezca en las horas siguientes si el tratamiento no consigue corregirla. El hecho de que algunos enfermos críticos puedan recuperarse diferencia su situación de la de un enfermo terminal.

Prognosis: conocimiento anticipado de un suceso. Es la predicción sobre el resultado probable de la evolución de una enfermedad, la posibilidad de recuperación, la recurrencia o la muerte.

Sepsis o septicemia: síndrome de respuesta sistémica a los microorganismos que atraviesan las barreras epiteliales e invaden los tejidos subyacentes; sus signos cardinales son fiebre o hipotermia, leucocitosis o leucopenia, taquipnea y taquicardia, secundarios todos ellos a una infección. Suele acompañarse de disfunción orgánica, cuando es grave, e hipotensión (choque séptico) y manifestaciones de insuficiencia circulatoria.

Shock séptico o choque séptico: choque circulatorio potencialmente mortal debido a la penetración de microorganismos a través de las barreras epiteliales, con invasión de tejidos subyacentes. Cursa con fiebre o hipotermia, leucocitosis o leucopenia, taquipnea y taquicardia, hipotensión y deficiencia circulatoria.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS): una respuesta inflamatoria generalizada que puede estar asociada o no con la infección. La presencia de dos o más de los siguientes criterios (uno de los cuales debe ser una temperatura anormal o recuento anormal de leucocitos) define SIRS:

- Temperatura central (medida por sonda rectal, vesical, oral o central) de $> 38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- Taquicardia, definida como una frecuencia cardíaca media más de dos desviaciones estándar por encima de lo normal para la edad.

- Tasa respiratoria media más de dos desviaciones estándar por encima de lo normal para la edad o ventilación mecánica para un proceso pulmonar agudo.
- Recuento de leucocitos elevado o disminuido para la edad, o $> 10\%$ de neutrófilos inmaduros.

Unidad de cuidados intensivos (UCI): unidad hospitalaria que presta cuidados intensivos a pacientes en estado crítico. Puede ser polivalente o específica, como unidad coronaria, la unidad de cirugía cardíaca, la de cuidados intensivos pediátricos... Debe estar dotada de los medios farmacológicos e instrumentales necesarios para el soporte y la monitorización de las funciones orgánicas alteradas, así como del personal sanitario especializado para la atención continuada.

Resumen ejecutivo

Título: Utilidad clínica de la procalcitonina como herramienta para guiar el inicio de terapia antimicrobiana en pacientes ingresados en UCI.

Autoras: Isabel M. Martínez-Férez y Aurora Llanos Méndez.

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, la reducción de la exposición a antibióticos se ha convertido en la piedra angular de la prevención de la resistencia bacteriana en UCI. El interés por utilizar de manera más adecuada los antibióticos, ha puesto de manifiesto la necesidad de identificar biomarcadores que permitan una fácil discriminación entre infección bacteriana y respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) no inducida por infección. La procalcitonina es uno de los marcadores propuestos para esta finalidad lo que justifica la realización de un informe que valore su utilidad en el diagnóstico precoz de infección para adecuar el uso de los antibióticos.

OBJETIVO

Valorar la seguridad y eficacia clínica de la determinación de la PCT en suero en pacientes críticos adultos o con SRIS ingresados en UCI como marcador para la iniciación del tratamiento antimicrobiano para la reducción de la mortalidad intrahospitalaria.

METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura, para la que se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos de ámbito internacional. Se ha realizado una lectura crítica de los artículos seleccionados, con el fin de identificar los problemas metodológicos que pudieran influir en su validez, así como una valoración de la calidad de la evidencia los criterios GRADE. Finalmente se ha realizado una síntesis cualitativa y cuantitativa (cuando ha sido posible) de los resultados.

RESULTADOS

Las estrategias de búsqueda identificaron un total de 281 artículos de los cuales finalmente 3 cumplían los criterios de inclusión y fueron incluidos en la revisión. Los principales resultados por variable estudiada han sido:

- Mortalidad: en todos los estudios el uso de los niveles séricos de PCT para inicio de tratamiento antibiótico no afectó a la mortalidad intrahospitalaria, el metanálisis realizado no ha mostrado diferencias

significativas entre el grupo PCT y el grupo control con un RR de 1,02 (IC 95% 0,75, 1,39). El análisis secuencial de ensayos (TSA) ha indicado que a pesar de no alcanzar el tamaño de muestra necesario la información disponible con estos estudios sería suficiente para indicar que no hay diferencias entre las dos intervenciones.

- Exposición a antibióticos: en dos estudios el uso de los niveles séricos de PCT para inicio de tratamiento antibiótico supone una reducción significativa de la exposición a antibiótico, por el contrario en el tercer estudio no se encontró dicha reducción, aunque en este último estudio hubo falta de adherencia al protocolo establecido para la indicación de tratamiento antibiótico.
- Estancia hospitalaria o en UCI: en todos los estudios el uso de los niveles séricos de PCT para inicio de tratamiento antibiótico no supone una reducción significativa de la estancia hospitalaria aunque no está claro si podría reducir la estancia en UCI, los datos son contradictorios entre los estudios, solo uno de los estudios encontró diferencia en la duración de la estancia hospitalaria.

CONCLUSIONES

La utilización de los niveles en sangre de PCT como algoritmo de inicio de tratamiento antibiótico en pacientes ingresados en UCI no modifica la mortalidad (Grade: calidad evidencia moderada).

La evidencia procedente de los estudios con menor riesgo de sesgos apuntan a que la utilización de los niveles de PCT como algoritmo de inicio de tratamiento antibiótico podría reducir la exposición a antibióticos en pacientes ingresados en UCI.

Executive summary

Title: Clinical Utility of Procalcitonin–Guidance for initiation of antimicrobial treatment in patients admitted to the ICU

Authors: Isabel M. Martínez-Férez and Aurora Llanos Méndez.

BACKGROUND AND JUSTIFICATION

Currently, the reduction of antibiotic exposure has become the cornerstone of the prevention of bacterial resistance in the ICU. The interest in using antibiotics more adequately has shown the need to identify biomarkers that allow easy discrimination between bacterial infection and systemic inflammatory response (SIRS) not induced by infection. Procalcitonin (PCT) is one of the markers proposed for this purpose, which justifies assessment its usefulness in the early diagnosis of infection to adapt the use of antibiotics.

OBJECTIVE

The aim of this report was to assess the safety and clinical efficacy of using the determination of PCT in critical adult patients or with SIRS admitted to the ICU as a marker for the initiation of antimicrobial therapy for the reduction of in-hospital mortality.

METHODOLOGY

A systematic review of the literature was performed. A bibliographic search in the main international databases to compile the scientific evidence published until June 2018 was carried out. A critical appraisal of selected studies was performed to identify the methodological problems that could influence their validity, as well as an assessment of the quality using the GRADE criteria. Finally, a qualitative and quantitative synthesis (when it was possible) of the results has been made.

RESULTS

A total of 281 references were identified, but only 3 met the eligibility criteria and were included in the review. The main results by outcome have been:

- **Mortality:** in all studies the use of serum PCT levels for the initiation of antibiotic treatment did not affect in-hospital mortality; the meta-analysis performed did not show significant differences between the PCT group and the control group with a

RR of 1.02 (95 % CI 0.75, 1.39). The sequential analysis of trials (TSA) has indicated that despite not reaching the necessary sample size the information available with these studies would be sufficient to indicate that there are no differences between the two interventions.

- Exposure to antibiotics: in two studies the use of serum levels of PCT for the initiation of antibiotic treatment supposes a significant reduction of the antibiotic exposure, on the contrary in the third study no such reduction was found, although in this last study there was lack of adherence to the protocol established for the indication of antibiotic treatment.
- Hospital or ICU stay: in all studies the use of serum PCT levels for the initiation of antibiotic treatment does not mean a significant reduction in hospital stay. It is not clear whether it could reduce ICU stay because of contradictory data among the studies.

CONCLUSIONS

Use of PCT in clinical algorithms for the initiation of antibiotic therapy in patients admitted to the ICU does not modify mortality (Grade: moderate evidence quality).

Evidence from studies with lower risk of bias suggests that the use of PCT levels as an algorithm for the initiation of antibiotic treatment could reduce antibiotic exposure in patients admitted to the ICU.

1. Introducción

Los pacientes críticos se caracterizan por tratarse de pacientes inestables que se encuentran en una situación de extrema gravedad en la que es previsible que fallezca en las horas siguientes si el tratamiento no consigue corregirla. Estos pacientes son ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y atendidos por personal cualificado y especializado con una monitorización intensiva.

La gravedad de los pacientes críticos admitidos en la UCI es valorada mediante las denominadas escalas de severidad o escalas pronósticas que permiten determinar cuantitativamente la magnitud de una enfermedad o estado y establecer el pronóstico del paciente.

Las escalas pronósticas se han desarrollado a partir de datos recogidos de forma prospectiva en numerosas Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs). Los datos recogidos incluyen información clínica tanto previa como de ingreso en UCI (comorbilidades, diagnóstico de admisión...) y datos fisiológicos y de laboratorio. Esta información es usada para establecer una puntuación numérica de severidad y predecir generalmente la mortalidad (Kelley, 2018). La validez de estas escalas viene determinada por dos características fundamentales: la discriminación y la calibración (Sánchez-Casado *et al.*, 2016).

- La discriminación es la precisión con la que la escala determina una predicción dada, es decir la capacidad que tiene la escala de distinguir entre los pacientes que mueren y los que sobreviven. La discriminación de la escala se estima mediante una curva ROC considerando el área debajo de la curva una medida global del poder de discriminación del modelo.
- La calibración determina el grado de correspondencia entre la mortalidad esperada y la observada. Esta característica describe cómo funciona la escala sobre un amplio rango de mortalidades predichas, así, una buena calibración es precisa en mortalidades del 10, 50 y 80 %, por ejemplo. Se estima mediante la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow.
- Las cuatro escalas pronósticas más utilizadas para predecir mortalidad en pacientes ingresados en UCIs generales son (Kelley, 2018):
 - APACHE (*Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation*). Hay 4 versiones disponibles hasta la fecha de esta escala (APACHE I hasta APACHE IV). Esta escala requiere la

información de un gran número de variables clínicas cuya valoración queda resumida en una puntuación de severidad que se introduce en una ecuación de regresión logística que finalmente predice la mortalidad en forma de probabilidad y en algunos casos la estancia en UCI (Zimmerman, Kramer, McNair, & Malila, 2006). Las variables clínicas utilizadas varían de una versión a otra de la escala incluyendo generalmente factores como la edad, diagnóstico, y numerosas variables fisiológicas y de salud. La última versión utiliza 129 variables.

- SAPS (*Simplified Acute Physiologic Score*). Hay 3 versiones de esta escala. Esta escala estima la mortalidad usando menos variables que APACHE, la última versión utiliza 30 variables.
- MPM₀ (*Mortality Prediction Model*). De esta escala hay 3 versiones. Todas las variables utilizadas en esta escala para obtener una puntuación de severidad son dicotómicas a excepción de la edad. Las variables continuas como por ejemplo la presión arterial son convertidas en dicotómicas usando puntos de corte.
- SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*). Esta escala de severidad se basa en diferentes medidas que permiten valorar el funcionamiento de órganos y es avalada por varias Sociedades de cuidados intensivos como herramienta para la identificación de pacientes en riesgo de muerte por sepsis.

Estas escalas aunque en general son similares en cuanto a su finalidad y el hecho de que utilizan un algoritmo matemático para obtener una puntuación numérica, se diferencian en las variables incluidas en cada una de ellas; así por ejemplo la escala MPM₀ no utiliza variables de laboratorio, solo usa datos clínicos y fisiológicos y la versión IV de APACHE incluye como variable el lugar donde se ha dado el tratamiento previo para controlar el sesgo adelantado del diagnóstico.

Estas escalas pronóstico presentan una serie de limitaciones que deben tenerse en consideración a la hora de su utilización (Kelley, 2018).

- La mayor limitación de estas escalas pronósticas se deriva del hecho de que fueron diseñadas para la valoración del funcionamiento de la UCI, es decir, para poblaciones de pacientes ingresados en la UCI, no son útiles para predecir el estado de pacientes individuales, y no se han validado para otros ámbitos por lo que su uso no es generalizable.
- Por otro lado, la calibración y/o discriminación de estas escalas se ve modificada a lo largo del tiempo. Los cambios en la mezcla de casos o complejidad de la casuística y las nuevas terapias, en particular llevan una pérdida gradual en la calibración de las escalas. La

pérdida de calibración puede llevar a una sobreestimación de la mortalidad (Sánchez-Casado *et al.*, 2016). También, se ha observado que el tiempo en UCI conlleva una pérdida en la discriminación de la escala SAPS (Sicignano *et al.*, 1996). Por lo tanto, es necesaria la actualización continua de estas escalas de severidad.

- Otra limitación es el sesgo por adelanto del diagnóstico (*Lead-time bias*), este sesgo consiste en que el adelanto de diagnóstico no supone un incremento de la supervivencia, sino que el paciente está más tiempo en la fase clínica a expensas de disminuir la preclínica pero fallecen igual por la enfermedad. Así, se ha observado que pacientes procedentes de otros hospitales o UCIs presentan una mortalidad mayor que la pronosticada por la escala (Kelley, 2018). Para subsanar este sesgo algunas escalas como APACHE IV ha incorporado al algoritmo el lugar donde se ha administrado el tratamiento previo.

Aunque todas las escalas han sido validadas y muestran una buena discriminación (Castella, Artigas, Bion & Kari, 1995; Livingston, MacKirdy, Howie, Jones & Norrie, 2000), ninguna parece de manera general ser claramente superior a otra, su elección va a depender de diferentes factores como: a) disponibilidad, no todas las UCIs tienen acceso a todas las escalas; b) facilidad de uso, algunas escalas son más complejas que otras, así las escalas APACHE son más dificultosas de usar al requerir un mayor número de datos y un software más especializado; y por último c) la población de interés, estudios con subpoblaciones de pacientes ingresados en UCI han mostrado que en algunas de ellas determinadas escalas son más adecuadas que otras, así en pacientes ingresados en UCI por intoxicación la escala SOFA parece predecir la mortalidad mejor que a las escalas APACHE (Ebrahimi, Raigani, Jalali & Rezaei, 2018;), en pacientes críticos con fallo renal agudo la escala SAPS III parece mostrar mejor discriminación y calibración que las otras escalas (Costa e Silva *et al.*, 2011), en pacientes críticos con problemas respiratorios APACHE II parece discriminar más que SAPS II (Del Bufalo *et al.*, 1995; Fadaizadeh, Tamadon, Saeedfar & Jamaati, 2012), SAPS III no parece predecir la mortalidad en pacientes admitidos en UCI tras paro cardíaco (Bisbal *et al.*, 2014), etc.

