III CONGRESO
SEICAV

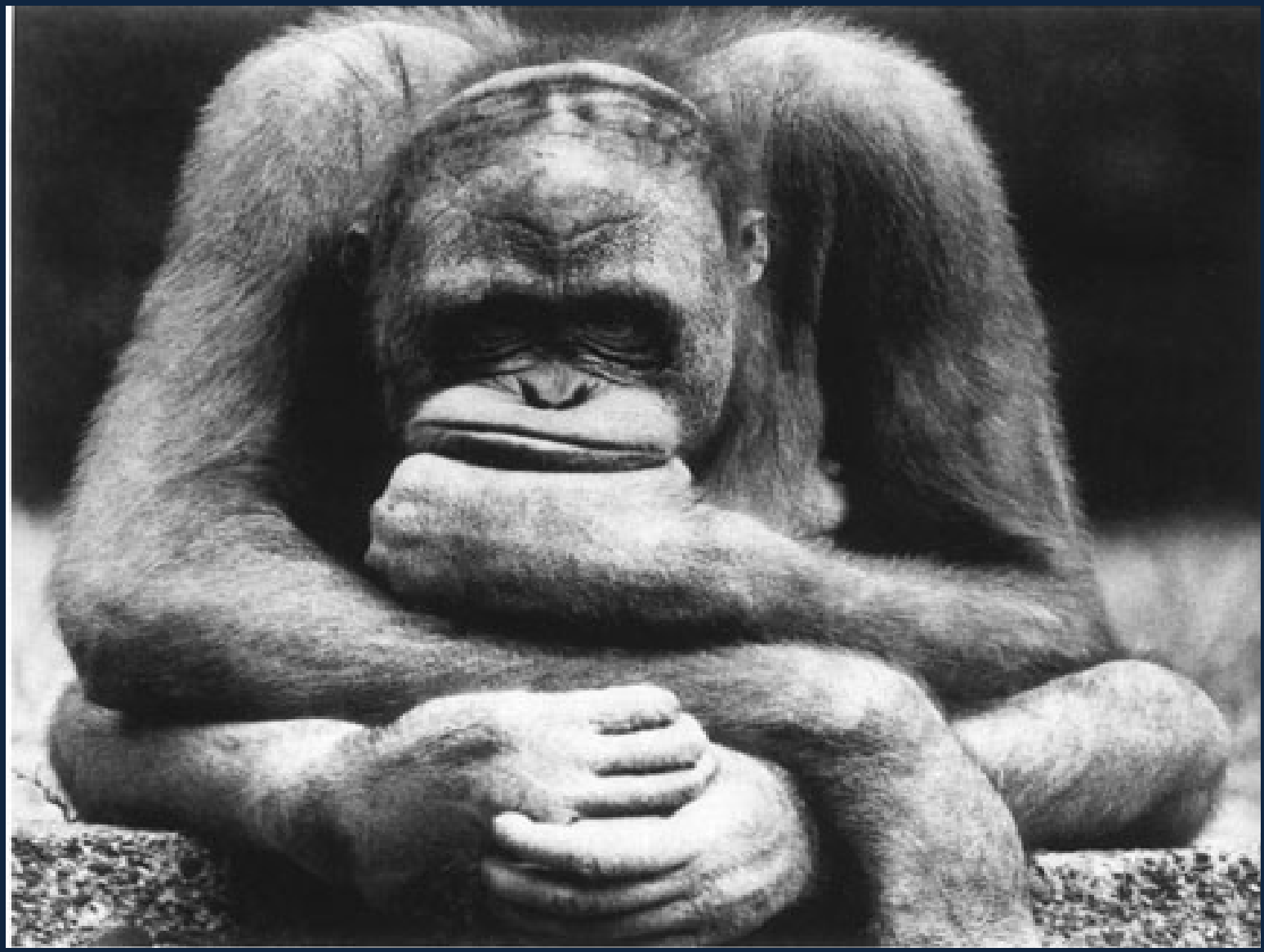
SEICAV
Sociedad Española de Infecciones Cardiovasculares

Del 23 al 25 de octubre de 2014
MÁLAGA

¿Cuál es la utilidad de los marcadores bioquímicos en la EI?

Dr. LLinares Mondéjar

E. Infecciosas. CH Juan Canalejo. A Coruña



Definición biomarcador

Molécula medible en muestra biológica cuyos niveles se constituyen en indicadores de que un proceso es normal o patológico y sirven para monitorizar el tratamiento

Biomarcador ideal

Establece un diagnostico precoz

Cuantifica la gravedad y estratifica el riesgo

Monitoriza la evolución y respuesta al trat.

New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers

Konrad Reinhart, Michael Bauer, Niels C. Riedemann and Christiane S. Hartog
***Clin. Microbiol. Rev.* 2012, 25(4):609. DOI: 10.1128/CMR.00016-12.**

- Alrededor de 200 biomarcadores
- Procalcitonina y Proteína C reactiva los mas estudiados

Dupuy *et al. Annals of Intensive Care* 2013, **3**:22
http://www.annalsofintensivecare.com/content/3/1/22

Annals of Intensive Care
a SpringerOpen Journal

REVIEW **Open Access**

Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I – currently available biomarkers for clinical use in acute infections

Anne-Marie Dupuy[1], François Philippart[2], Yves Péan[3], Sigismond Lasocki[4], Pierre-Emmanuel Charles[5,6], Martin Chalumeau[7,8], Yann-Eric Claessens[9], Jean-Pierre Quenot[5,10], Christele Gras-Le Guen[11], Stéphanie Ruiz[12], Charles-Edouard Luyt[13], Nicolas Roche[14], Jean-Paul Stahl[15], Jean-Pierre Bedos[16], Jérôme Pugin[17], Rémy Gauzit[18], Benoit Misset[2,19], Christian Brun-Buisson[20,21*], for the Maurice Rapin Institute Biomarkers Group

