

Determinación temprana de sepsis mediante la prueba clínica de procalcitonina en pacientes pediátricos

Mario Alberto Torres Amaya,* Genaro Olvera López,** Iván Castorena Villa**

RESUMEN

Introducción. La sepsis es un padecimiento que se presenta con múltiples manifestaciones clínicas que son comunes a diversas patologías, lo cual hace necesario contar con una prueba diagnóstica para la determinación temprana de sepsis y con ello iniciar tratamiento de forma temprana para disminuir la morbimortalidad de esta patología. **Objetivo.** Determinar los niveles séricos de procalcitonina en pacientes pediátricos con sepsis o sospecha de sepsis. **Material y métodos.** Estudio prospectivo, longitudinal, prueba diagnóstica. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de sepsis de acuerdo con la definición de la última conferencia del consenso internacional para sepsis pediátrica del 2005. A los pacientes incluidos se les realizó medición de niveles séricos de procalcitonina al momento del diagnóstico de sepsis. **Resultados.** Se incluyó un total de 30 pacientes, 14 del sexo femenino y 16 del sexo masculino. La distribución por grupo de edad fue la siguiente: seis pacientes menores de 1 año, cinco de 1 a 2 años, seis de 2 a 5 años, tres de 6 a 12 años y diez mayores de 12 años. Se encontró una sensibilidad de 70% con una especificidad de 45%. **Discusión.** La medición de niveles séricos de procalcitonina en pacientes pediátricos con sospecha de sepsis es una herramienta útil para el diagnóstico de sepsis de origen bacteriano, de esta manera se justifica el inicio de antibioticoterapia ante un resultado anormal de procalcitonina.

Palabras clave: Procalcitonina, sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

ABSTRACT

Introduction. The sepsis is a condition that occurs with multiple clinical manifestations which are common to various pathologies, making it necessary to have a diagnostic test for early identification of sepsis and thus initiate early treatment to reduce morbidity and mortality of this pathology. **Objective.** To determine serum procalcitonin in pediatric patients with sepsis or suspected sepsis. **Material and methods.** Prospective, longitudinal study, diagnostic test. We included patients diagnosed with sepsis according to the definition of the last conference of international consensus for pediatric sepsis 2005. The patients included were carried out measuring serum procalcitonin at the time of diagnosis of sepsis. **Results.** A total of 30 patients, 14 female and 16 male were included. The breakdown by age group was as follows: six patients younger than 1 year, five of 1 to 2 years, six of 2 to 5 years, three of 6 to 12 years and ten over 12 years. We found a sensitivity of 70% with a specificity of 45%. **Discussion.** Measuring serum procalcitonin in pediatric patients with suspected sepsis is a useful tool for diagnosing bacterial sepsis, thus justifying the initiation of antibiotic therapy before a result of abnormal procalcitonin.

Key words: Procalcitonin, sepsis, systemic inflammatory response syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome séptico es un padecimiento que es difícil distinguir de otras patologías ya que los pacientes presentan diversas manifestaciones clínicas que enmascaran dicho padecimiento.

En 1993, Assicot y cols. publicaron la asociación entre infección bacteriana grave en niños y la elevación de la procalcitonina.¹

La procalcitonina es una proteína de 116 aminoácidos, con una secuencia idéntica a la pro hormona de la calcitonina de 32 aminoácidos. En condiciones normales la calcitonina es producida y secretada por las células C en la glándula tiroidea, a través de un proceso proteolítico de la pro hormona procalcitonina. Los niveles séricos normales de procalcitonina en humanos son menores de 0.1 ng/mL.²

* Jefe del Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital Juárez de México.
** Residentes de tercer año de Pediatría Médica del Hospital Juárez de México.