En las UCIs la prevalencia de infección es muy alta y es una de las principales causas de mortalidad. El estudio EPIC (*European Prevalence of Infection in Intensive Care*) realizado en UCIs de 17 países de Europa Occidental estimó que la prevalencia de infección era del 45 % (Vincent *et al.*, 1995). Posteriormente, el estudio EPIC II (*Extended Prevalence of Infection in Intensive Care*) que incluía UCIs de 75 países de todo el mundo mostró que el 51 % de los pacientes admitidos en la UCI presentaban una

infección (Vincent *et al.*, 2009). Según la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias, la sepsis afecta a 50.000 personas cada año (104 casos por cada 100.000 habitantes) de las cuales 17.000 mueren. Esta cifra es muy superior a las muertes provocadas por algunos cánceres como el de mama, colon o páncreas y 13 veces superior a los fallecidos por accidentes de tráfico (<http://www.semicyuc.org/>). En su forma más severa, el shock séptico, la mortalidad está entre el 40 % y 60 %, aumentando de forma importante cada hora de retraso en el inicio del tratamiento antibiótico adecuado (NICE, 2015). La rapidez del tratamiento es de crucial importancia en estos pacientes. Si el tratamiento se administra durante la primera hora, la supervivencia alcanza el 80 %, mientras que a partir de la cuarta hora la curación es menor al 50 %, llegando a una supervivencia de 15–20 % a las 12 horas desde el inicio (<http://www.semicyuc.org/>). De ahí la importancia de su diagnóstico y tratamiento precoz, puesto de manifiesto por el proyecto Código Sepsis, un conjunto de protocolos y reacciones de actuación que pretenden ser comunes en todos los hospitales para diagnosticar, monitorizar y tratar la SEPSIS bajo una misma estrategia

Esta alta prevalencia de infección junto con la dificultad del diagnóstico de sepsis ha llevado a que el uso de antibióticos de manera profiláctica esté bastante extendido en UCI, en principio justificado dicho uso por el potencial beneficio para el paciente en resultados tan relevantes en salud como son morbilidad y mortalidad. Sin embargo, el uso prolongado y a veces innecesario de antibióticos lleva asociado la aparición de bacterias resistentes que dificultan el manejo y el tratamiento de la sepsis y de las infecciones bacterianas en general y tienen un impacto económico importante.

En la Unión Europea (UE) la resistencia a tratamientos antimicrobianos (principalmente a antibióticos) es la responsable de 33.000 muertes anuales y supone un coste 1,5 billones de euros por año en gastos sanitarios y pérdidas de productividad (http://ec.europa.eu/health/amr/antimicrobial-resistance_en).

La *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net) ha calculado que la incidencia estimada de infecciones con bacterias resistentes a antibióticos en 2015 fue de 671.689 con 33.110 muertes atribuibles a dichas infecciones, lo que se traduce en una incidencia de 131 infecciones por 100.000 personas y una mortalidad atribuibles a estas infecciones de 6,44 muertes por cada 100.000 personas, siendo los países del sur y del este de la UE los que tienen el mayor número de infecciones registradas por bacterias resistentes a antibióticos (Cassini *et al.*, 2019). La difusión de la resistencia va en aumento y se estima que las infecciones por bacterias resistentes se convertirán en la primera causa de muerte en 2050 (Comisión O'Neill (2014) <https://amr-review.org/Publications.html>).

Andalucía ha reconocido este problema como un problema de primer orden y lo ha abordado llevando a cabo la implementación del programa PIRASOA en su sistema público de salud para combatir la resistencia antimicrobiana a través de un uso más racional de antibióticos en la práctica clínica (http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/gestioncalidad/pirasoa/ProgPIRASOA_20140404.pdf).

En la actualidad, la reducción de la exposición a antibióticos se ha convertido en la piedra angular de la prevención de la resistencia antimicrobiana y por lo tanto del uso racional de antibióticos en UCI (Wittekamp & Bonten, 2012).

El interés por utilizar de manera más adecuada los antibióticos, centrandolo su uso en aquellos pacientes donde el tratamiento aportaría beneficio ha puesto de manifiesto la necesidad de identificar aquellos biomarcadores que permitan una fácil discriminación entre infección bacteriana y respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) no inducida por infección. Uno de los biomarcadores propuestos y más estudiados es la procalcitonina (Albrich & Harbarth, 2015).

Procalcitonina

La procalcitonina (PCT), precursor de la hormona calcitonina, es un péptido de 116 aminoácidos que tras un proceso de “maduración” finalmente da lugar a la hormona activa formada por 32 aminoácidos y cuya función es la de regular los niveles de calcio en la sangre. En condiciones fisiológicas normales la PCT es sintetizada por las células parafoliculares del tiroides (células C) y prácticamente toda ella es convertida en calcitonina por lo que no se libera al torrente sanguíneo, así en pacientes sanos el nivel de PCT en sangre es muy bajo (0,05 ng/ml) (Vijayan *et al.*, 2017). Sin embargo, durante un proceso inflamatorio la PCT puede ser sintetizada por otros tipos de células apareciendo niveles altos de PCT en sangre, en casos de infección y en concreto en situaciones de sepsis o shock séptico estos niveles pueden llegar a ser superiores a 10 ng/ml. No obstante, el aumento de los niveles de PCT en sangre puede ser resultado de otros estímulos inflamatorios tales como cirugía, un traumatismo, infección viral e infecciones fúngicas; lo que hace imprescindible utilizar toda la información clínica disponible para la interpretación de la medición de niveles de PCT en suero.

La asociación de niveles altos de PCT con infecciones bacterianas inició su propuesta como marcador indirecto de sepsis (Becker, Nylén, White, Müller & Snider, 2004). Se han investigado su papel en indicaciones como diagnóstico y tratamiento guiado, sobre todo para su interrupción. Revisiones sistemáticas sobre capacidad de la PCT para el diagnóstico de sepsis o

bacteriemia en pacientes críticos han encontrado que la PCT no parece distinguir entre sepsis y otras causas no infecciosas de SRIS en pacientes críticos adultos y que tiene poca capacidad diagnóstica de bacteriemia en pacientes adultos hospitalizados con sospecha de infección (Tang, Eslick, Craig & McLean, 2007; Hoeboer, van der Geest, Nieboer & Groeneveld, 2015, respectivamente). Por otra parte, otras revisiones sistemáticas como la elaborada por la Colaboración Cochrane en 2017 mostraron que el uso de los niveles de PCT en pacientes adultos con sepsis no afectaba de forma significativa la mortalidad ni el tiempo de estancia en UCI así como el alta hospitalaria aunque reducía la exposición a antibióticos, si bien la baja calidad de la evidencia y el escaso poder estadístico no permitía, según los autores, recomendar claramente el uso de tratamiento antimicrobiano guiado por PCT para minimizar la mortalidad, ventilación mecánica, gravedad clínica, reinfección o duración de terapia antimicrobiana de pacientes con condiciones sépticas (Andriolo, Andriolo, Salomão & Atallah, 2017).

Descripción de la tecnología

En la actualidad se encuentran disponibles varias pruebas de laboratorio basadas en enzimoimmunoensayos automatizados para determinar el nivel de PCT en suero sanguíneo que difieren en características técnicas tales como tiempo de procesamiento de la muestra, límites de detección, sensibilidad del ensayo, reproducibilidad y validación clínica de los puntos de corte (Schuetz, Bretscher, Bernasconi y Mueller, 2017). Entre estos ensayos se encuentran:

- B·R·A·H·M·S PCT Sensitive KRYPTOR (*Thermo Fisher Scientific*).
- ADVIA Centaur® B·R·A·H·M·S PCT (*Siemens Healthcare Diagnostics*).
- ARCHITECT B·R·A·H·M·S PCT (Abbott).
- ELECSYS® B·R·A·H·M·S PCT (Roche Diagnostics).
- LIAISON® B·R·A·H·M·S PCT IIGEN (DiaSorin).
- LUMIPULSE® G B·R·A·H·M·S PCT (Fujirebio Inc.).
- VIDAS® B·R·A·H·M·S PCT (bioMérieux).
- Diazyme's PCT assay.
- Maglumi's PCT assay.

Dos de los ensayos más utilizados han sido:

- LUMI-Test PCT (B.R.A.H.M.S. diagnostica GmbH, berlin, Germany) (Maravic-Stojkovic *et al.*, 2011)
- B·R·A·H·M·S PCT Sensitive KRYPTOR (Thermo Fisher Scientific) (Layios *et al.*, 2012; Najafi *et al.*, 2015)

El ensayo LUMI-test PCT fue uno de los primeros en utilizarse y consistía en una prueba cuantitativa basada en una reacción quimioluminiscente por un inmunoensayo enzimático en sándwich, con un anticuerpo monoclonal murino específico y otro anticuerpo monoclonal ligado a un derivado de isoluminol (conjugado de isoluminol-anticuerpo) (Lloyd & Kuyl, 2012). Se trataba de un ensayo manual que detectaba niveles marcadamente elevados de PCT y que ha sido sustituido en la práctica por otros ensayos automatizados y de mayor sensibilidad (Schuetz, Bretscher, Bernasconi y Mueller, 2017).

Por su parte, el ensayo KRYPTOR PCT consiste en un ensayo inmunológico cuantitativo completamente automatizado de quimioluminiscencia en sándwich con dos anticuerpos monoclonales que utiliza la tecnología denominada “TRACE” (*time-resolved amplified cryptate emission*). Esta tecnología está basada en la transmisión de energía desde una molécula de criptato de europio (molécula donadora) a una molécula aceptora (fluoróforo) como resultado de una reacción inmune. En esta reacción un anticuerpo específico de PCT es marcado con criptato de europio y otro anticuerpo específico de PCT está unido a un fluoróforo cuando ambos se unen a la molécula de PCT el criptato de europio transfiere energía al fluoróforo (molécula aceptora). Esta transferencia de energía aumenta la duración de la señal emitida por el fluoróforo y queda registrada cuando se han extinguido otras señales inespecíficas. Esta técnica por lo tanto reduce las señales debidas a uniones inespecíficas del fluoróforo o a características de la propia matriz de la muestra. El analizador KRYPTOR detecta las señales generadas por el fluoróforo y por el anticuerpo marcado con criptato de europio que resultan de la unión del inmunocomplejo son el analito (PCT) y el cociente entre las dos señales estima la cantidad de analito en la muestra (<https://www.brahms-instruments.com/es/technology/tecnologia/C3/ADa-trace.html>).

Marcadores de infección alternativos

La PCT no es el único biomarcador utilizado en la práctica clínica como indicador de infección, por el contrario en 2010 ya se habían identificado al menos 178 biomarcadores de sepsis (Pierrako & Vincent, 2010). Número que ha ido aumentando con los años (Limongi, D’Agostino & Ciotti, 2016). Como se ha mencionado previamente el diagnóstico de sepsis es difícil y ya que una alta proporción de los pacientes ingresados en UCIs presentan SRIS, se ha convertido en un reto distinguir entre SRIS y sepsis. Muestra de este reto es la cantidad de biomarcadores en estudio. La identificación de un buen biomarcador ayudaría a un diagnóstico precoz de la sepsis facilitando un tratamiento rápido y adecuado, y por consiguiente una mejora en los resultados clínicos evitando una administración innecesaria de antibióticos.

Entre los principales marcadores estudiados para identificar aquellos procesos inflamatorios sistémicos mediados por infecciones bacterianas se encuentran:

- Proteína C reactiva (PCR).
- Recuento leucocitario.
- Interleucina 6 (IL6).
- Presepsina (P-SEP).

De todos los biomarcadores propuestos los más ampliamente utilizados en la práctica clínica han sido PCR y el recuento leucocitario, aunque en la guía de recomendaciones sobre la PCT para el diagnóstico de sepsis elaborada en 2015 por el NICE el Comité consideró el papel de la PCT y observó que se trataba de un biomarcador más específico para la infección bacteriana que otros biomarcadores usados actualmente de forma rutinaria para diagnosticar y controlar infecciones bacterianas y septicemia como la PCR y el recuento leucocitario (NICE, 2015).

Hasta el momento ninguno de los biomarcadores estudiados ha mostrado la suficiente sensibilidad o especificidad para ser considerado por sí solo como suficiente para diagnosticar una infección bacteriana dentro de un proceso inflamatorio sistémico (Limongi, D'Agostino & Ciotti, 2016).

2. Justificación

La necesidad de reducir la exposición a antibióticos en las UCI con la finalidad de evitar la proliferación de bacterias resistentes que dificulten el manejo y tratamiento de los pacientes junto como la propuesta de la PCT como marcador para el diagnóstico precoz de infección bacteriana, justifican la valoración de la PCT como marcador para el inicio de tratamiento antibiótico en pacientes ingresados en UCI y su utilidad para discriminar entre pacientes con infección bacteriana y pacientes con SRIS no candidatos a tratamiento antimicrobiano adecuando de esta manera el tratamiento antibiótico y evitando su uso innecesario.

Este informe de evaluación surge a petición de la CPAF en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de trabajo anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS.

Objetivo

El objetivo del informe es valorar la seguridad y eficacia clínica de la determinación de la PCT en suero en pacientes críticos o con SRIS ingresados en UCI como marcador para la iniciación del tratamiento antimicrobiano para la reducción de la mortalidad intrahospitalaria.

Este informe trata de dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿En pacientes adultos críticos o con SRIS ingresados en UCI el inicio del tratamiento antimicrobiano basado en la determinación de los niveles de procalcitonina en suero es segura y reduce la mortalidad intrahospitalaria comparado con otros biomarcadores o la práctica habitual?

3. Material y Métodos

3.1 Tipo de estudio

En la elaboración de este informe se ha realizado una revisión sistemática de la literatura sobre la eficacia clínica la determinación de la procalcitonina en suero en pacientes críticos o con SRIS no candidatos a tratamiento antimicrobiano ingresados en UCI como marcador para la iniciación del tratamiento antimicrobiano para la reducción de la mortalidad intrahospitalaria.