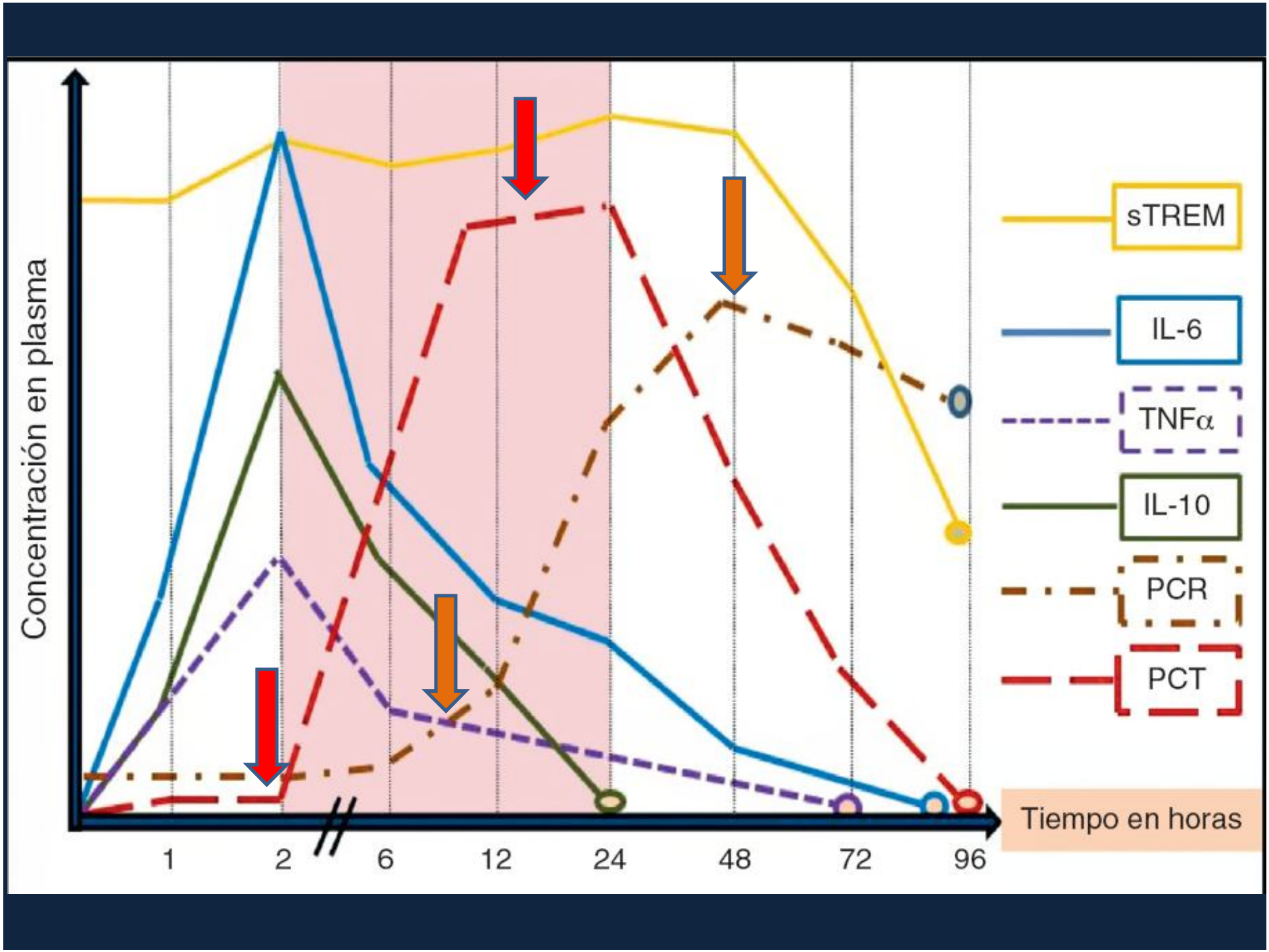
Proteína C reactiva

- Proteína de fase aguda liberada de los hepatocitos tras la estimulación de la IL-6 a IL-8 en respuesta a cualquier tipo de inflamación aguda, incluyendo infecciones víricas, bacterianas y otros procesos inflamatorios

- Valores varían con la edad, sexo y raza

Procalcitonina

- Proteína precursor polipeptídico de la calcitonina sintetizada primordialmente en glandula tiroides y células neuroendocrinas de pulmón
- Citoquinas y endotoxinas liberadas en procesos bacterianos inhiben el paso final de PCT a calcitonina → ↑ PCT
- Elevaciones después de trauma grave o cirugía y pacientes con shock cardiogénico.
  - Mejor paciente médicos que quirúrgicos


Concentración en plasma
sTREM
IL-6
TNFα
IL-10
PCR
PCT
Tiempo en horas
1
2
6
12
24
48
72
96

Biomarcadores en el diagnóstico de la endocarditis infecciosa

Suggested Modifications to the Duke Criteria for the Clinical Diagnosis of Native Valve and Prosthetic Valve Endocarditis: Analysis of 118 Pathologically Proven Cases

Cristiane C. Lamas and Susannah J. Eykyn

From the Division of Infection, United Medical and Dental School, St. Thomas' Hospital, London, United Kingdom

Clinical Infectious Diseases 1997; 25:713–9

Table 1. Proposed additional minor criteria for the Duke classification.