La procalcitonina es la pro hormona de la calcitonina. Ambas están presentes en plasma en altas concentraciones en el carcinoma medular de tiroides y en algunas neoplasias pulmonares. Sin embargo, la elevación de la procalcitonina sin aumento de la calcitonina sólo se ha documentado recientemente.³ De Werra I. y cols. demostraron la presencia de procalcitonina en plasma sólo tres horas después de la inyección intravenosa de endotoxina.⁴

En procesos infecciosos bacterianos es posible encontrar procalcitonina en la sangre y su producción se atribuye a un origen extratiroideo (macrófagos, monocitos, células neuroendocrinas del hígado, pulmones e intestino y otros tejidos). Recientemente se ha considerado que el tejido parenquimatoso se vuelve una fábrica de producción de procalcitonina al estímulo bacteriano en el organismo.⁵

La vida media de la procalcitonina es de 20 a 24 horas con alta estabilidad sérica, por lo que es ideal para su monitorización cada 24 horas en pacientes sépticos y en aquellos con riesgo de desarrollo de infección.⁵

La indicación más importante de la medición de la procalcitonina es como marcador diagnóstico de infección bacteriana cuando está presente un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), ya que diferencia el SRIS de origen bacteriano del viral y además su elevación correlaciona bien con el curso de la sepsis, desde sepsis grave hasta disfunción orgánica múltiple.⁶ Actualmente también se ha demostrado su elevación en padecimientos localizados, aunque no se ha podido determinar por qué se encuentra elevación de la procalcitonina aun sin presentar infección sistémica.⁷

La ruta de eliminación de la procalcitonina aún no se tiene clara, aunque probablemente se degrade por proteólisis y en donde la excreción renal tiene un papel menor.⁸

Son múltiples las indicaciones para la determinación de procalcitonina, siendo las principales:⁷

- Diagnóstico de infección bacteriana en SRIS.
- Monitorización de la terapia con antibióticos y evolución de la infección bacteriana.
- Diagnóstico diferencial de enfermedades inflamatorias y fiebre de origen desconocido.

Debido a la complejidad del estudio y tratamiento de la sepsis, se han estudiado por diferentes investigadores la utilidad de la procalcitonina en la determinación temprana de sepsis como son:

- Ugarte y cols. estudiaron un grupo de 186 paciente en unidad de cuidados intensivos médico quirúrgica, comparando la utilidad de la procalcitonina y de la proteína

C reactiva (PCR) encontrando su mejor punto de corte para la procalcitonina a los 0.6 ng/mL. Los niveles de procalcitonina mostraron menor sensibilidad y especificidad que los niveles de PCR (sensibilidad 67% vs. 71.8% y especificidad de 61% vs. 66% para procalcitonina y PCR respectivamente). La combinación de ambos resultados mostraron mejor discriminación de infección bacteriana (especificidad 82.2%), concluyendo que la procalcitonina no es un mejor marcador de infección bacteriana que la PCR.⁹

- Ruokonen y cols. valoraron neopterin y procalcitonina, con el mejor corte de la procalcitonina a un nivel de 0.8 ng/mL con sensibilidad de 68% y especificidad de 48% para la procalcitonina con un corte de 18 pg/L, con sensibilidad de 63% y especificidad de 78%, concluyendo que ambas fueron efectivas, pero no muy exactas para diferencias entre infección bacteriana y SRIS en el paciente crítico.¹⁰
- Los estudios de Selberg,¹¹ Harbarth¹² y los de Tugrul¹³ muestran una mejor sensibilidad y especificidad de la procalcitonina para el diagnóstico de sepsis bacteriana en la unidad de cuidados intensivos.

MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo fue medir los niveles séricos de procalcitonina en pacientes con diagnóstico de sepsis o sospecha de sepsis.

Se incluyeron pacientes que ingresaron al Servicio de Pediatría del HJM en edades desde el primer día de vida hasta los 17 años de edad, con el diagnóstico de sepsis a los cuales se les tomaron muestras de sangre para determinación de prueba diagnóstica de procalcitonina en forma no aleatorizada.

Se realizó la determinación de procalcitonina mediante examen inmunocromatográfico (BRHAMS) para la determinación en suero o plasma. La cantidad de sangre requerida fue de 3 mL, con tiempo de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente (18 a 39 °C). El tipo de resultados fue cuantitativo. Se tomó como valor positivo un valor mayor de 0.5 ng/mL.

Se definió como sospecha de sepsis a aquellos pacientes con datos de respuesta inflamatoria, con dos o más datos de los siguientes (uno de ellos deber ser la temperatura o la cuenta leucocitaria):

- Temperatura corporal > 38.5 o < 36 °C.
- Taquicardia o bradicardia.
- Taquipnea: > de 60 por minuto en lactantes, mayor de 50 en niños.
- Cuenta de leucocitos mayor de 12,000 o 10% de segmentados.