Para llevar a cabo dicha elaboración, se han seguido las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA para publicar revisiones sistemáticas y metaanálisis (Urrutia, 2010) y las recomendaciones metodológicas descritas en la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias, elaborada dentro del marco de desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (Puñal Ruiboo *et al.*, 2016).

3.2 Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia

Para la realización de este informe se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de referencias MEDLINE (mediante OVID), preMedLine (mediante PubMed), EMBASE y la *Cochrane Library*. Estas búsquedas se realizaron hasta junio de 2018. Las estrategias utilizadas para cada una de las bases se muestran en el Anexo 1.

La búsqueda bibliográfica se completó con una revisión secundaria de la bibliografía de los artículos obtenidos en las estrategias antes descritas.

3.3 Selección de artículos relevantes

Los artículos relevantes que podían dar respuesta a los objetivos de este informe fueron seleccionados siguiendo los siguientes criterios de inclusión y exclusión establecidos *a priori*.

Los criterios de inclusión.

- Población: pacientes críticos adultos ingresados en UCI o urgencias con sospecha de infección.
- Intervención: medición de la PCT en suero.

- Comparación: con cualquier otro biomarcador de infección o inflamación o la práctica habitual.
- Resultados:
 - Seguridad y utilidad clínica como mortalidad/ supervivencia.
 - Morbilidad.
 - Mejoras en las estrategias de inicio de terapia antimicrobiana.
- Diseño:
 - Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados.
 - Ensayo clínico aleatorizado (ECA).

Los criterios de exclusión.

- Pacientes ingresados en UCI o en urgencias con diagnóstico confirmado de infección
- Estudios en los que la PCT NO sea utilizada como biomarcador para inicio de terapia antimicrobiana. Es decir, determinaciones de PCT para monitorización de la infección o terminación de tratamiento antimicrobiano
- Idioma (diferente a inglés, español, italiano, portugués y francés).
- Publicaciones como comunicaciones a congresos, cartas, editoriales, comentarios, revisiones no sistemáticas y todas aquellas que no incluyeran datos originales sobre el tema.

La selección de los artículos ha sido realizada de forma independiente por dos revisores experimentados y en caso de dudas o discrepancias, estas se resolvieron por consenso.

3.4 Evaluación de la calidad de los estudios y del riesgo de sesgos

Se ha realizado una lectura crítica de los artículos seleccionados, con el fin de identificar los problemas metodológicos que pudieran influir en la validez interna y externa de los estudios.

El riesgo de sesgos de los ensayos clínicos se ha valorado mediante los criterios de la Colaboración Cochrane (The Cochrane Collaboration, 2011). La representación del control de sesgos se ha realizado mediante el programa RevMan versión 5.3 de la Cochrane.

La calidad de la evidencia se ha valorado mediante los criterios GRADE (Aguayo-Albasini, Flores-Pastor & Soria-Aledo, 2014) en aquellas variables de resultado en las que se ha podido hacer una síntesis cuantitativa, considerando todos los factores que pueden influenciar en dicha calidad.

3.5 Extracción y síntesis de los resultados

Se ha realizado la extracción de los principales resultados descritos en cada estudio y se han resumido en tablas de evidencia siguiendo un modelo desarrollado *a priori*. Los resultados se han presentado por variables para facilitar su lectura e interpretación. Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de los pacientes, así como de la intervención y el seguimiento. Variables específicas incluyeron indicadores de respuesta clínica como la mortalidad, así como la morbilidad y la exposición a antibióticos.

En aquellas variables en las que fue posible la combinación estadística de los datos se realizó un análisis cuantitativo (metanálisis) y se aportó un estimador ponderado, en caso contrario, se llevó a cabo la síntesis cualitativa de los resultados.

3.5.1 Metanálisis

Se procedió al cálculo del riesgo relativo (RR) de mortalidad como medida de índice agrupado por el método de Mantel-Haenszel (modelo de efectos fijos), o para incorporar la variación entre estudios en caso de heterogeneidad por el método de DerSimonian y Laird's (modelo de efectos aleatorios). Los índices promedios se calcularon ponderados por la inversa de la varianza.

Se evaluó la presencia de heterogeneidad en el RR existente entre los resultados de los estudios mediante la prueba estadística Q propuesta por DerSimonian y Laird's y mediante representaciones gráficas (gráfico de Galbraith y gráfico de L'Abbé). La heterogeneidad se cuantificó mediante el estadístico I^2 (valores cercanos al 25 % indican baja heterogeneidad, al 50 % moderada y al 75 % alta). Se consideraron valores de p inferiores a 0,05 como estadísticamente significativos con intervalos de confianza al 95 %. En los casos en los que el estadístico mostrara heterogeneidad, se examinó la robustez de los hallazgos mediante un análisis de subgrupos.

Además, se valoró el sesgo de publicación mediante las prueba de Begg y de Egger así como con representaciones gráficas (gráfico de embudo y gráfico de Egger).

Para la realización de estos análisis estadísticos se han utilizado los programas Epidat 3.1 y RevMan® 5.3.

3.5.2 Análisis secuencial de ensayos (TSA)

Para evaluar si los resultados del metanálisis realizado con los estudios disponibles hasta el momento eran suficientes para confiar en su resultado se ha llevado a cabo un análisis secuencial de ensayos (TSA, por sus siglas en inglés). Este análisis estadístico combina diferentes técnicas que permiten estimar el tamaño requerido de información con un umbral ajustado para la significación estadística, y el umbral de insignificante utilidad (umbral de futilidad). Cuando un metanálisis incluye un bajo número de estudios y de pacientes, los errores aleatorios pueden llevar a conclusiones falsas ya que la interpretación convencional puede ser incompleta. Si se observa una diferencia de efecto no significativa, no está claro si se justifica una conclusión confiable de "sin efecto" o si el poder estadístico combinado de los ensayos disponibles ha sido insuficiente (error de tipo II / error pre-especificado). Para superar estas limitaciones, se aplica al metanálisis el TSA, este análisis considera el metanálisis como provisional y ayuda a aclarar si se necesitan ensayos adicionales o no (<http://www.ctu.dk/tools-and-links/trial-sequential-analysis.aspx>).

En el TSA se ha considerado un error $\alpha = 0,05$ y un error $\beta = 0,20$ (potencia 80 %) para la estimación del tamaño de muestra y los umbrales de futilidad necesarios para obtener una reducción del riesgo relativo (RRR) de la mortalidad del 30 %; se ha utilizado este dato de RRR al ser considerado en la literatura como una reducción importante de la mortalidad en UCI (Herrán-Monge *et al.*, 2017).

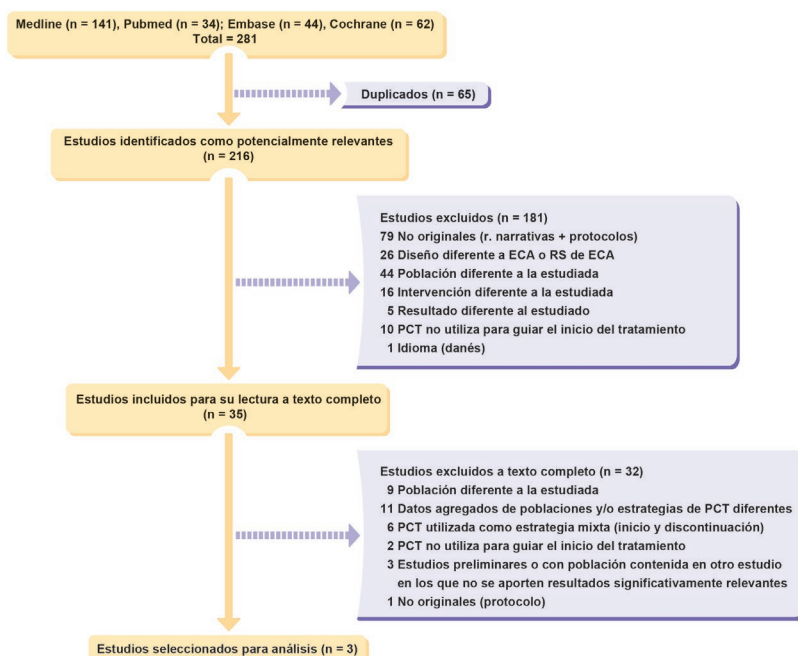
4. Resultados

Descripción de la evidencia disponible

Resultados de la búsqueda

Las estrategias de búsqueda identificaron un total de 281 artículos, 65 de ellos fueron descartados por tratarse de duplicados encontrados en las diferentes bases de datos. Tras la lectura del título y el resumen de las referencias, se excluyeron 181 que no cumplían los criterios de inclusión establecidos y se seleccionaron 35 referencias para su lectura a texto completo. De estas 35 referencias 15 correspondían a ensayos clínicos aleatorizados y 20 a revisiones sistemáticas. Finalmente, solo se incluyeron 3 estudios en el informe, los restantes 32 estudios que fueron excluidos tras su lectura a texto completo así como sus motivos de exclusión se detallan en el Anexo 2. El esquema con el flujo de selección de referencias se muestra en la Figura 1.

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de referencias



Descripción y calidad de los estudios seleccionados

Se han identificado tres ensayos clínicos aleatorizados que han valorado la PCT como biomarcador para inicio de tratamiento antibiótico en pacientes críticos con sospecha de infección, un resumen comparativo de las características de los tres estudios se muestra en la Tabla 1. Las descripciones detalladas de cada uno de los estudios se han descrito en el Anexo 3.

En general, las poblaciones incluidas en los estudios presentaban características diferentes, uno de los estudios valora la PCT en una subpoblación de pacientes tras cirugía cardíaca (UCI quirúrgica) y los otros dos incluían pacientes más heterogéneos ingresados en UCI mixtas. La valoración de la gravedad basal de los pacientes ha sido estimada mediante diferentes escalas aunque el riesgo de muerte en la mayoría de los pacientes era moderado.

En cuanto a las técnicas para la determinación de la PCT en los estudios, todos ellos utilizaban enzimoimmunoensayos de quimioluminiscencia aunque en el caso de Maravic-Stojkovic *et al.*, 2011, el ensayo es manual (LUMI-test PCT) mientras que en los otros dos estudios el ensayo estaba completamente automatizado (KRYPTOR PCT). Además, de que la tecnología utilizada en dichos ensayos era diferente.

Los estudios han utilizado algoritmos de PCT con diferentes puntos de corte para la recomendación o no del tratamiento antibiótico. Así, tanto Maravic-Stojkovic *et al.*, 2011 como Layios *et al.*, 2012 desaconsejaban el tratamiento para valores de PCT inferiores o iguales a 0,5 µg/L, mientras que para Najafi *et al.*, 2015 los valores de PCT comprendidos entre 0,5 y 2 µg/L eran considerados de probabilidad media de infección y no se administraba tratamiento antibiótico sino que se analizaba a las 8 h los valores de PCT para ver su evolución. Sólo aconsejaban inicio de tratamiento para valores iguales o superiores a 2 µg/L.

Tabla 1. Descripción comparativa de los ensayos clínicos

Estudio	Características		Layos_2012		Maravic-Stojkovic_2011		Najafi_2015	
	Pais	Bélgica (5 UCIs de un hospital)	1 centro en Serbia	1 centro en Irán	Nº de pacientes	509	60	60
	PCT (n)	258	102	30	Control (n)	251	30	30
	Edad (media o mediana) en años	PCT: 66 (RIQ:55-76) Control: 65 (RIQ: 53-75); $p=0,33$	PCT: 59,46±9,12 Control: 60,37±9,85; $p=0,49$	PCT: 40,2±17,7 Control: 40,7±20,9; $p=0,92$	% hombre	PCT:59,7 Control: 61; $p=0,97$	PCT: 66,6 Control: 60; $p=0,11$	PCT: 66,6 Control: 60; $p=0,11$
	Diagnóstico principal (%)	Médico: 60,1 vs. 58,6 Cirugía programada: 8,5 vs. 9,2 Cirugía de urgencias: 21,7 vs. 1,1 Trauma: 9,7 vs. 11,2; $p=0,97$	Cirugía cardiaca abierta (bypass y/o valvular): -bypass: 55,9 vs. 52,4; $p=0,62$ -valvular: 25,5 vs. 25,2; $p=0,968$ -ambas: 17,6 vs. 22,3; $p=0,402$	SIRS: 100 %	Tipo de UCI	Mixta	Mixta	Mixta
	Gravedad basal	McCabe*: $p=0,66$ -no fatal: 62 vs. 61,4 -tardíamente fatal: 28,7 vs. 27,1 -rápidamente fatal: 9,3 vs. 11,6 SAPS II (primeras 24h de ingreso en UCI): PCT: 39±16,3 Control: 39±16,7; $p=0,84$	EuroSCOREI (predictor del riesgo quirúrgico cardiaco) PCT: 2,71 ±1,77 Control: 3,19±1,88; $p=0,06$ Leucocitos preoperatorios: PCT: 7,33±2,10 Control: 7,30±2,12; $p=0,907$ Plaquetas preoperatorios: PCT: 219,7±64,8 Control: 227,7±60,6; $p=0,362$	SOFA+: PCT: 5,4±3,6 Control: 5,7±2,8; $p=0,84$ APACHE II\$: PCT: 11,9±9,3 Control: 13,3±7,9; $p=0,54$				