- Newly diagnosed splenomegaly
- Newly diagnosed clubbing
- Splinter hemorrhages
- Petechiae
- High erythrocyte sedimentation rate (ESR), defined as more than one and one-half times the upper limit of normal (ESR, >30 mm/h for patients <60 years of age; ESR, >50 mm/h for those >60 years of age [11])
- High C-reactive protein level, defined as >100 mg/L [11]
- Microscopic hematuria*
- Central nonfeeding venous lines
- Peripheral venous lines

Criteria	Assessment	No. of cases of NVE (n = 100)
Beth Israel	Probable	64
	Possible	27
	Rejected	9
Duke	Definite	83
	Two major criteria	68
	One major and three minor criteria	15
	Five minor criteria	0
	Possible	16
	Rejected	1
Suggested modifications	Definite	94
	Two major criteria	68
	One major and three minor criteria	26
	Five minor criteria	0
	Possible	5
	Rejected	1

11 criterios menores añadidos:

VSG (3), PCR (1), Catéter venoso central (1), hemorragias astilla (1), esplenomegalia (1), hematuria (2)

Suggested Modifications to the Duke Criteria for the Clinical Diagnosis of Native Valve and Prosthetic Valve Endocarditis: Analysis of 118 Pathologically Proven Cases

Cristiane C. Lamas and Susannah J. Eykyn

Division of Infection, United Medical and Dental School, St. Thomas' Hospital, London, United Kingdom

Conclusión

Los nuevos criterios modificados aumentan la sensibilidad sin alterar la especificidad

Comparación de la proteína C reactiva frente a procalcitonina

	Diagnóstico de IB frente a otras causas de RI no infecciosas		Diagnóstico de IB frente a IV	
	S	E	S	E
PCR	78% IC 95%: 70-85%	60% IC 95%: 38-79%	73% IC 95%: 62-82%	81% IC 95%: 55-93%
PCT	85% IC 95%: 76-91%	83% IC 95%: 68-92%	82% IC 95%: 65-92%	88% IC 95%: 50-98%

E: especificidad; IB: infección bacteriana; IC: intervalo de confianza; IV: infección viral; RI: respuesta inflamatoria; S: sensibilidad.

Adaptada de Simon et al.[45]. Erratum in: Clin Infect Dis. 2005;40:1386-8.

American Journal of Emergency Medicine 31 (2013) 935–941

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

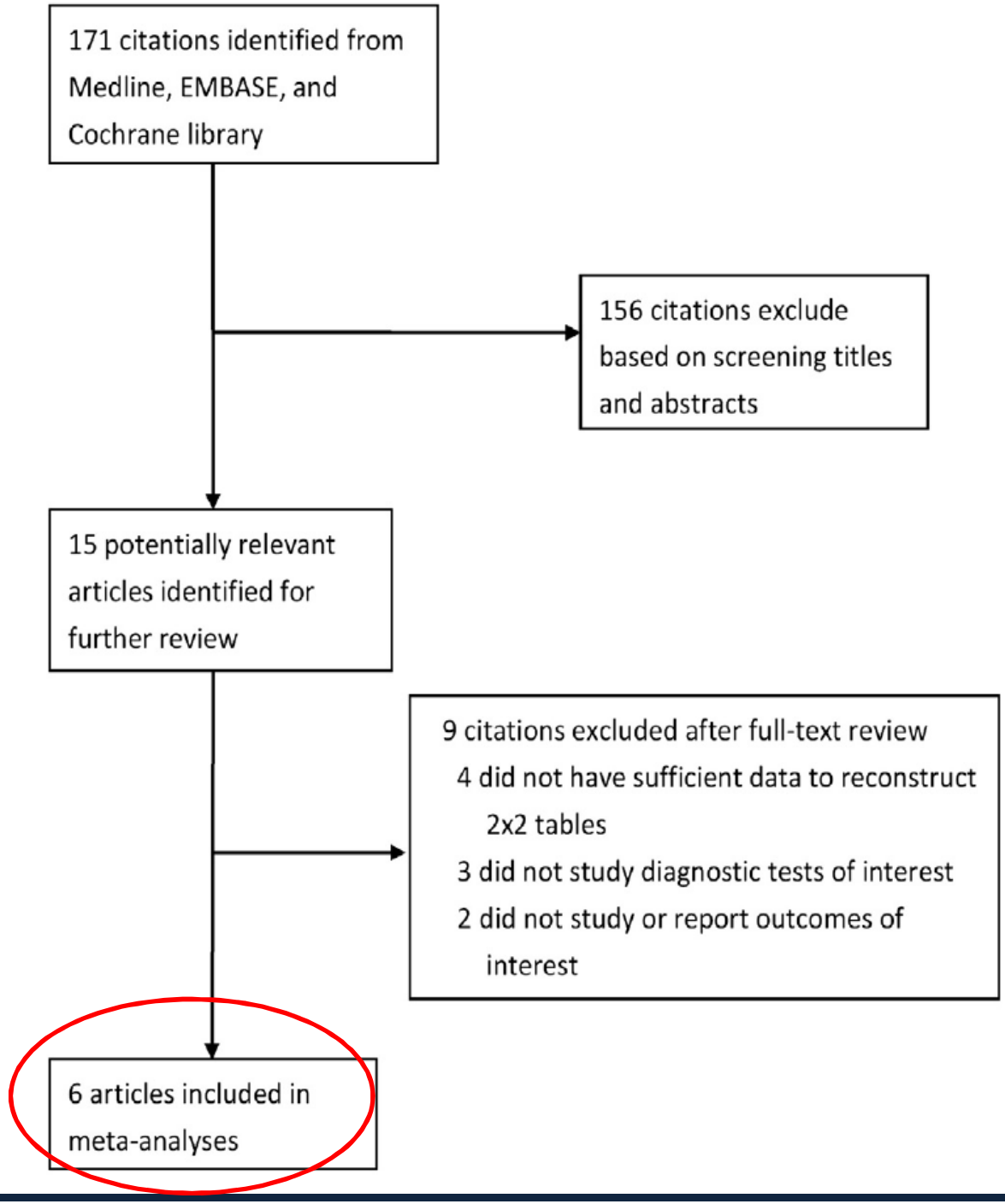
American Journal of Emergency Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ajem