Se definió como sepsis como datos de respuesta inflamatoria en presencia o como resultado de una infección sospechada o confirmada.

Se definió como infección sospechada o confirmada (por cultivo o reacción en cadena de la polimerasa) causada por cualquier patógeno o síndrome clínico asociado a alta probabilidad de infección. Evidencia de infección en el examen clínico, imagen o pruebas de laboratorio (leucocitos en líquido normalmente estéril, perforación visceral, radiografía simple compatible con neumonía, exantema petequeial o purpúrico o púrpura fulminante).

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 16.0 para Microsoft. Se utilizaron pruebas para estimar la sensibilidad y especificidad, así como para la validez de los resultados.

Criterios de inclusión:

- Se incluyeron a todos los pacientes que ingresaron a la división de pediatría con diagnóstico de sepsis.
- Pacientes que cursen con proceso infeccioso actual.
- Pacientes que tengan la edad correspondiente entre un día de vida y 17 años de edad.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que cursen con diagnósticos diferentes al diagnóstico de sepsis.
- Pacientes que hayan sido evaluados previamente con procalcitonina.
- Pacientes mayores de 17 años.
- Pacientes prematuros.
- Pacientes con infección viral comprobada.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que cursen con cuadro de infección con germen aislado.
- Pacientes en los que no se pueda realizar la prueba.
- Pacientes que se les aplica la prueba y el resultado es dudoso.
- Pacientes que presenten reacción cruzada con algún otro elemento.

RESULTADOS

Se incluyó un total de 30 pacientes, de los cuales 16 fueron del sexo masculino y 14 del sexo femenino (Figura 1). La distribución por grupo de edad fue la siguiente: seis pacientes menores de 1 año, cinco pacientes de 1 a 2 años, seis pacientes de 3 a 5 años, tres pacientes de 6 a 12 años

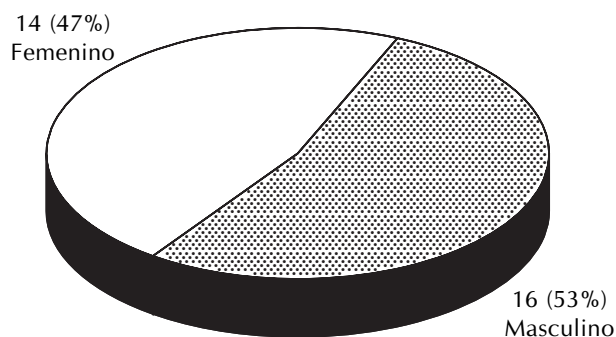


Figura 1. Distribución de pacientes de acuerdo al sexo.

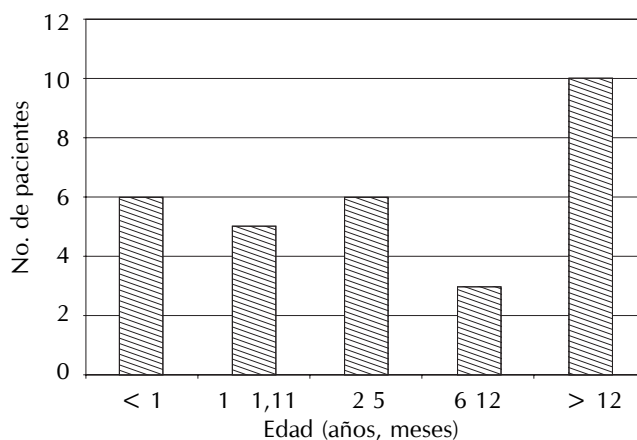


Figura 2. Distribución de pacientes por grupo de edad.