Tabla .1. Descripción comparativa de los ensayos clínicos. Continuación

		Layos_2012	Maravic-Stojkovic_2011	Najafi_2015
Características	Características			<ul style="list-style-type: none"> -infección documentada -herida infectada o absceso -enfisema -tromboflebitis -infección viral o parásitos -hipoxemia -oliguria -Glasgow 3 -ATB parenteral 24h previas a ingreso en UCI -hospitalizado 48h antes -enfermedad que requiera ATB prolongado -infección crónica localizada -inmunodeprimidos
	Motivos de Exclusión	No descritos	<ul style="list-style-type: none"> -reintervención -cirugía de aorta torácica -endocarditis activa -LVEF <30 % -signos de infección preoperatorios (recuento de leucos >12000/L; <38°C) 	
Población	Evolución de la enfermedad	<p>SOFAt diario</p> <p>SOFAmat: primer ingreso UCI (suma de las peores puntuaciones para cada componente): ND</p>	<p>SOFAt diario (comenzando el primer día posintervención):</p> <p>Día 1: 1,31 ± 1,67 vs. 1,62 ± 1,65; p = 0,112</p> <p>Día 2: 0,97 ± 1,556 vs. 1,34 ± 1,67; p = 0,051</p> <p>Día 3: 0,63 ± 1,11 vs. 1,13 ± 1,68; p = 0,098</p> <p>Leucocitos (comenzando el primer día posintervención):</p> <p>Día 1: 10,95 ± 4,47 vs. 10,61 ± 4,15; p = 0,548</p> <p>Día 2: 12,36 ± 3,94 vs. 12,17 ± 4,01; p = 0,466</p> <p>Día 3: 11,99 ± 4,14 vs. 11,73 ± 4,27; p = 0,408</p>	<p>SOFAt:</p> <p>Día 1: 5,4 ± 3,6 vs. 5,7 ± 2,8; p = 0,76</p> <p>Día 2: 5,4 ± 4,2 vs. 5,7 ± 3,8; p = 0,88</p> <p>p = 0,29 entre primer y segundo día</p>

Tabla .1. Descripción comparativa de los ensayos clínicos. Continuación

Características		Layos_2012	Maravic-Stojkovic_2011	Najafi_2015
INTERVENCIÓN	-Fuertemente rechazado	PCT <0,25 µg/L	nd	nd
	-Rechazado	PCT 0,25-0,5 µg/L	PCT ≤0,5 µg/L	A) PCT <0,5 µg/L. Repetir a las 12h B)PCT 0,5-2,0 µg/L esperar y repetir a las 8 h C)PCT > 2,0 µg/L
	-Aconsejado	PCT 0,5-1,0 µg/L	PCT >0,5 µg/L	
	-Fuertemente aconsejado	PCT > 1,0 µg/L	nd	nd
Técnica PCT		KRYPTOR PCT / Pasteur Mérieux (S:0,06 µg/L)	LUMI-test PCT (B.R.A.H.M.S Diagnostica GmbH, Berlin, Germany) límite inferior de detección 0,08ng/mL	KRYPTOR PCT / Brahms

ATB: antibiótico; nd: no descrito; PCT: procalcitonina; SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score*; SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment Score*;
 JCI: Unidad de Cuidados Intensivos; FEV1: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo.
 * McCabe: Clasificación de la gravedad de la situación médica basal del paciente.
 Enfermedad no fatal: supervivencia > 5 años (diabetes, cáncer, trastornos inflamatorios, enfermedad GI, infecciones VIH, VHC, VHB, mayoría de las enfermedades).
 Enfermedad tardíamente fatal: supervivencia 1-4 años (leucemias crónicas, mielomas, cáncer metastásico, enfermedad renal fase final, enfermedad de la motoneurona, Alzheimer/demencia, diabetes con amputación).
 Enfermedad rápidamente fatal: supervivencia <1 años (patología hematológica maligna, fallo cardíaco FE <25 %, enfermedad hepática fase final, fallo multiorgánico, enfermedad pulmonar cor pulmonale).
 † EuroScore (las 17 variables que finalmente integraron la primera versión del Euroscore son: edad, sexo femenino, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, arteriopatía periférica, distensión neurológica, re-intervención, creatinina sérica > 200 mmol/l, endocarditis activa, estado preoperatorio crítico, angina inestable con nitratos, función ventricular, infarto reciente (< 90 días), presión sistólica pulmonar > 60 mm Hg, emergencia quirúrgica, cirugía diferente a bypass coronario, cirugía de la aorta torácica y ruptura septal post infarto).
 0-2: riesgo bajo
 3-5: riesgo medio
 ≥ 6: riesgo alto
 ‡ SOFA: relación con la mortalidad
 0-6: <10 %
 7-9: 15-20 %
 10-12: 40-50 %
 13-14: 50-60 %
 15: >80 %
 †† APACHE II: relación con la mortalidad
 ‡‡ APACHE II: relación con la mortalidad
 0-4: 4 %
 5-9: 8 %
 10-14: 15 %
 15-19: 25 %
 20-24: 40 %
 25-29: 55 %
 30-34: 75 %
 >34: 85 %

Por lo general, los estudios tuvieron bajo riesgo de sesgo de selección, de desgaste y de notificación. Sin embargo, no hubo cegamiento del personal sanitario, por lo que no pudo garantizarse una provisión de cuidados sanitarios similar entre los grupos. El estudio de Layios *et al.*, además, no presentó adherencia al protocolo establecido en función de los resultados de PCT, por lo que el desenlace no podría relacionarse directamente con la intervención. En el Anexo 4 se han resumido las principales limitaciones detectadas en la lectura crítica de cada uno de los estudios que afectarían al riesgo de sesgos. La valoración del control del riesgo de sesgo se ha representado a continuación en la Figura 2.

Figura 2. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

	Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Ocultación de la secuencia de asignación (sesgo de selección)	Cegamiento del personal y participantes (sesgo de realización)	Cegamiento del evaluador (sesgo de detección)	Datos de desenlace incompletos (sesgo de desgaste)	Notificación selectiva de los desenlaces (sesgo de notificación)	Otros sesgos
Layios 2012	?	?	●	?	●	●	●
Maravic-Stojkovic 2011	●	?	●	?	●	●	?
Najafi 2015	●	?	●	?	●	●	?

La calidad de la evidencia según los criterios GRADE para la variable principal del informe (mortalidad) se muestra en la Tabla 2 y se ha resumido en el Anexo 5.

Tabla 2. Valoración la calidad de la evidencia según criterios GRADE	
Variable	Calidad*
Mortalidad	MODERADA ○ ⊕ ⊕ ⊕
Exposición a antibióticos	No evaluable*
Estancia en UCI	No evaluable*
Estancia hospitalaria	No evaluable*

* Datos disponibles pero no comparables.

Resultados

Los principales resultados de los tres estudios se resumen a continuación organizados por variables con el fin de facilitar su lectura. Solamente la variable mortalidad está expresada de la misma manera en los tres estudios por lo que es la única que permite calcular un estimador global, de las demás variables se ha realizado una síntesis cualitativa.

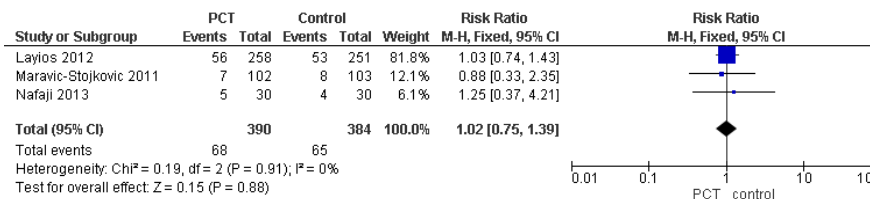
Mortalidad

Este resultado ha sido recogido en los tres estudios aunque no como resultado principal sino como variable secundaria. Los datos se muestran en la Tabla 3.

Estudio	PCT	Control	p
Layios 2012	21,7	21,1	0,91
Maravic-Stojkovic 2011	6,86	7,76	0,80
Najafi 2015	16,6	13,3	0,71

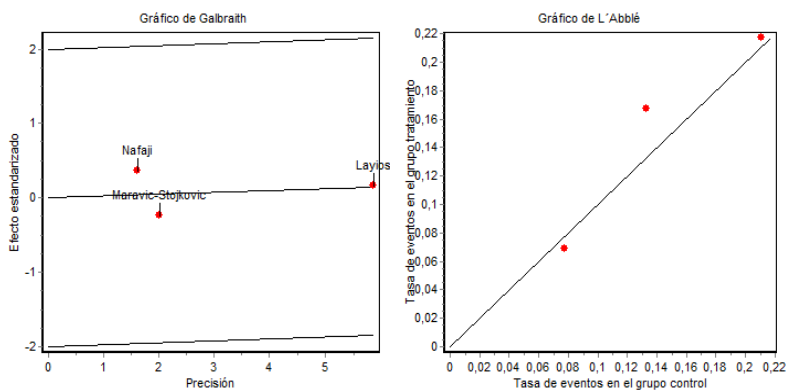
El total de pacientes recogidos en los tres estudios ha sido de 774 de los cuales 390 estaban en el grupo de PCT y 384 en el grupo control. El resultado del metanálisis mostró que el uso de los niveles séricos de PCT para iniciar el tratamiento antibiótico en UCI no afectaba a la mortalidad, no encontrando diferencias significativas en esta variable entre el grupo de PCT y el control con un RR de 1,02 (IC 95 % 0,75, 1,39) (Figura 3).

Figura 3. Resultado del metanálisis y diagrama de árbol de la PCT en la mortalidad



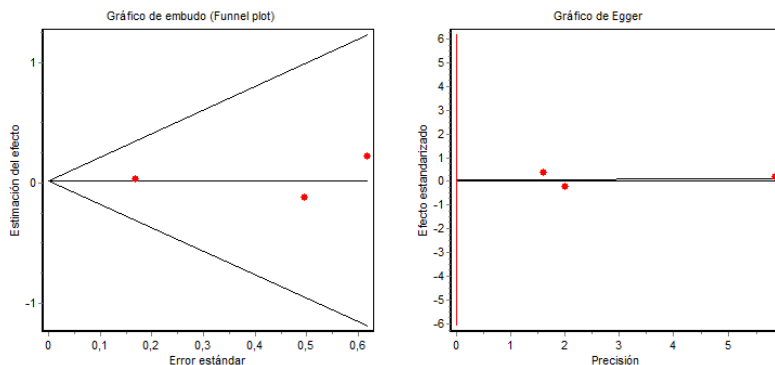
No se detectó heterogeneidad entre los estudios, estadístico Q (chi-cuadrado) igual a 0,19 ($p = 0,91$) y la cuantificación dada por el estadístico I² fue del 0 %. La representación gráfica de la heterogeneidad se ha mostrado en la Figura 4.

Figura 4. Representación gráfica de la heterogeneidad (gráfico de Galbraith y gráfico de L'Abbé)



No se detectó sesgo de publicación para esta variable, estadístico Z (prueba de Begg) igual a 0,00 ($p = 1$) y estadístico t (prueba de Egger) igual a 0,089 ($p = 0,94$). La representación gráfica del sesgo de publicación se ha mostrado en la Figura 5.

Figura 5. Representación gráfica del sesgo de publicación (gráfico de embudo y gráfico de Egger)

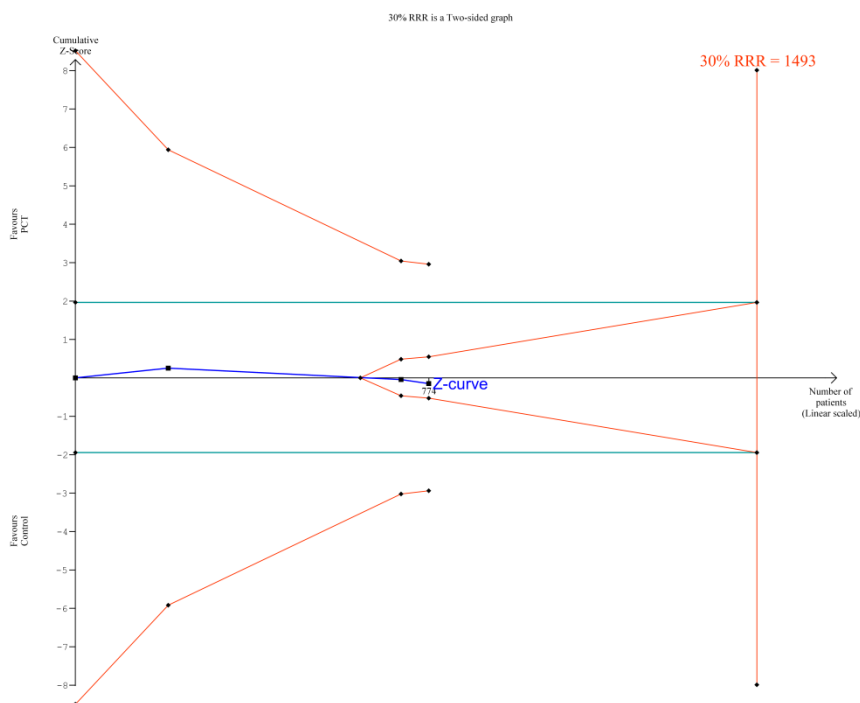


Análisis secuencial de ensayos

La falta de significación estadística encontrada en el metanálisis entre el grupo intervención y el control indicaría que ambas actuaciones serían equivalentes en cuanto a la mortalidad, si bien al incluir pocos estudios esta falta de significación podría ser causada por falta de potencia

estadística lo que alteraría la interpretación; de hecho el análisis secuencial de ensayos ha estimado que el tamaño requerido para una reducción del 30 % del RR era de 1493 pacientes, tamaño no alcanzado en el metanálisis. Sin embargo, los umbrales estimados de futilidad tanto de no superioridad como de no inferioridad han delimitado el “área de equivalencia” y la curva Z se encuentra dentro de dicha área cruzando los límites de futilidad por lo que a pesar de no alcanzar el tamaño de muestra necesario se puede concluir que el uso de la PCT para el inicio de tratamiento antibiótico no reduce un 30 % el RR de mortalidad (Figura 6).

Figura 6. Análisis secuencial de ensayos para una reducción relativa de riesgo de mortalidad del 30 %



Exposición a antibióticos

Los tres estudios han analizado el uso de antibióticos en los dos grupos de comparación, PCT y control, para valorar si la utilización de los niveles de PCT en suero reducía la exposición a antibióticos en UCI; si bien la forma de medir la exposición ha sido diferente en cada artículo.

El único estudio que ha presentado los datos de exposición como una variable dicotómica de “sí exposición” / “no exposición” ha sido Maravic-Stojkovic *et al.*, 2011. Es el único que ha aportado información de reducción de pacientes expuestos a antibiótico, y observaron que en el grupo de PCT el número de pacientes tratados con antibiótico fue significativamente menor que en el grupo control, estimando que el riesgo de recibir tratamiento antibiótico era casi 4 veces mayor en el grupo control que en el grupo con PCT (RR= 3,81, IC95 %: 2,03-7,17, $p < 0,05$).