Original Contribution

Role of procalcitonin in the diagnosis of infective endocarditis: a meta-analysis☆,☆☆

Chin-Wei Yu MD [a], Ling-I Juan MD [b], Shou-Chien Hsu MD [a], Chun-Kuei Chen MD [c], Chun-Wei Wu MD [c], Chien-Chang Lee MD MSc [d,e,*], Jiunn-Yih Wu MD [a,*]


171 citations identified from Medline, EMBASE, and Cochrane library
156 citations exclude based on screening titles and abstracts
15 potentially relevant articles identified for further review
9 citations excluded after full-text review
4 did not have sufficient data to reconstruct 2x2 tables
3 did not study diagnostic tests of interest
2 did not study or report outcomes of interest
6 articles included in meta-analyses

Role of procalcitonin in the diagnosis of infective endocarditis: a meta-analysis☆,☆☆

Chin-Wei Yu MD [a], Ling-I Juan MD [b], Shou-Chien Hsu MD [a], Chun-Kuei Chen MD [c], Chun-Wei Wu MD [c], Chien-Chang Lee MD MSc [d,e,*], Jiunn-Yih Wu MD [a,*]

- En los 6 estudios estudiados 1006 episodios con sospecha de EI
- 216 EI confirmadas (21,5%)
  - 4 usaron criterios de Duke. En 2 los modificados
- Solo 2/6 reportaron valor cutoff (0,5 μg/ml)
- Medición de niveles de PCT por 3 métodos distintos
- En 5 estudios se estudio el valor de PCR

Role of procalcitonin in the diagnosis of infective endocarditis: a meta-analysis☆,☆☆

Chin-Wei Yu MD [a], Ling-I Juan MD [b], Shou-Chien Hsu MD [a], Chun-Kuei Chen MD [c], Chun-Wei Wu MD [c], Chien-Chang Lee MD MSc [d,e,*], Jiunn-Yih Wu MD [a,*]

- Alta heterogenicidad encontrada con la PCT
- No ayuda a diferenciar EI de otros tipos infección
- Contando con Dx de EI en el 20% sospechas
- Mal valor predictivo + y -
  - 1 de cada 3 pacientes con PCR alto tienen EI
  - 1 de cada 8 con PCT negativo pueden tener EI

Conclusions: Current evidence does not support the routine use of serum PCT or CRP to rule in or rule out IE in patients suspected to have IE.

Biomarcadores en el seguimiento de la endocarditis infecciosa

Fever, C-Reactive Protein, and Other Acute-Phase Reactants During Treatment of Infective Endocarditis

Lars Olaison, MD, PhD; Harriet Hogevik, MD, PhD; Kjell Alestig, MD, PhD

Arch Intern Med. 1997;157:885-892

- Estudio prospectivo de 8 años de 193 episodios de EI
- No define bien ni a cuantos ni cuando se determina PCR

Fever, C-Reactive Protein, and Other Acute-Phase Reactants During Treatment of Infective Endocarditis

- Aumento PCR en 141/147 al inicio
- Mas elevación S. aureus
- Elevación si cirugía
- Elevación complicados vs no complicados

- Recaída no predecible
  - 4/5 PCR normal al final del tratamiento

European Heart Journal (2005) **26**, 1873–1881
doi:10.1093/eurheartj/ehi277

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®

Clinical research

Utility of serum C-reactive protein in assessing the outcome of infective endocarditis

Maija Heiro[1*], Hans Helenius[2], Jari Sundell[2], Pertti Koskinen[3], Erik Engblom[1], Jukka Nikoskelainen[1], and Pirkko Kotilainen[1]

- Estudio retrospectivo de 20 años (1980-1999) de 149 episodios de EI
- Medición semanal de PCR y VSG hasta semana 10
- Seguimiento hasta necesidad cirugía o 3 meses desde ingreso

Utility of serum C-reactive protein in assessing the outcome of infective endocarditis

- PCR elevada en todos, VSG normal en 14
- Ningún pacientes PCR normal en semana 10 falleció
- Ningún paciente con PCR normal en 4 semana preciso cirugía
- 69% con PCR elevada en 6 semana curaron sin complicaciones

Conclusion The normalization of C-reactive protein proved to be a good predictor of a favourable late outcome (surgery, death) of IE. Also WBC count proved useful in the assessment of patients with IE, but the value of ESR was negligible.

ORIGINAL INVESTIGATION

Prognostic Value of Serial C-Reactive Protein Measurements in Left-Sided Native Valve Endocarditis

Dominique W. M. Verhagen, MD; Jeroen Hermanides, MD; Joke C. Korevaar, PhD; Patrick M. M. Bossuyt, MD, PhD; Renee B. A. van den Brink, MD, PhD; Peter Speelman, MD, PhD; Jan T. M. van der Meer, MD, PhD

Arch Intern Med. 2008;

- Estudio prospectivo de 123 EI nativas
- Medición PCR al ingreso y después 3 veces por semana hasta final tratamiento
- Seguimiento 12 meses después suspensión tratamiento
- Mal pronostico: complicación o muerte

Prognostic Value of Serial C-Reactive Protein Measurements in Left-Sided Native Valve Endocarditis

- PCR inicial elevado en todas (+ S. aureus)
- No un punto de corte definido
- PCR elevada después de la primera semana de tratamiento o bajada lenta se asocia a un peor pronostico
- Los autores consideran que la PCR se debe realizar sólo en la primera semana

Cornelissen *et al. BMC Infectious Diseases* 2013, **13**:272
http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/272

BMC
Infectious Diseases

RESEARCH ARTICLE Open Access

Inflammatory parameters and prediction of prognosis in infective endocarditis

Christian G Cornelissen*, Dirk A Frechen, Karin Schreiner, Nikolaus Marx and Stefan Krüger

- Retrospectivo
- 50 pacientes con EI (11 protésicas)
- Determinación PCT y PCR solo al ingreso
  - No seguimiento
- PCT >0,5 inicial asociado a peor pronostico
  - Mejor valor predictor que PCR
  - Sospechar S. aureus

Ann Thorac Cardiovasc Surg 2014; 20: 48–54

Online February 15, 2013
doi: 10.5761/atcs.oa.12.02091

Original Article

Preoperative Increasing C-reactive Protein Affects the Outcome for Active Infective Endocarditis

Yuko Okada, MD, Mitsuharu Hosono, MD, Yasuyuki Sasaki, MD,
Hidekazu Hirai, MD, and Shigefumi Suehiro, MD

- Estudio retrospectivo de 109 EI operadas
- PCR medida al ingreso y cada 2-3 días
- División en 2 subgrupos antes cirugía
  - Aumento PCR
  - Disminución PCR

Table 1 Patients' profiles and clinical characteristics

Characteristics	Increasing CRP group (n = 29)	Decreasing CRP group (n = 80)	p value
Age (years)	60.5 ± 14.1	53.3 ± 14.6	0.008
Sex (male/female)	7:22	50:30	0.193
Body surface area (cm^2)	1.62 ± 0.19	1.55 ± 0.17	0.057
Smoking	13	33	0.738
Hypertension	10	15	0.084
Diabetes mellitus	8	14	0.246
Hyperlipidemia	6	11	0.378
Low respiratory function	10	12	0.246
Renal disturbance (Cre > 1.5 mg/dl)	6	10	0.286
Hemodialysis	4	3	0.058
Hepatopathy	7	15	0.369
History of cerebrovascular events	10	22	0.479
History of embolism	12	30	0.713
Nosocomial	6	11	0.378
MRSA infection	6	3	0.005
Arrhythmia	2	12	0.256
Left ventricular EF (%)	57.2 ± 11.1	61.6 ± 9.9	0.111
NYHA IV	13	20	0.047
CRP just before operation (mg/dl)	11.5 ± 9.2	4.0 ± 4.2	<0.001
First measured serum CRP (mg/dl)	7.1 ± 7.3	7.6 ± 6.1	0.598
Interval until operation (days)	7.3 ± 11.8	16.9 ± 21.0	0.012
Prosthetic valve endocarditis	6	18	0.840
Preoperative identification of the causative microorganism	14	46	0.392

- No diferencias de indicación quirúrgica

Table 3 Operative data

Characteristics	Increasing CRP group (n = 29)	Decreasing CRP group (n = 80)	p value
Aortic valve surgery	8	26	0.625
Mitral valve surgery	12	28	0.541
Tricuspid valve surgery	1	4	0.732
Multiple valves	7	18	0.857
Valve replacement	27	73	0.756
Valvuloplasty	1	4	0.732
Prosthetic valve endocarditis	6	18	0.840
Annular abscess formation	8	14	0.246
Surgical indication			
uncontrollable heart failure	8	27	0.543
uncontrollable infection	14	50	0.183

Original Article

Preoperative Increasing C-reactive Protein Affects the Outcome for Active Infective Endocarditis

Mayor mortalidad en grupo aumento PCR 34,5% vs 5% grupo con descenso PCR (p<0,001)

Table 5 Risk factor analysis for operative mortality: multivariate analysis

Characteristics	Odds ratio	95% CI	p value
Age	1.06	0.96–1.17	0.228
Diabetes mellitus	0.64	0.04–10.99	0.755
Low respiratory function	2.05	0.15–28.73	0.595
Renal disturbance (Cre >1.5 mg/dl)	0.32	0.02–6.13	0.448
Hemodialysis	1025.46	2.89–363587.12	0.021
Nosocomial	18.73	1.57–223.60	0.021
MRSA	1.08	0.04-28.88	0.962
NYHA IV	8.14	0.70–94.28	0.093
Preoperative serum CRP (mg/dl)	1.07	0.87–1.32	0.508
Increasing preoperative CRP (mg/dl)	18.15	1.03–320.78	0.048

Conclusion: The outcome of operations for patients with increasing preoperative CRP levels is poor. For treatment of active infective endocarditis, a better operative result is expected when preoperative CRP levels are decreasing.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2007) 26:587–590
DOI 10.1007/s10096-007-0319-z

CONCISE ARTICLE

Extension of antimicrobial treatment in patients with left-sided native valve endocarditis based on elevated C-reactive protein values

D. W. M. Verhagen · J. Hermanides · J. C. Korevaar · P. M. M. Bossuyt · R. B. A. van den Brink · P. Speelman · J. T. M. van der Meer

- Multicentrico holandes. 2000-2003
- Incluidas EI criterios Duke definitivo
- Prospectivo. No doble ciego
- Seguimiento 3 meses después suspender antibiot
- PCR al inicio y 3 veces semana

251 EI incluidas en 3 años

61 PCR> 0,5mg/dL al final duración tratamiento estándar

21 (34%) parar

- No recaídas
- 6 (29%) cirugía posterior*
- 0 exitus**

40 (66%) prolongación del tratamiento estandar

- **No recaídas**
- **17 (42%) cirugía posterior***
- **2 exitus****

* p=0.29
** p= 0.41.