Los otros estudios determinaron la exposición como días de exposición sin indicar el número de pacientes afectados. El estudio de Najafi *et al.*, 2015 aunque expresado de manera diferente también ha mostrado resultados en la misma línea que al anterior. En este caso la exposición a antibióticos se midió como el total de días con exposición a antibióticos en cada grupo y se observó una reducción significativa en el total de días de exposición en el grupo PCT frente al grupo control (Tabla 4).

Por el contrario en el estudio de Layios *et al.*, 2012 no encontraron que el uso de niveles séricos de PCT redujera la exposición a antibióticos comparado con el control, ni medido como porcentaje de días en UCI con tratamiento antibiótico (Tabla 4) ni como consumo medio de antibióticos (Tabla 5).

Tabla 4. Resultados de exposición a tratamiento antibiótico: estancia en UCI con tratamiento antibiótico

Estudio	PCT	Control	<i>p</i>
Layios 2012*	62,6 % ± 34,4 %	57,7 % ± 34,4 %	0,11
Maravic-Stojkovic 2011	nd	nd	nd
Najafi 2015	128 días*	320 días*	0,003

* % de días de UCI con tratamiento antibiótico.

nd: no descrito.

Tabla 5. Resultados de exposición a tratamiento antibiótico: dosis diaria media por cada 100 días de estancia en UCI

Estudio	PCT	Control	<i>p</i>
Layios 2012	147,3 ± 206	141,1 ± 139,6	0,96
Maravic-Stojkovic 2011	nd	nd	nd
Najafi 2015	nd	nd	nd

nd: no descrito.

Además, los dos estudios en los que el algoritmo de PCT para inicio de tratamiento supuso una reducción de la exposición a antibióticos, analizaron otras variables relacionadas con dicho tratamiento. Así, Najafi *et al.*, 2015 observaron que la reducción de exposición no afectó a la curación de los pacientes, es decir, no encontraron diferencias significativas en la curación tras el tratamiento antibiótico entre el grupo PCT y el grupo control

(90 % vs. 86,6 %, $p = 0,38$). Por otro lado, en el estudio de Maravic-Stojkovic *et al.*, 2011 el mayor uso de antibióticos en el grupo control no protegía de todas las infecciones sobre todo de las urinarias. Estos datos sugieren que el algoritmo podría ayudar a la adecuación del tratamiento.

Estancia en UCI

Los tres estudios han analizado la duración de la estancia en UCI como días de estancia, sin embargo dos de ellos recogieron la mediana (Layios, 2012; Najafi, 2015) mientras que el tercer estudio mostró la media de los días de estancia en UCI. También, en algunos casos detallan el rango o el rango intercuartil del estimador (Tabla 6).

Estudio	PCT	Control	p
Maravic-Stojkovic 2011 (media)	5,74±11,49	6,97±11,6	0,45
Layios 2012 (mediana)	7 (RIQ: 4-16)	7 (RIQ: 4-18)	0,38
Najafi 2015 (mediana)	4 (rango 2-20)	6 (rango 2-28)	0,01

RIQ: rango intercuartil.

Los resultados encontrados en los estudios son contradictorios respecto a la duración estancia en UCI.

Estancia en hospital

Solo dos estudios aportaban información sobre la duración de la estancia hospitalaria, aunque los dos estudios medían los días de duración cada uno ha presentado los datos mediante un estimador diferente uno ha estimado la media y el otro la mediana. En ambos estudios los estimadores no han encontrado diferencias significativas en el tiempo de estancia hospitalaria entre el grupo de PCT y el grupo control.

Estudio	PCT	Control	p
Maravic-Stojkovic 2011 (media)	12,08±11,28	12,93±10,73	0,57
Layios 2012	nd	nd	nd
Najafi 2015 (mediana)	20 (rango 8-44)	22 (rango 6-65)	0,23

nd: no descrito.

El único estudio que detectó una reducción significativa en la duración de la estancia en UCI no encontró diferencia en la duración de la estancia hospitalaria (Najafi *et al.*, 2015).

En resumen

- En todos los estudios el uso de los niveles séricos de PCT para inicio de tratamiento antibiótico no afectó a la mortalidad intrahospitalaria no encontrando diferencias significativas entre el grupo PCT y el grupo control.
- En dos estudios el uso de los niveles séricos de PCT para inicio de tratamiento antibiótico supone una reducción significativa de la exposición a antibiótico, por el contrario en el tercer estudio no se encontró dicha reducción, aunque en este último estudio hubo falta de adherencia al protocolo establecido para la indicación de tratamiento antibiótico.
- En todos los estudios el uso de los niveles séricos de PCT para inicio de tratamiento antibiótico no supone una reducción significativa de la estancia hospitalaria aunque no está claro si podría reducir la estancia en UCI, los datos son contradictorios entre los estudios, solo uno de los estudios encontró diferencia en la duración de la estancia hospitalaria.

5. Discusión

Las personas ingresadas en UCI presentan una gran complejidad clínica, ya que se trata de pacientes cuya vida está en riesgo. Este hecho condiciona el interés por encontrar métodos de predicción de riesgo que ayuden a la toma de decisiones de forma precoz. En este sentido, la PCT se presenta como una herramienta que intentaría seleccionar los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar una sepsis, lo que permitiría administrar un tratamiento de forma inmediata mejorando sustancialmente el pronóstico. Si bien es cierto que para determinar el inicio del tratamiento antibiótico en pacientes con sospecha de sepsis la determinación de PCT no mostró mejoras en la supervivencia de estos pacientes, su utilización no afectaría a la mortalidad intrahospitalaria, mostrándose como una prueba segura. Esto permitiría teóricamente limitar la indicación de antimicrobianos ante la sospecha de sepsis sin poner en riesgo la vida del paciente.

En estos casos donde las diferencias entre dos intervenciones no son estadísticamente significativas surge la necesidad de valorar si esta ausencia de significación es producto de la falta de potencia estadística o si realmente se debe a que las dos intervenciones comparadas, en este caso la PCT y el cuidado estándar, son similares o equivalentes. En nuestro caso, el metanálisis solo incluye tres estudios lo que en principio podría sugerir que la muestra no es suficiente para detectar diferencias entre los grupos.

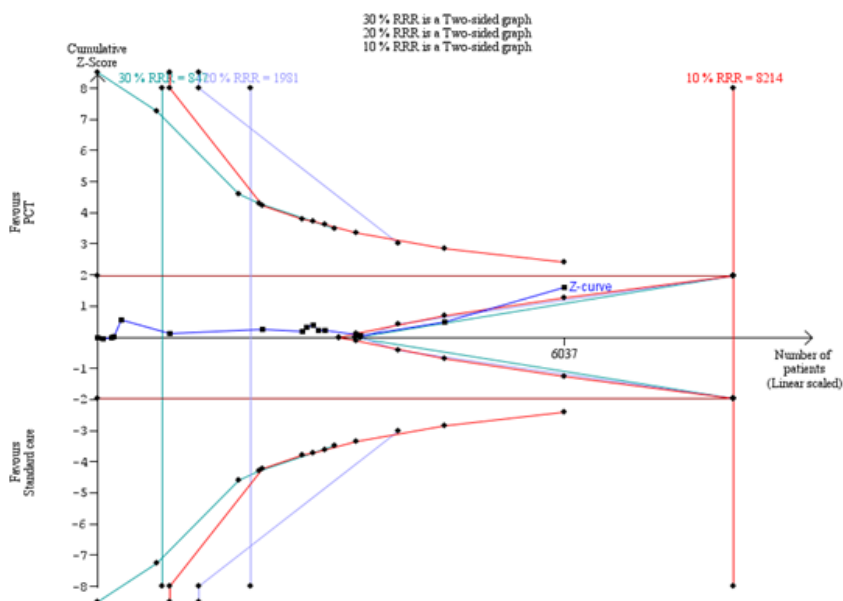
Para poder discernir si es necesaria una muestra mayor se ha realizado el análisis secuencial de ensayos (TSA) con la finalidad de estimar si la información disponible permite conocer si el uso de PCT reduciría un 30 % el riesgo relativo de muerte o si por el contrario aumentaría. Se ha considerado esta RRR ya que ha sido la encontrada tras la implementación de las recomendaciones de la campaña de supervivencia a sepsis cuyo objetivo era una reducción de mortalidad del 25 % (Herrán-Monge *et al.*, 2017).

La idea en TSA es que si la curva Z acumulativa cruza la prueba límite de monitoreo secuencial, se ha alcanzado un nivel de evidencia suficiente para establecer conclusiones, si por el contrario la curva Z no cruza el límite requerido no se ha alcanzado el tamaño de la información necesario para alcanzar una conclusión y se necesitarían más ensayos.

En nuestro informe, el TSA ha indicado que a pesar de no alcanzar el tamaño de muestra necesario la curva Z queda dentro de la zona de equivalencia lo que muestra que la información disponible con estos estudios es suficiente para indicar que no hay diferencias entre las dos intervenciones. Esto reforzaría la evidencia sobre la seguridad de la PCT.

Estos resultados de mortalidad están en concordancia con los publicados en revisiones sistemáticas previas en las que han valorado la PCT en UCI para cualquier indicación (inicio, cese o monitorización de tratamiento), en las que se observó que tanto a nivel global como por subgrupos de intervención no mostró diferencias significativas en mortalidad entre el uso de la PCT y el grupo control de cuidado estándar. Un TSA realizado con los estudios incluidos en una de estas revisiones incluyendo todas las indicaciones ha coincidido con el resultados de este informe mostrando una equivalencia entre PCT y cuidado estándar con respecto a la mortalidad (Lam *et al.*, 2018) (Figura 7).

Figura 7. Análisis secuencial de ensayos para una reducción relativa de riesgo de mortalidad del 30 %, 20 % y 10 %



Como se muestra en la Figura 7, no se observaron diferencias en mortalidad para 10, 20 y 30 % de RRR. Reforzando la seguridad general del uso de la PCT en pacientes ingresados en UCI.

El hecho de que el uso de los niveles séricos de PCT no afecte a la mortalidad intrahospitalaria indica la seguridad de la técnica en cuanto a la variable clínica más crítica y sería el primer paso para la inclusión de la técnica en la práctica habitual.

Por el contrario, sí se han observado resultados contradictorios en otra variable de interés como la exposición a antibiótico; no hay que olvidar que la finalidad de este biomarcador es la de identificar a aquellos pacientes que se beneficiarían de un tratamiento precoz antimicrobiano adecuando de esta manera su uso, reduciendo la sobreexposición y la resistencia bacteriana a antibióticos.

Los resultados de los estudios incluidos son contradictorios en la reducción de exposición a antibióticos, tanto medida como días de exposición o como pacientes expuestos. Dos de los estudios han mostrado reducción de uso de antibiótico (Nafaji *et al.*, 2015; Maravic-Stojkovic *et al.*, 2011) por el contrario el tercer estudio (Layos *et al.*, 2012) no ha encontrado esa reducción. Estas diferencias en cuanto a los resultados podrían explicarse por el propio diseño de los estudios, supeditado a las dificultades asociadas a los pacientes ingresados en UCI, donde tanto el cegamiento de los profesionales como la adherencia a los protocolos de la investigación está condicionada por la evolución clínica. En los estudios que muestran una reducción del uso de antibióticos la determinación de la PCT en el grupo intervención se lleva a cabo de una manera definida *a priori* y la decisión se tomó siguiendo un algoritmo de recomendación, por el contrario el estudio que no encuentra reducción en el consumo de antibióticos, la determinación de PCT en el grupo de estudio se realizó únicamente cuando aparecía la sospecha de infección; es decir, en este caso la prueba se ajustaba más a una herramienta de confirmación de infección que a una herramienta de detección precoz. De hecho los propios autores de este último estudio indicaban que prácticamente la mitad de las muestras de PCT eran $>1 \mu\text{g/L}$ y por lo tanto era fuertemente aconsejado el uso de tratamiento antibiótico y además, en el grupo de intervención el juicio clínico de los profesionales reemplazó las recomendaciones del protocolo marcadas por los niveles de PCT y más del 50 % de los pacientes con bajo nivel de PCT recibieron tratamiento antibiótico (solamente el 46,3 % de los pacientes con bajo nivel de PCT no fueron tratados con antibióticos).

No hay que obviar las posibles limitaciones de la presente revisión. Por un lado, aunque no se ha demostrado la existencia de heterogeneidad estadística en el metanálisis, sí parece probable la heterogeneidad clínica entre los estudios. Las características de los pacientes ingresados fueron distintas, así como los algoritmos de PCT utilizados en los estudios para el inicio de tratamiento, por lo que no es posible valorar el nivel de adecuación de cada uno. Tampoco utilizan la misma prueba para la cuantificación de la PCT en suero, aunque la comparación directa de las dos pruebas utilizadas en los estudios incluidos ha mostrado que el uso de una u otra no tendría una

influencia clínicamente relevante (Steinbach *et al.*, 2004). Por otra parte, la seguridad se ha valorado únicamente mediante la mortalidad no entrando en la valoración de otros posibles efectos adversos.

El gran número de estudios recuperados sobre este marcador de infección bacteriana pone en evidencia el interés suscitado en la comunidad científica. Sin embargo, en la mayoría de las revisiones en las que se ha valorado el uso de la PCT para guiar el tratamiento antimicrobiano se han incluido pacientes tanto con sepsis diagnosticada como con sospecha de infección, y han agregado en su síntesis diferentes usos de la PCT (inicio, continuación o retirada de tratamiento). Esta heterogeneidad en población e intervención hace muy difícil la extrapolación de los resultados y podrían enmascarar la población que realmente se beneficiaría así como la verdadera utilidad de la prueba (Claxton *et al.*, 2017; Lam *et al.*, 2018).

Por otra parte, como marcador de sepsis los resultados obtenidos hasta la fecha sugieren que la PCT por sí sola no parece ser suficiente para el diagnóstico, lo cual no significa que su determinación no pueda ser de ayuda junto con criterios clínicos en la valoración general del paciente y en la decisión terapéutica más adecuada (Wacker, Prkno, Brunkhorst & Schlattmann, 2013; Hoeboer, van der Geest, Nieboer & Groeneveld, 2015).

6. Conclusiones

La utilización de los niveles en sangre de PCT como algoritmo de inicio de tratamiento antibiótico en pacientes ingresados en UCI no modifica la mortalidad (Grade: calidad evidencia moderada).