Extension of antimicrobial treatment in patients with left-sided native valve endocarditis based on elevated C-reactive protein values

- No diferencias en nivel de PCR en 2 grupos
  - 3,8 mg/dl vs 2,9 mg/dl
- Duración media tratamiento
  - 31 estándar vs 44 prolongado
- Enfermedades concomitantes 24/61
  - No diferencias en los 2 grupos

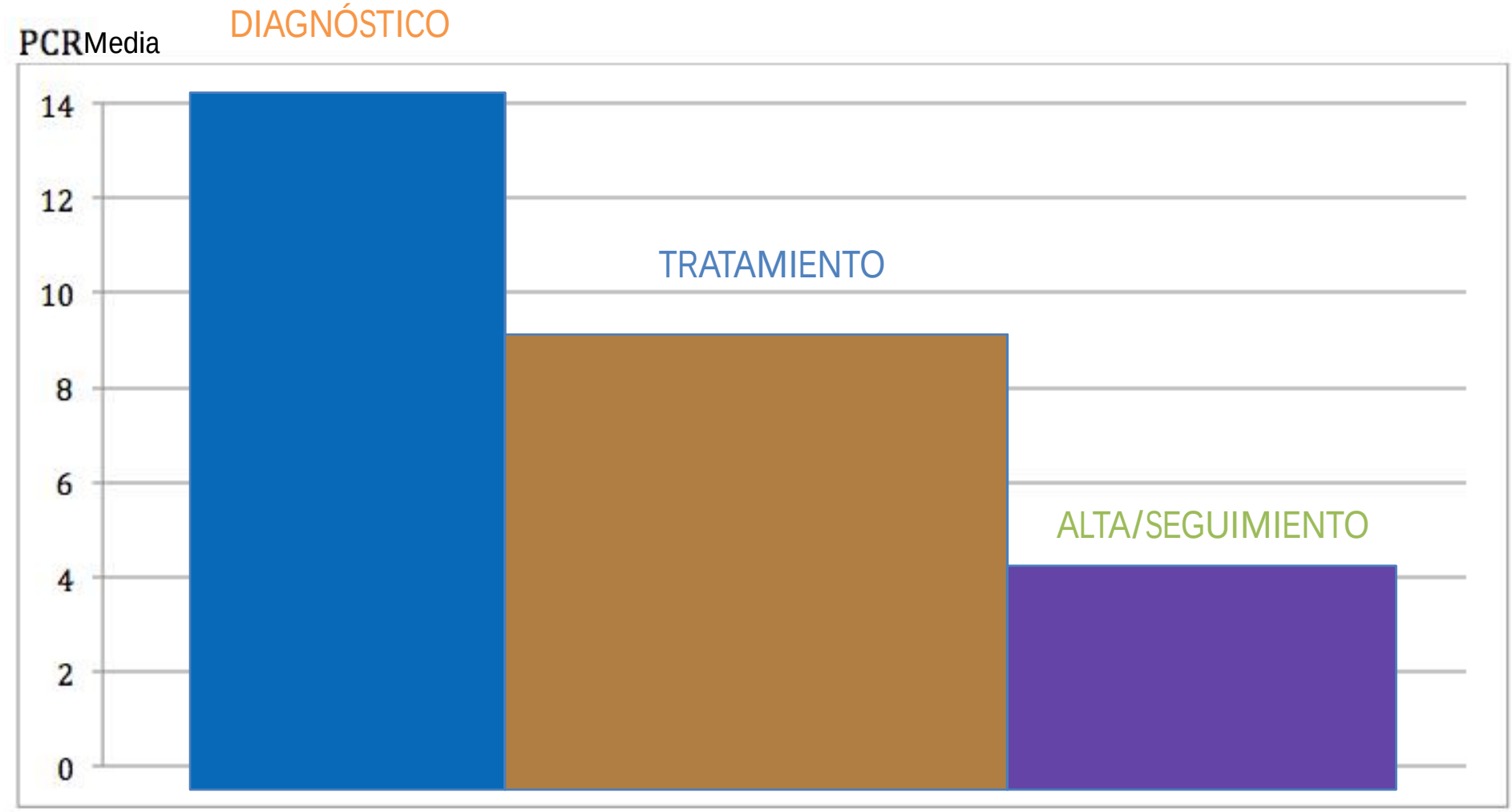
MARCADORES INFLAMATORIOS EN ENDOCARDITIS

CASOS GAMES 2008-2012
CHUAC

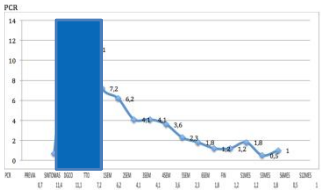
	TOTAL (123)
CLASIFICACIÓN CRITERIOS DUKE - **Endocarditis definida** - Endocarditis posible	 **100(81.3%)** 23 (18.7%)
EDAD - Media ± DE	 67 ± 15
SEXO - Hombres	 94 (76.4%)
VÁLVULA - **Endocarditis protésica**	 51 **(41.5%)**
LOCALIZACIÓN - Aórtica - Mitral - Tricuspídea - Pulmonar	 70 (56.9%) 42 (34,1%) 8 (6.5%) 3 (2.4%)
MICROBIOLOGÍA - Streptococcus spp. - Staphylococcus spp. - coagulasa negativa - aureus - MRSA 3 - MSSA 10 Enterococcus spp. - faecalis - faecium - Sin etiología - Otros	 37 (30.1%) 37 (30.1%) - 24 (64.9%) - 13 (35.1%) 21 (17.1%) - 20 (95.2%) - 1 (4.8%) 10 (8.1%) 18 (14.6%)
SINTOMATOLOGÍA - <2 semanas - >2 semanas - Desconocido	 20 (16.3%) 72 (58.5%) 31 (25.2%)