La evidencia procedente de los estudios con menor riesgo de sesgos apuntan a que la utilización de los niveles de PCT como algoritmo de inicio de tratamiento antibiótico podría reducir la exposición a antibióticos en pacientes ingresados en UCI.

7. Referencias

- Aguayo-Albasini, J.L., Flores-Pastor, B., Soria-Aledo, V. (2014). Sistema GRADE: Clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cirugía Española*, 92, 82-88. doi:10.1016/j.ciresp.2013.08.002.
- Albrich, W.C. & Harbarth, S. (2015). Pros and cons of using biomarkers versus clinical decisions in start and stop decisions for antibiotics in the critical care setting. *Intensive Care Medicine* 41, 1739–1751. doi: 10.1007/s00134-015-3978-8.
- Becker, K.L., Nylén, E.S., White, J.C., Müller, B. & Snider, R.H. Jr. (2004). Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89, 1512-1525. doi: 10.1210/jc.2002-021444.
- Bisbal, M., Jouve, E., Papazian, L., de Bourmont, S., Perrin, G., Eon, B. & Gainnier, M. (2014). Effectiveness of SAPS III to predict hospital mortality for post-cardiac arrest patients. *Resuscitation*, 85, 939-944. doi: 10.1016/j.resuscitation.2014.03.302.
- Cassini, A., Högberg, L.D., Plachouras, D., Quattrocchi, A., Hoxha, A., Simonsen, G.S.,... Burden of AMR Collaborative Group. (2019). Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 19, 56-66. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4.
- Castella, X., Artigas, A., Bion, J. & Kari, A. (1995). A comparison of severity of illness scoring systems for intensive care unit patients: results of a multicenter, multinational study. The European/North American Severity Study Group. *Critical Care Medicine*, 23, 1327-1335.
- Claxton, A.J., Thompson-Leduc, P., Kirson, N.Y., Rice, B., Hey, J., Iankova, I., ... Schuetz P. (2018). Efficacy and Safety of Procalcitonin Guidance in Patients with Suspected or Confirmed Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Critical Care Medicine*, 46, 691-698. doi: 10.1097/CCM.0000000000002928.

- Higgins JPT, Green S (editors). Assessing risk of bias in included studies. En: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011 [acceso enero 2018]. URL: www.cochrane-handbook.org
- Costa e Silva, V.T., de Castro, I., Liaño, F., Muriel, A., Rodríguez-Palomares, J.R. & Yu, L. (2011). Performance of the third-generation models of severity scoring systems (APACHE IV, SAPS 3 and MPM-III) in acute kidney injury critically ill patients. *Nephrology, dialysis, Transplantation* 26, 3894-3901. doi: 10.1093/ndt/gfr201.
- Del Bufalo, C., Morelli, A., Bassein, L., Fasano, L., Quarta, C.C., Pacilli, A.M. & Gunella, G. (1995). Severity scores in respiratory intensive care: APACHE II predicted mortality better than SAPS II. *Respiratory Care*, 40, 1042-1047.
- Ebrahimi, K., Vaisi Raigan, A.A., Jalali, R. & Rezaei, M. (2018). Determining and Comparing Predictive and Intensity Value of Severity Scores - "Sequential Organ Failure Assessment Score," "Acute Physiology and Chronic Health Evaluation 4," and "Poisoning Severity Score" - in Short-Term Clinical Outcome of Patients with Poisoning in an ICU. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 22, 415-421. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM_238_17.
- Fadaizadeh, L., Tamadon, R., Saeedfar, K. & Jamaati, H.R. (2012). Performance assessment of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Simplified Acute Physiology Score II in a referral respiratory intensive care unit in Iran. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, 50, 59-62. doi.org/10.1016/j.aat.2012.05.004.
- Herrán-Monge, R., Muriel-Bombín, A., García-García, M.M., Merino-García, P.A., Martínez-Barrios, M., Andaluz, D., ...GRECIA Network. (2017). Epidemiology and Changes in Mortality of Sepsis After the Implementation of Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *Journal of Intensive Care Medicine*, doi: 10.1177/0885066617711882.
- Hoeboer, S.H., van der Geest, P.J., Nieboer, D., Groeneveld, .AB. (2015). The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, 21, 474-81. doi: 10.1016/j.cmi.2014.12.026.
- Kelley, M.A. (2018). Predicting scoring systems in the intensive care unit. En Manaker, S & Finlay, G. (Ed.) *UpToDate*. Recuperado el 11 de mayo de 2018, desde www.uptodate.com/contents/predictive-scoring-systems-in-the-intensive-care-unit.

- Lam, S.W., Bauer, S.R., Fowler, R., Duggal, A. (2018). Systematic Review and Meta-Analysis of Procalcitonin-Guidance Versus Usual Care for Antimicrobial Management in Critically Ill Patients: Focus on Subgroups Based on Antibiotic Initiation, Cessation, or Mixed Strategies. *Critical Care Medicine*, 46, 684-690. doi: 10.1097/CCM.0000000000002953.
- Limongi, D., D'Agostini, C., Ciotti, M. (2016). New sepsis biomarkers. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 6, 516-519. doi: 10.1016/j.apjtb.2016.04.005
- Livingston, B.M., MacKirdy, F.N., Howie, J.C., Jones, R. & Norrie, J.D. (2000). Assessment of the performance of five intensive care scoring models within a large Scottish database. *Critical Care Medicine*, 28, 1820-1827.
- Lloyd, M.M., Kuyl, J.M. (2012). Comparison of three methods for procalcitonin analysis. *Medical Technology SA*, 26:48-52.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2015). Procalcitonin testing for diagnosing and monitoring sepsis (ADVIA Centaur BRAHMS PCT assay, BRAHMS PCT Sensitive Kryptor assay, Elecsys BRAHMS PCT assay, LIAISON BRAHMS PCT assay and VIDAS BRAHMS PCT assay). Diagnostic guidance 18. 2015. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg18>
- Pierrakos, C., Vincent, J.-L. (2010) Sepsis biomarkers: a review. *Critical Care*, 14,R15. doi: 10.1186/cc8872.
- Puñal-Rioboo, J., Baños Álvarez, E., Varela Lema, L., Castillo Muñoz, M.A., Atienza Merino, G., Ubago Pérez, R., ... López García, M. (2016). Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Red Española de Agencias de Tecnologías sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del conocimiento en Salud. Unidad de asesoramiento Científico-técnico, avalia-t.
- Sánchez-Casado, M., Hostigüela-Martín, V.A., Raigal-Caño, A., Labajo, L., Gómez-Tello, V., Alonso-Gómez, G., Aguilera-Cerna, F.M. (2016). Escalas pronósticas en la disfunción multiorgánica: estudio de cohortes. *Medicina Intensiva*, 40, 145-153. .doi.org/10.1016/j.medin.2015.03.005.
- Sicignano, A., Carozzi, C., Giudici, D., Merli, G., Arlati, S., Pulici, M., ARCHIDIA. (1996). The influence of length of stay in the ICU on power of discrimination of a multipurpose severity score (SAPS). *Intensive Care Medicine* 22, 1048-1051. doi./10.1007/BF01699226.

- Schuetz, P., Bretscher, C., Bernasconi, L., Mueller, B. (2017). Overview of procalcitonin assays and procalcitonin-guided protocols for the management of patients with infections and sepsis. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 17, 593-601. doi: 10.1080/14737159.2017.1324299.
- Steinbach, G., Rau, B., Debard, A.L., Javourez, J.F., Bienvenu, J., Ponzio, A. ... Schumann, G. (2004). Multicenter evaluation of a new immunoassay for procalcitonin measurement on the Kryptor System. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 42, 440-9. doi: 10.1515/CCLM.2004.077
- Urrutia, G. & Bonfill, X. (2010). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. *Medicina Clínica*, 135, 507-511.
- Vijayan, A.L., Vanimaya, Ravindran, S., Saikant, R., Lakshmi, S., Kartik, R., Manoj, G. (2017). Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *Journal of Intensive care*, 5:51. doi: 10.1186/s40560-017-0246-8.
- Vincent, J.L., Bihari, D., Suter, P.M., Bruining, H.A., White, J., Nicolas-Chanoin, M.H. ... Hemmer, M. EPIC International Advisory Committee. (1995). The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study. *JAMA*, 274, 639-644. doi:10.1001/jama.1995.03530080055041.
- Vincent, J.L., Rello, J., Marshall, J., Silva, E., Anzueto, A., Martin, C.D., ... Reinhart K (2009). International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 302, 2323–2329. doi: 10.1001/jama.2009.1754.
- Wacker, C., Prkno, A., Brunkhorst, F.M., Schlattmann, P. (2013). Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*, 13, 426-35. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70323-7.
- Wittekamp, B.H. & Bonten, M.J. (2012). Antibiotic prophylaxis in the era of multidrug-resistant bacteria. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 21, 767-772. doi: 10.1517/13543784.2012.681642
- Zimmerman, J.E., Kramer, A.A., McNair, D.S., Manila, F.M. (2006). Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Critical Care Medicine*, 34, 1297-1310. doi: 10.1097/01.CCM.0000215112.84523.F0.

8. Anexos

Anexo 1 Estrategias de búsquedas

Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R)
1946 to June 20, 2018

- 1 Critical Care/ or Intensive Care Unit/
- 2 ((intensive or critical) adj3 care).ti,ab.
- 3 Critical Illness/
- 4 (critical* adj3 (ill* or disease*)).ti,ab.
- 5 (ICU or ITU or SICU or MICU or CCU or CTU or IC).tw.
- 6 Emergencies/ or Emergency Medicine/ or Emergency Service,
Hospital/ or Emergency Medical Services/
- 7 emergenc*.ti,ab.
- 8 (emergency adj3 (medic* or servic* or ward*)).ti,ab.
- 9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8
- 10 Calcitonin/
- 11 (Procalcitonin or Pro-calcitonin or PCT or S-PCT or ProCT).ti,ab.
- 12 (calcitonin adj3 (precursor* or polyprotein* or polypeptide)).ti,ab.
- 13 Calcitonin Gene-Related Peptide/
- 14 ((CGRP* or CALC*) adj3 protein).ti,ab.
- 15 (brahms or KRYPTOR or b r a h m s).ti,ab.
- 16 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15
- 17 exp Anti-Bacterial Agents/
- 18 (antibacterial* or anti bacterial* or antibiotic* or anti-biotic*).ti,ab.
- 19 17 or 18
- 20 9 and 16 and 19
- 21 Comment/ or Letter/ or Editorial/ or News/ or (animal/ not (animal/
and human/)) or (In vitro/ not (In vitro/ and human/))
- 22 20 not 21

- 23 Meta-Analysis as Topic/ or meta analy*.tw. or metaanaly*.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic* adj (review* or overview*)).tw. or exp Review Literature as Topic/ or cochrane.ab. or embase.ab. or psychlit.ab. or psyclit.ab. or psychinfo.ab. or psycinfo.ab. or cinahl.ab. or "science citation index".ab. or bids.ab. or cancerlit.ab. or "reference list".ab. or bibliography*.ab. or hand-search*.ab. or "relevant journals".ab. or (manual adj1 search*).ab. or "selection criteria".ab. or "study selection".ab. or "data extraction".ab. or "data sources".ab. or (search adj1 strateg*).ab.
- 24 22 and 23
- 25 Randomized Controlled Trial.pt. or Randomized Controlled Trial as topic.sh. or Controlled Clinical Trial.pt. or Randomi?ed.ti.ab. or Placebo.ab. or Clinical Trials as Topic.sh. or Randomly.ti.ab. or Trial*.ti.
- 26 22 and 25
- 27 24 or 26

Embase

- 1 'intensive care'/exp OR 'intensive care' OR 'intensive care unit'/exp OR 'intensive care unit'
- 2 ((intensive OR critical) NEAR/3 care):ti,ab
- 3 'critical illness'/de
- 4 (critical* NEAR/3 (ill* OR disease*)):ti,ab
- 5 icu:ti,ab OR itu:ti,ab OR sicu:ti,ab OR micu:ti,ab OR ccu:ti,ab OR ctu:ti,ab OR ic:ti,ab
- 6 'emergency'/de OR 'emergency medicine'/de OR 'hospital emergency service'/de OR 'emergency health service'/de
- 7 emergenc*:ti,ab
- 8 (emergency NEAR/3 (medic* OR servic* OR ward*)):ti,ab
- 9 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8
- 10 'calcitonin'/de
- 11 procalcitonin:ti,ab OR 'pro calcitonin':ti,ab OR pct:ti,ab OR 's pct':ti,ab OR proct:ti,ab
- 12 (calcitonin NEAR/3 (precursor* OR polypeptide* OR polypeptide)):ti,ab
- 13 'calcitonin gene related peptide'/de
- 14 ((cgrp* OR calc*) NEAR/3 protein):ti,ab
- 15 brahms:ti,ab OR kryptor:ti,ab OR 'b r a h m s':ti,ab
- 16 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15

- 17 'antiinfective agent'/de
- 18 (antibacterial*:ti,ab OR anti:ti,ab) AND bacterial*:ti,ab OR antibiotic*:ti,ab OR 'anti biotic*':ti,ab
- 19 17 OR 18
- 20 9 AND 16 AND 19
- 21 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it
- 22 20 NOT 21
- 23 (meta AND 'analysis'/exp OR ((meta NEXT/3 analy*):ti,ab) OR metaanalys*:ti,ab OR ((systematic NEXT/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psychlit:ab OR psychinfo:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR cinhal:ab OR 'science citation index':ab OR bids:ab OR 'reference lists':ab OR bibliograph*:ab OR 'hand-search*':ab OR 'manual search*':ab OR 'relevant journals':ab) NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/exp NOT ('human'/exp AND 'animal'/exp)))
- 24 22 AND 23 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
- 25 ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR random*:de,it,ab,ti OR placebo:de,it,ab,ti OR blind:de,it,ab,ti) NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/exp NOT ('human'/exp AND 'animal'/exp)))
- 26 22 AND 25 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
- 27 24 OR 26

Pubmed_ ahead of print

- 1 ("Critical Care"[Title/Abstract]) OR "Intensive Care Units"[Title/Abstract]
- 2 ((intensive or critical) AND care)[TITLE/ABSTRACT
- 3 "Critical Illness"[Title/Abstract]
- 4 ((critical*[Title/Abstract] AND (ill*[Title/Abstract] OR disease*)) [Title/Abstract])
- 5 (ICU[Title/Abstract] OR ITU[Title/Abstract] OR SICU[Title/Abstract] OR MICU[Title/Abstract] OR CCU[Title/Abstract] OR CTU[Title/Abstract] OR IC[Title/Abstract])
- 6 emergenc*[Title/Abstract]
- 7 ((emergency[Title/Abstract] AND (medic*[Title/Abstract] OR servic*[Title/Abstract] OR ward*)) [Title/Abstract])