	TOTAL (123)
ADQUISICIÓN - Comunitaria - Nosocomial/ACS - Desconocido	 94 (76.4%) 24 **(19.5%)** 5 (4.1%)
Vegetación - Posible - Definida - Aórtica - Mitral - Tricuspídea - Pulmonar	 14 (11.4%) 76 (61.8%) 48 (39%) 38 (30.9%) 9 (7.4%) 2 (1.6%)
Complicaciones intracardíacas	21 **(17.1%)**
Insuficiencia valvular moderada/grave - Aórtica - Mitral - Tricuspídea	 37 (30.1%) 39 (31.7%) 19 (15.5%)
Insuficiencia cardíaca	47 (38.2%)
Fenómenos vasculares	10 (8.1%)
Bacteriemia persistente	10 (8.1%)
Evento vascular SNC	24 (19.5%)
Embolismos periféricos	38 (30.9%)
Cirugía valvular en ingreso	40 **(32.5%)**
Exitus hospitalario	32 **(26%)**
Recidiva	4 **(3.2%)**

PCR (mg/dL)



PCR media	PREVIA	SINTOMAS	DGCO	TTO	1SEM	2SEM	3SEM	4SEM	5SEM	6SEM	FIN	S1MES	S3MES	S6MES	S12MES
	0,7	11,4	11,1	7,2	6,2	4,1	4,1	3,6	2,3	1,8	1,2	1,2	1,8	0,5	1

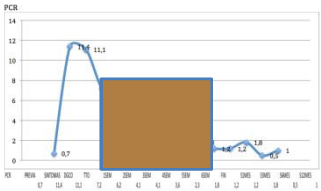


DIAGNÓSTICO

PCR ELEVADA EN EL DIAGNÓSTICO…

PCR > 1	N (%)	Media ± DE
Previo a tratamiento (33pac.)	33 (100%)	11.5 ± 8.7
Hasta 72h de tto (71 pac.)	68 (95.8%)	9.6 ± 7.6

PCR > 5	N (%)
Previo a tratamiento (33pac.)	25 (75.8%)
Hasta 72h de tto. (71 pac.)	32 (58.2%)



TRATAMIENTO

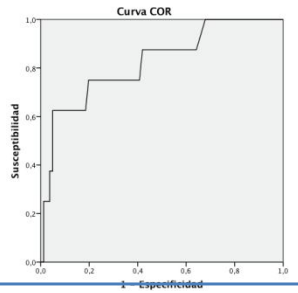
PCR ELEVADA DURANTE EL TRATAMIENTO…

- 11 de 89 (12,35%) evaluables normalizaron la PCR después de una semana de tratamiento

TRAS 1 SEMANA TTO.	N (89)	Media PCR máx.	p
SINTOMATOLOGÍA - <2 semanas - >2 semanas	12 51	8 (DE 9.3) 5 (DE 4.6)	0.045
EXITUS HOSPITALARIO - No - Si	81 8	4.6 (DE 4.9) 12.6 (DE 7.5)	<0.001

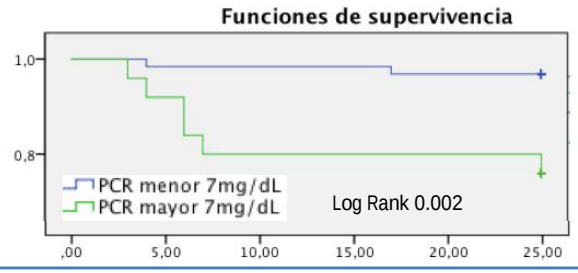
TRAS 2 SEMANAS TTO.	N (82)	Media PCR máx.	p
SINTOMATOLOGÍA - <2 semanas - >2 semanas	11 46	8.2 (DE 9.3) 3.9 (DE 4.3)	0.029
EXITUS HOSPITALARIO - No - Si	75 7	4 (DE 4.7) 11.5 (DE 8.1)	<0.001

PCR>7mg/dl tras 1 sem.tto (89pac)	Total (89)(%)	PCR<7 (64)	PCR>7 (25)	p
Exitus hospitalario	8 (9%)	2 (3.1%)	6 (24%)	0.020

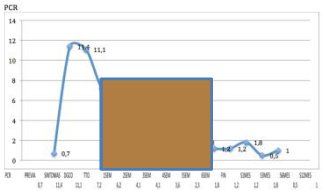


PCR>7 Y MORTALIDAD
AUC: 0.822
(0.661-0.983) p 0.003

S 75%
E 77.5%
Razón Probabilidad + 3.4



Semanas desde ingreso

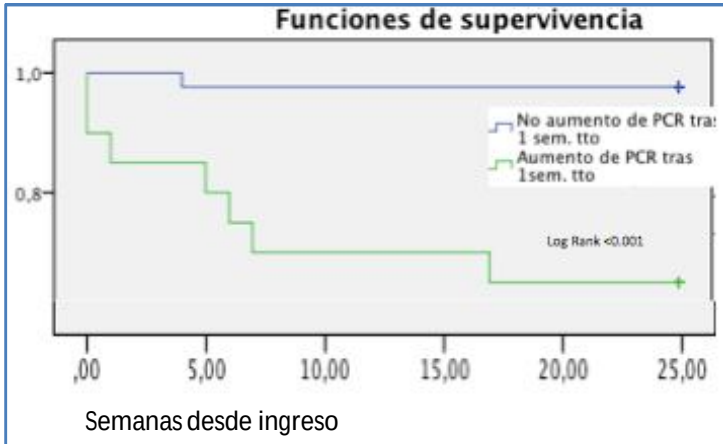


TRATAMIENTO

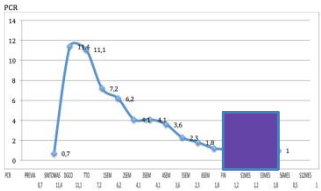
- VARIACIÓN DE PCR DURANTE EL TRATAMIENTO…

Descenso PCR>50% tras 1 semana de tratamiento (Respecto a PCR máx hasta 72h tto)	Total (63) (%)	NO (32)	SI (31)	p
Evento SNC	10 (15.9%)	8 (25%)	2 (6.5%)	0.082
Streptococcus spp.	28 (44.4%)	10 (31.3%)	18 (58.1%)	0.032
Exitus hospitalario	8 (12.7%)	7 (21.9%)	1 (3.2%)	0.053