8 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7
 9 "Calcitonin"[Title/Abstract]
 10 (Procalcitonin[Title/Abstract] OR Pro-calcitonin[Title/Abstract] OR PCT
 [Title/Abstract] OR S-PCT[Title/Abstract] OR ProCT[Title/Abstract])
 11 "Calcitonin Gene-Related Peptide"[Title/Abstract]
 12 (calcitonin[Title/Abstract] AND (precursor*[Title/Abstract] OR
 polyprotein*[Title/Abstract] OR polypeptide)[Title/Abstract])
 13 (((CGRP*[Title/Abstract] OR CALC*[Title/Abstract] AND
 protein))[Title/Abstract])
 14 (brahms[Title/Abstract] OR KRYPTOR[Title/Abstract] OR b r a h m
 s[Title/Abstract])
 15 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14
 16 "Anti-Bacterial Agents"[Title/Abstract]
 17 (antibacterial*[Title/Abstract] OR anti bacterial*[Title/Abstract] OR
 antibiotic*[Title/Abstract] OR anti-biotic*[Title/Abstract])
 18 16 OR 17
 19 pubstatusaheadofprint OR inprocess[sb]
 20 8 AND 15 AND 18 AND 19

Cochrane Library

1 [mh "Critical Care"] or [mh "Intensive Care Unit"]
 2 ((intensive or critical) near/3 care):ti,ab
 3 [mh "Critical Illness"]
 4 (critical* near/3 (ill* or disease*)):ti,ab
 5 (ICU or ITU or SICU or MICU or CCU or CTU or IC):ti,ab
 6 [mh Emergencies] or [mh "Emergency Medicine"] or [mh "Emergency
 Service Hospital"] or [mh "Emergency Medical Services"]
 7 (emergenc*):ti,ab
 8 (emergency near/3 (medic* or servic* or ward*)):ti,ab
 9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8
 10 [mh Calcitonin]
 11 (Procalcitonin or Pro-calcitonin or PCT or S-PCT or ProCT):ti,ab
 12 (calcitonin near/3 (precursor* or polyprotein* or polypeptide)):ti,ab
 13 [mh "Calcitonin Gene-Related Peptide"]
 14 ((CGRP* or CALC*) near/3 protein):ti,ab

- 15 (brahms or KRYPTOR or b r a h m s):ti,ab
- 16 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15
- 17 [mh "Anti-Bacterial Agents"]
- 18 (antibacterial* or anti bacterial* or antibiotic* or anti-biotic*) .ti,ab
- 19 17 or 18
- 20 9 and 16 and 19 in Other Reviews and Trials

Anexo 2. Referencias excluidas tras lectura a texto completo

Ensayos clínicos aleatorizados	Referencia
Causas de exclusión	
Población distinta a la de interés	<p>van der Does Y., Limper, M., Jie, K.E., Schuit, S.C.E., Jansen, H., Pernot, N. ... Rood, P.P.M. (2018). Procalcitonin-guided antibiotic therapy in patients with fever in a general emergency department population: a multicentre non-inferiority randomized clinical trial (HTEMP study). <i>Critical Microbiology and Infection</i>, S1198-743X(18)30442-7. doi: 10.1016/j.cmi.2018.05.011. [Epub ahead of print].</p> <p>Drozhdov, D., Schwarz, S., Kutz, A., Grollmünd, E., Rasi, A.C., Steiner, D. ... Albrich, W.C. (2015). Procalcitonin and pyruvate-based algorithm reduces antibiotic use in urinary tract infections: a randomized controlled trial. <i>BMC Medicine</i>, 13, 104. doi: 10.1186/s12916-015-0347-y</p> <p>Huang, D.T., Yealy, D.M., Filbin, M.R., Brown, A.M., Chang, C.H., Doi, Y. ... ProACT Investigators (2018). Procalcitonin-Guided Use of Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection. <i>The New England Journal of Medicine</i>, 379, 238-249. doi: 10.1056/NEJMoA1802870.</p> <p>Long, W., Li, L.-J., Huang, G.Z., Zhang, X.M., Zhang, Y.C., Tang, J.G., ... Lu, G. (2014). Procalcitonin guidance for reduction of antibiotic use in patients hospitalized with severe acute exacerbations of asthma: a randomized controlled study with 12-month follow-up. <i>Critical Care</i>, 18, 471. doi: 10.1186/s13054-014-0471-7.</p> <p>Annane, D., Maxime, V., Falier, J. P., Mezher, C., Clech, C., Martel, P. ... Nardi, O. (2013). Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: a randomized controlled trial. <i>BMJ Open</i>, 3, pii: e002186. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002186.</p> <p>Bouadma, L., Luyt, C.E., Tubach, F., Cracco, C., Alvarez, A., Schwebel, C., ... PRORATA trial group. (2010). Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. <i>Lancet</i>, 375, 463-74. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61879-1.</p> <p>Daubin, C., Valette, X., Thollière, F., Mira, J.P., Hézera, P., Annanem D., ... BPCTree Study Group. (2018). Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study. <i>Intensive Care Medicine</i>, 44, 428-437. doi: 10.1007/s00134-018-5141-9</p> <p>Qu, R., Ji, Y., Ling, Y., Ye, C.Y., Yang, S.M., Liu, Y.Y., Guo, Z. (2012). Procalcitonin is a good tool to guide duration of antibiotic therapy in patients with severe acute pancreatitis. <i>A randomized prospective single-center controlled trial. Saudi Medical Journal</i>, 33, 382-7.</p> <p>Schuetz, P., Christ-Crain, M., Thomann, R., Falcomier, C., Wolbers, M., Widmer, I., ... ProHOSP Study Group. (2009) Effect of Procalcitonin-Based Guidelines vs. Standard Guidelines on Antibiotic Use in Lower Respiratory Tract Infections The ProHOSP Randomized Controlled Trial. <i>JAMA</i>, 302, 1059-1066. doi: 10.1001/jama.2009.1297</p>
PCT no usada para el inicio del tratamiento	<p>De Jong, (2016) Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. <i>The Lancet Infectious diseases</i>, 16, 819-827. doi: 10.1016/S1473-0999(16)00059-0.</p> <p>Shehabi, Y., Sterba, M., Garrett, P.M., Rachakonda, K.S., Stephens, D., Harrigan, P., ... ANZICS Clinical Trials Group. (2014). Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis: A randomized controlled trial. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i>, 190, 1102-10. doi: 10.1164/rccm.201408-1483OC.</p>
Estudio con población contenida en otra publicación	<p>Schuetz, P., Kutz, A., Grollmünd, E., Haubit, S., Demann, D., Vögeli, A., ... ProHOSP Study Group. (2014). Excluding infection through procalcitonin testing improves outcomes of congestive heart failure patients presenting with acute respiratory symptoms: results from the randomized ProHOSP trial. <i>International Journal of Cardiology</i>, 175, 464-72. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.06.022.</p>

Revisiones Sistemáticas	Referencia
Causas de exclusión	<p>Iankova, I., Thompson-Leduc, P., Kison, N.Y., Rice, B., Hey, J., Krause, A., ... Schuetz, P. (2018). Efficacy and Safety of Procalcitonin Guidance in Patients With Suspected or Confirmed Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Critical Care Medicine</i>, <i>46</i>, e91-e98. doi: 10.1097/CCM.0000000000002928.</p> <p>Ibrahim, W.H., Mushtaq, K., Reza, T., Kartha, A., Saleh, A.O., Malik, R.A. (2017). Effects of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and need for mechanical ventilation in patients with acute asthma exacerbation: Meta-analysis of randomized controlled trials. <i>International Journal of Infectious Diseases</i>, <i>65</i>, 75-80. doi: 10.1016/j.ijid.2017.10.005</p>
La RS datos agregados de poblaciones distinta a la de interés	<p>Lam, S.W., Bauer, S.R., Fowler, R., Duggal, A. (2018). Systematic Review and Meta-Analysis of Procalcitonin-Guidance Versus Usual Care for Antimicrobial Management in Critically ill Patients: Focus on Subgroups Based on Antibiotic Initiation, Cessation, or Mixed Strategies. <i>Critical Care Medicine</i>, <i>46</i>, 684-690. doi: 10.1097/CCM.0000000000002953.</p> <p>Huang, H.B., Peng, J.M., Weng, L., Wang, C.Y., Jiang, W., Du, B. (2017). Procalcitonin-guided antibiotic therapy in intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. <i>Annals of Intensive Care</i>, <i>7</i>, 114. doi: 10.1186/s13613-017-0338-6.</p> <p>van der Does, Y., Rood, P.P., Haagsma, J.A., Patka, P., van Gorp, E.C., Limper, M. (2016). Procalcitonin-guided therapy for the initiation of antibiotics in the ED: a systematic review. <i>American Journal of Emergency Medicine</i>, <i>34</i>, 1288-93. doi: 10.1016/j.ajem.2016.03.065.</p> <p>Kopterides, P., Siempos, I.I., Tsangaris, I., Tsantes, A., Armaganidis, A. (2010). Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Critical Care Medicine</i>, <i>38</i>, 2229-2241. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181f17b99.</p> <p>Matthalou, D.K., Niani, G., Koniogorgi, M., Poulakou, G., Armaganidis, A., Dimopoulos, G. (2012). An ESCM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. <i>Intensive Care Medicine</i>, <i>38</i>, 940-949. doi: 10.1007/s00134-012-2563-7.</p> <p>Mertz, D., Brooks, A., Irfan, N., Sung, M. (2015). Antimicrobial stewardship in the intensive care setting—a review and critical appraisal of the literature. <i>Swiss Medical Weekly</i>, <i>145</i>, w14220. doi: 10.4414/smw.2015.14220. eCollection 2015.</p> <p>Schuetz, P., Chiappa, V., Briel, M., Greenwald, J.L. (2011). Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. <i>Archives of Internal Medicine</i>, <i>171</i>, 1322-1331. doi: 10.1001/archinternmed.2011.318</p> <p>Schuetz, P., Müller B, Christ-Crain, M., Stolz, D., Tamm, M., Bouadma, L., ... Briel, M. (2012). Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2012, Issue 9. Art. No.: CD007498. DOI: 10.1002/14651858.CD007498.pub2.</p> <p>Schuetz, P., Wirz, Y., Sager, R., Christ-Crain, M., Stolz, D., Tamm, M., ... Mueller B. (2017). Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections (Review). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2017, Issue 10. Art. No.: CD007498. DOI: 10.1002/14651858.CD007498.pub3.</p> <p>Schuetz, P., Wirz, Y., Sager, R., Christ-Crain, M., Stolz, D., Tamm, M., ... Mueller B. (2018). Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. <i>The Lancet Infectious Diseases</i>, <i>18</i>, 95-107. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30592-3.</p> <p>Soni, N.J., Samson, D.J., Galaydick, J.L., Vats, V., Pitrak, D.L., Aronson, N. (2012). Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy. <i>Comparative Effectiveness Review No. 78</i>. AHRQ Publication No. 12(13)-EHC124-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. October 2012. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.</p> <p>Tang, H., Huang, T., Jing, J., Shen, H., Cui, W. (2009). Effect of procalcitonin-guided treatment in patients with infections: a systematic review and meta-analysis. <i>Infection</i>, <i>37</i>, 497-507. doi: 10.1007/s15010-009-9034-2</p> <p>Westwood, M.E., Ramaekers, B.L.T., Whiting, P., Tomini, F., Joore, M.A., Armstrong, N., ... Kleijnen, J. (2015). Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. <i>Health Technology Assess</i> 2015, 19(96). DOI: 10.3310/hta19960</p> <p>Zhang, T., Wang, Y., Yang, C., Dong, Y. (2017). Procalcitonin-guided antibiotic therapy in critically ill adults: a meta-analysis. <i>BMC Infectious Diseases</i>, <i>17</i>, 514. doi: 10.1186/s12879-017-2622-3.</p>
La RS datos agregados de diferentes poblaciones y de diferentes estrategias de PCT	

Revisiones Sistemáticas. Continuación	
Causas de exclusión	Referencia
PCT como estrategia mixta (inicio y duración de tratamiento antibiótico)	Heyland, D.K., Johnson, A.P., Reynolds, S.C., Muscedere, J. (2011). Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation. <i>Critical care Medicine</i> , 39, 1792-1799. doi: 10.1097/CCM.0b013e31821201a5.
RS con población contenida en otra publicación	Schuetz, P., Briel, M., Christ-Crain, M., Stolz, D., Bouadma, L., Wolff, M., ... Kristoffersen, K. (2012). Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. <i>Clinical Infectious Diseases</i> , 55, 651-662. doi: 10.1093/cid/cis464. Soni, N.J., Samsoni, D.J., Galaydick, J.L., Vats, V., Huang, E.S., Aronson, N., Pittak, D.L. (2013). Procalcitonin-guided antibiotic therapy: a systematic review and meta-analysis. <i>Journal of Hospital Medicine</i> , 8, 530-540. doi: 10.1002/jhm.2067
Estudio no original (Protocolo)	Schuetz, P., Briel, M., Christ-Crain, M., Wolbers, M., Stolz, D., Tamm, M., Bucher, H., Müller, B. (2008). Procalcitonin to initiate or withhold antibiotics in acute respiratory tract infections. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2008, Issue 4. Art. No.: CD007498. DOI: 10.1002/14651858.CD007498