Descenso PCR>20% tras 1 semana de tratamiento (Respecto a PCR máx hasta 72h tto)	Total (63) (%)	NO (23)	SI (40)	p
Complicación intracardíaca	12 (19%)	8 (34.8%)	4 (10%)	0.018
Exitus hospitalario	8 (12.7%)	7 (30.4%)	1 (2.5%)	0.003



Aumento de PCR tras 1 semana de tratamiento (Respecto a PCR máx hasta 72h tto)	Total (63) (%)	NO (43)	SI (20)	p
Exitus hospitalario	8 (12.7%)	1 (2.3%)	7 (35%)	0.001



ALTA

* NIVELES DE PCR AL ALTA…

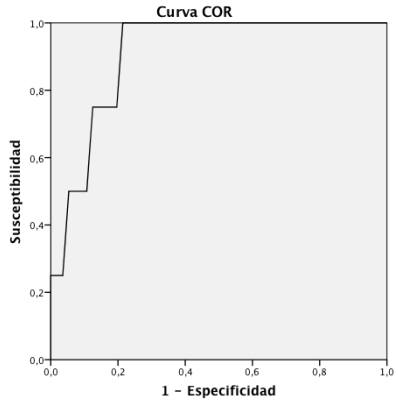
	TOTAL (60)	Media PCR (DE)	p
RECIDIVA			
- No	56 (93.3%)	1.2 (DE 1)	
- Si	4 (6.66)	4.2 (DE 3.7)	

* NIVELES MAS ELEVADOS…

PCR al ALTA	PCR<1 (31)	PCR>1 (29)	p
Recidiva	0	4 (13.8%)	0.049

PCR<1.5 (42)	PCR>1.5 (18)	p
0	4 (22.2%)	0.006

PCR<2 (46)	PCR>2 (13)	p
1 (2.2%)	3 (23%)	0.029



PCR>1.5 Y RECIDIVA

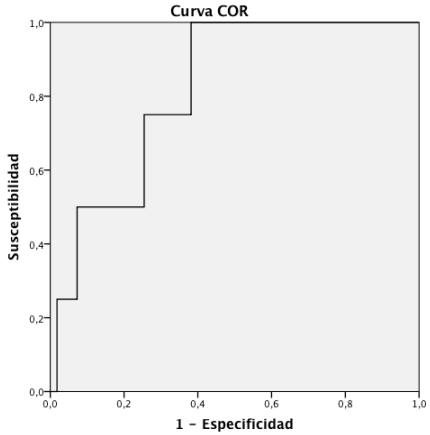
AUC 0.908 (0.81-1) p=0.007

S 100%
E 75%

Razón Probabilidad + 4

* DISMINUCIÓN DE PCR AL ALTA…

Disminución de PCR al alta	> 85% valor máx. (33 casos)	PCR <85% valor máx. (25 casos)	p
Recidiva	0	4 (16%)	0.049

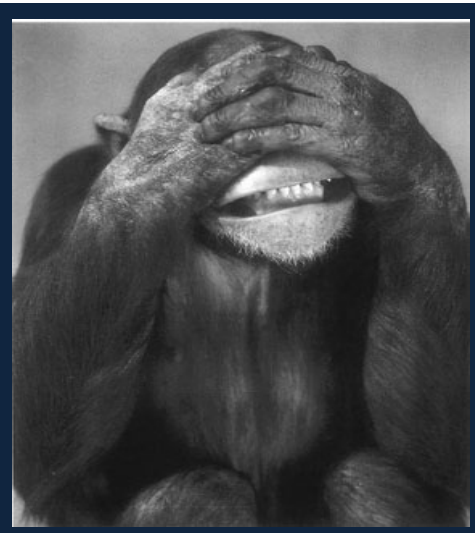


DESCENSO DE PCR <85% Y RECIDIVA

AUC 0.829 (0.67-0.99) p=0.029

S 100%
E 61%

RP+ 2.57



CONCLUSIONES

FALTAN ESTUDIOS RIGUROSOS

CONCLUSIONES
Diagnóstico

- Los biomarcadores no son de ayuda en el diagnostico de EI
- Procalcitonina el mas estudiado
- Si valor bajo reconsiderar el Dx de EI

CONCLUSIONES
Pronostico y seguimiento

- PCR biomarcador mas utilizado

- Normalización y descenso rápido asociado a menos complicaciones y mortalidad
  - 1ª semana importante

- Elevación por encima de la normalidad al final del trat. estándar aumenta riesgo recidiva

CONCLUSIONES
Pronostico y seguimiento (2)

- Elevación o persistencia de la PCR durante el trat. obliga a buscar alguna complicación

- ¿ Hay que prolongar el tratamiento si la PCR es elevada al final del tratamiento estándar ?

despacho médico

CUANDO VOY A UN CONGRESO
MI EXPECTATIVA
LO QUE PIENSA MI ESPOSA QUE HAGO
LO QUE PIENSAN MIS PADRES QUE HAGO
LO QUE PIENSAN MIS AMIGOS QUE HAGO
LO QUE REALMENTE HAGO