Anexo 3. Características de los estudios

Estudio	Layios 2012
Diseño estudio	ECA prospectivo unicéntrico con 5 UCI realizado en Bélgica
Objetivo	Utilidad de la PCT para la reducción del consumo de antibióticos en UCI
Población	<p>Pacientes > 18 años y con < 48 h ingresados en una de la 5 UCI del hospital terciario. De 1501 paciente candidatos se seleccionaron 509 pacientes en UCI mixta. Admisión a la UCI procedente (Grupo PCT vs. Grupo control):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trauma: 9,7 % vs. 11,2 % • Cirugía programada: 8,5 5 vs. 9,2 % • Cirugía urgencias: 21,7 % vs. 21,1 % • Médico: 60,1 % vs. 58,6 % <p>No se detectaron diferencias significativas entre los dos grupos de estudio en la procedencia de admisión a UCI ($p = 0,97$)</p>
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo PCT: n= 258 PCT para inicio tratamiento antibiótico <ul style="list-style-type: none"> ○ Algoritmo de PCT utilizado para TAB : ○ Fuertemente desaconsejado: PCT <0,25 µg/L ○ Desaconsejado: PCT < 0, 5µg/L ○ Aconsejado: PCT > 0,5 µg/L ○ Fuertemente aconsejado: PCT > 1 µg/L • Grupo control: n= 251 terapia estándar basada en criterios clínicos y de laboratorio <p>Las determinaciones de PCT se realizan en ambos grupos sólo ante la sospecha de presencia de infección y solo se revela a los clínicos el resultado de los pacientes del grupo PCT</p>
Variables estudiadas	<p>Primarios: Días de la estancia en UCI con exposición a TAB</p> <p>Secundarios: Cambios en el estado crítico (SOFA), tasa de mortalidad y duración estancia en UCI</p>
Comentarios y limitaciones	<p>Los pacientes reingresados en UCI durante el periodo a estudio permanecieron en el mismo grupo</p> <p>No se observaron diferencias significativas en las características basales de los pacientes de los dos grupos de estudio</p> <p>Seguimiento: estancia en UCI</p> <p>Financiación: no documentada</p> <p>Limitaciones: la determinación de PCT en el grupo de estudio se realizó únicamente cuando aparecía la sospecha de infección; ajustándose más a una herramienta de confirmación de infección. La falta de cegamiento de los intensivistas podría inducir a una mayor sospecha de infección en el grupo de PCT</p> <p>El estudio muestra una falta de adherencia de los intensivistas al algoritmo de PCT en el grupo de intervención; así, estimaron que sólo el 46,3 % de los pacientes con niveles de PCT < 0,25 siguieron el algoritmo y no fueron tratados con antibióticos</p>

Estudio	Layios 2012			
Resultados	Primarios:			
	variable	PCT n = 258	GC n = 251	p
	% de estancia en UCI con ATB	62,6 ± 34,4	57,7 ± 34,4	0,11
	DDD/100 días en UCI (media)	147,3 ± 206	141,1 ± 136,9	0,96
	Secundarios:			
	variable	PCT n = 258	GC n = 251	p
	Mortalidad en UCI, n (%)	56 (21,7 %)	53 (21,1 %)	0,91
	Estancia en UCI: mediana (rango intercuartil)	7 (4-16)	7 (4-18)	0,38
	Evolución del paciente SOFamax	9,3 ± 4,9	9,1 ± 5,4	0,42
	Ventilación mecánica > 24h n (%)	150 (58,1)	149 (59,4)	0,79
Conclusiones	La determinación de PCT como estrategia para el inicio del TAB no parece reducir la exposición a antibióticos de los pacientes críticos ingresados en UCI y la PCT no parece ser un buen marcador de infección. Los autores no recomiendan su utilización			

Estudio	Maravic-Stojkovic 2011				
Diseño estudio	ECA prospectivo unicéntrico realizado en Serbia				
Objetivo	Valorar si la medida de PCT reducía el uso de antibióticos en pacientes ingresados en UCI tras cirugía cardíaca				
Población	205 pacientes consecutivos de cirugía cardíaca en UCI quirúrgica (bypass coronario, reconstrucción valvular o combinados)				
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> Grupo PCT: n=102 PCT para inicio tratamiento antibiótico En el grupo PCT: <ol style="list-style-type: none"> el número y la hora del día de las determinaciones de PCT estaban definidas a priori. Algoritmo utilizado para TAB : <ul style="list-style-type: none"> Desaconsejado TBA : PCT < 0,5 µg/L Aconsejado TBA: PCT > 0,5 µg/L la decisión última para el inicio de tratamiento antibiótico fue del médico responsable Grupo control: n = 103 terapia estándar basada en criterios clínicos y de laboratorio 				
Variables estudiadas	<ul style="list-style-type: none"> Primarios: Días exposición a TAB Secundarios: Cambios en el estado crítico (SOFA), tasa de mortalidad hospitalaria y duración estancia en UCI y en hospital 				
Comentarios y limitaciones	<p>Todos los pacientes recibieron antibióticos de manera profiláctica No se observan diferencias significativas en las características pre, peri y posoperatorias analizadas de los pacientes asignados a cada grupo En UCI controlaron diariamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> temperatura exámenes microbiológicos radiografía de tórax escala SOFA diariamente durante 3 días. <p>Seguimiento: hasta 1 año desde la entrada al estudio Financiación: no documentada</p>				
Resultados	Primarios:				
	variable	PCT n = 102	GC n = 103	P	RR (IC 95 %)
	% pacientes con TAB	19 %	47 %	<0,05	3,81 (2,03 – 7,17)
	Coste medio /paciente (€)	193,3 ± 636,6	372,1 ± 841,1	0,097	1,00 (0,99 – 1,01)
	Coste medio hospitalario/día (€)	8,0 ± 18,4	17,8 ± 36,3	0,02	1,00 (1,00 – 1,03)
	Secundarios:				
	No se encontraron diferencias significativas en la mayoría de las variables de resultado secundarias excepto en la incidencia de infecciones que fue significativamente menor en el grupo de PCT				
	variable	PCT n = 102	GC n = 103	P	RR (IC 95 %)
	Estancia media en UCI (días)	5,74 ± 11,49	6,97 ± 11,61	0,45	1,01 (0,99 – 1,03)
	Pacientes con complicaciones graves (Si/No)	40/62 (39,2 %)	41/62 (39,8 %)	0,48	0,89 (0,62 – 1,23)
Pacientes con infecciones (Si/No)	5/97 (4,9 %)	22/81 (21,3 %)	0,008	3,18 (1,35 – 7,49)*	
Mortalidad Global	7/102 (6,86 %)	8/103 (7,76 %)	0,80	1,14 (0,39 – 3,28)	
Rehospitalización (Si/No)	1/101 (0,99 %)	2/101 (1,98 %)	0,57	1,99 (0,18 – 22,40)	
Conclusiones	La determinación de PCT reduce la exposición a antibióticos de los pacientes tras cirugía cardíaca ingresados en UCI sin afectar a la mortalidad ni a complicaciones, infecciones, re-hospitalizaciones y costes en 1 año de seguimiento				
* las diferencias significativas en infecciones entre los dos grupos son debidas a las infecciones urinarias que fueron mayores en el grupo control					

Estudio	Najafi 2015			
Diseño estudio	ECA prospectivo unicéntrico simple-ciego realizado en Irán			
Objetivo	Evaluar el efecto de la PCT en el uso de antibióticos, resultados clínicos y mortalidad temprana en pacientes críticos ingresados en UCI			
Población	60 pacientes críticos con SRIS en UCI mixta. Diagnóstico de SRIS definido como al menos la aparición de dos de los siguientes síntomas: <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura corporal >38 °C o < 36 °C • Taquicardia > 90/min • Taquipnea > 20/min • Leucocitosis > 12x 10⁹/L o leucopenia < 4x10⁹/L 			
Intervención	Grupo PCT: n= 30 PCT para inicio tratamiento antibiótico Algoritmo de PCT utilizado para TAB : Fuertemente desaconsejado: PCT <0,5 µg/L (revisado a las 12 h) Desaconsejado: PCT 0, 5–2,0 µg/L (revisado a las 8 h) Aconsejado: PCT > 2,0 µg/L la decisión última para el inicio de tratamiento antibiótico fue del médico responsable Grupo control: n= 30 terapia estándar basada en criterios clínicos y de laboratorio			
Variables estudiadas	Primarios: Días exposición a TAB Secundarios: Cambios en el estado crítico (SOFA), tasa de mortalidad hospitalaria y duración estancia en UCI y en hospital			
Comentarios y limitaciones	No se observaron diferencias significativas en las características basales de los pacientes de los dos grupos de estudio Seguimiento: estancia hospitalaria Financiación: no documentada Limitaciones: el estudio incluye un número pequeño de pacientes (n = 60) ya que está diseñado para detectar una reducción del 30 % en el uso de antibióticos. No detectan diferencias significativas en las variables clínicas, lo que no significa que no existan. No permite la generalización de resultados al no poder valorar la eficacia y seguridad del algoritmo			
Resultados	Primarios:			
	variable	PCT n = 30	GC n = 30	p
	Días exposición a TAB	128	320	0,03
	Secundarios:			
	variable	PCT n = 30	GC n = 30	p
	SOFA 1 ^{er} día(media± SD)	5,4 ± 3,6	5,7 ± 2,8	0,76
	SOFA 2 ^{er} día(media± SD)	5,4 ± 4,2	5,76 ± 3,8	0,88
	Curación, n (%)	27 (90,5 %)	26 (86,6 %)	0,38
	Mortalidad hospitalaria, n (%)	5 (16,6 %)	4 (13,3 %)	0,71
Estancia en UCI (mediana días/rango)	4 / 2 – 20	6 / 2 – 28	0,01	
Estancia hospital (mediana días/rango)	20 / 8 – 44	22 / 6 – 65	0,23	
Conclusiones	La determinación de PCT reduce la exposición a antibióticos de los pacientes con SRIS ingresados en UCI sin afectar los resultados clínicos ni mortalidad			

Anexo 4. Control de sesgos

	Layos 2012	Maravic-Stojkovic 2011	Najafi 2015
Sesgo de selección	INCIERTO	BAJO	BAJO
Generación de la secuencia de aleatorización	No se describe el método de generación de la secuencia de aleatorización	“Aleatorización generada por ordenador“	“Aleatorización generada por ordenador“
Sesgo de selección	INCIERTO	INCIERTO	INCIERTO
Ocultación de la secuencia de asignación	No información. No se puede garantizar la ocultación de la secuencia de asignación. No se describe, aunque no se encontraron diferencias en las características de los dos grupos de pacientes en el momento de entrada en el estudio	No información. Sin diferencias en gravedad basal (EuroSCORE, plaquetas, leucos, tipo de cirugía, duración de la intervención, duración del bypass, tiempo de pinzamiento transversal de la aorta) entre los grupos de comparación	No información. No se encontraron diferencias en gravedad basal (SOFA y APACHE II) entre los grupos de comparación
Sesgo de realización	ALTO	ALTO	ALTO
Cegamiento de personal/pacientes	No se describe cegamiento de pacientes, aunque seguramente los pacientes no conocían el grupo al que pertenecían debido a la gravedad de los mismos No es posible cegamiento del personal sanitario, aunque no se puede descartar que conocer el grupo de estudio del paciente haya alterado la actitud terapéutica	No mencionan el cegamiento de los pacientes y clínicos. Seguramente los pacientes no conocían el grupo al que pertenecían debido a la gravedad de los mismos No es posible cegamiento del personal sanitario, aunque no se puede descartar que conocer el grupo de estudio del paciente haya alterado la actitud terapéutica En el grupo PCT la decisión última para el inicio de tratamiento antibiótico fue del médico responsable	Cegamiento de los pacientes No es posible cegamiento del personal sanitario, aunque no se puede descartar que conocer el grupo de estudio del paciente haya alterado la actitud terapéutica
Sesgo de detección	INCIERTO	INCIERTO	INCIERTO
Cegamiento del evaluador	No información. Aunque el no cegamiento no afectaría a los resultados ya que son objetivos (mortalidad, estancia, días de TTO)	No información. Aunque el no cegamiento no afectaría a los resultados ya que son objetivos (mortalidad, estancia, días de TTO)	No información. Aunque el no cegamiento no afectaría a los resultados ya que son objetivos (mortalidad, estancia, días de TTO)

	Layios 2012	Maravic-Stojkovic 2011	Najafi 2015
Sesgo de desgaste	BAJO	BAJO	BAJO
Datos de desenlace incompletos (pérdidas)	Aunque no mencionan si el análisis es por intención de tratar, no se registraron pérdidas en el estudio	Análisis por intención de tratar para controlar el sesgo de desgaste. No hay datos incompletos	No mencionan si el análisis es por intención de tratar pero no se registraron pérdidas No se registraron pérdidas
Sesgo de notificación	BAJO	BAJO	BAJO
Notificación selectiva de los desenlaces	Poco probable. Presentan los resultados de todas las variables de estudio presenten o no diferencias significativas entre los grupos	Poco probable. Presentan los resultados de todas las variables de estudio presenten o no diferencias significativas entre los grupos	Poco probable. Presentan los resultados de todas las variables de estudio presenten o no diferencias significativas entre los grupos No se ha realizado el análisis de regresión lineal, aunque se consideró de riesgo bajo ya que si la aleatorización es correcta los grupos son comparables, por lo que no sería necesario ajustar en el modelo
Otros	ALTO Poca adherencia a los resultados de PCT	INCIERTO No información	INCIERTO No información

Anexo 5. Calidad de la evidencia: GRADE

Nº estudios	Diseño estudios	Evaluación de la calidad					Nº de pacientes		Calidad*	Importancia desenlace
		Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	PCT	Control		
3	ECA	-1 Limitaciones en el cegamiento y adhesión al protocolo por lo que no se puede descartar provisión desigual de asistencia sanitaria	No I2 = 0 En todos los estudios los estimadores son similares al global	No Las comparaciones son directas y el resultado medido también	No El IC del estimador es estrecho (0,75-1,39) IC de los estudios similar al del efecto global	No se detecta sesgo de publicación	390	384	Moderada	Crítica* Priorizada desde el SNS-

* Calidad Grade (Aguayo-Albasini, Flores-Pastor & Sorita-Aledo, 2014).

Alta: alta confianza en los resultados. El cuerpo de la evidencia tiene pocas o ninguna deficiencia. Creemos que los resultados son concluyentes y más estudios no alteraran los mismos.

Moderada: moderada confianza en los resultados. El cuerpo de la evidencia tiene alguna deficiencia. Creemos que los resultados probablemente son concluyentes pero quedan algunas dudas.

Baja: confianza limitada en los resultados. El cuerpo de la evidencia tiene importantes deficiencias. Se necesitan más estudios antes de obtener conclusiones reales.

Muy baja: sin confianza en los resultados. No es apropiado establecer conclusiones, bien porque no hay evidencia o porque la evidencia disponible presenta deficiencias inaceptables.