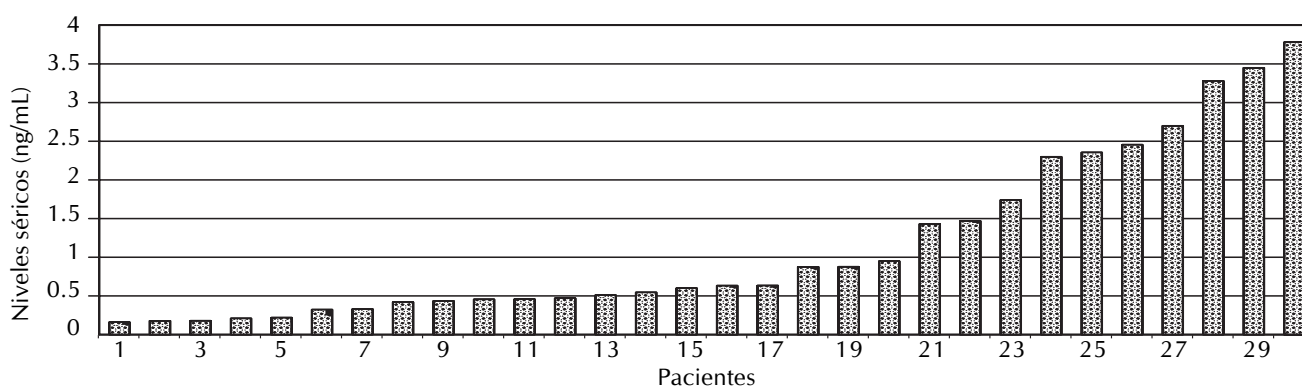
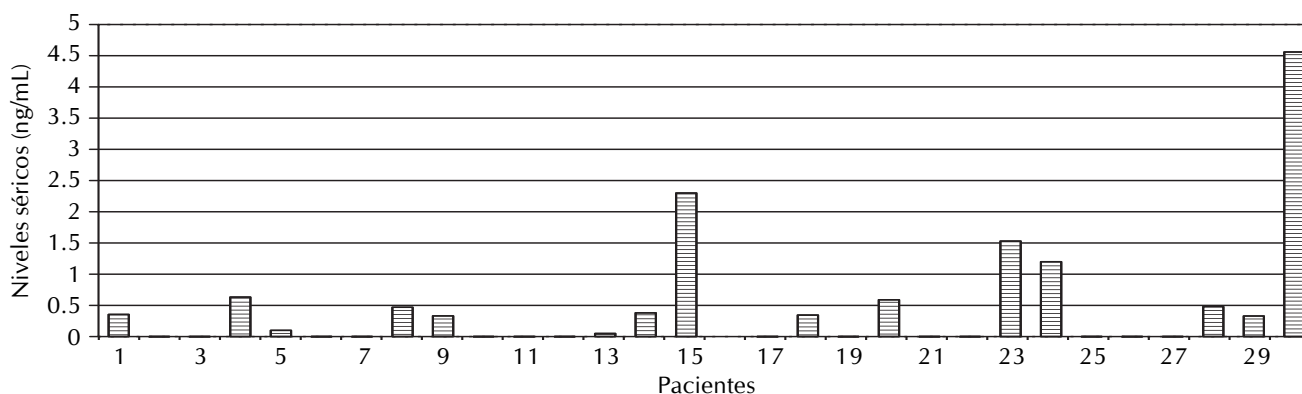
y diez pacientes mayores de 12 años (Figura 2). En el cuadro 1 y en las figuras 3 y 4 se muestran los niveles séricos de procalcitonina al momento del diagnóstico de sepsis y en algunos casos el nivel a las 72 horas posterior al inicio de tratamiento antibiótico; cabe mencionar que todos los pacientes con diagnóstico de sepsis y con niveles de procalcitonina mayor de 0.5 ng/mL se inició el tratamiento antibiótico. De los 30 pacientes incluidos, sólo 10 tuvieron sepsis confirmada por hemocultivo positivo (33.3%). De estos, tres de ellos fueron falsos negativos y siete verdaderos positivos (Figuras 5 y 6).

De los treinta pacientes incluidos en el estudio, 10 tuvieron hemocultivo positivo, de estos siete fueron verdaderos positivos y tres falsos negativos, por lo que se obtuvieron 11 falsos positivos y nueve verdaderos negativos (Cuadro 2).

Se obtuvo una sensibilidad de 70% con intervalo de confianza de 95%, una especificidad de 45% (con intervalo de confianza de 95%). El valor predictivo positivo fue de 38.89% (intervalo de confianza de 95%) y un valor predictivo negativo de 75% (con intervalo de confianza de 95%) (Cuadro 3).

Cuadro 1. Pacientes con hemocultivos positivos y resultado de procalcitonina sérica.

No. paciente	PCT al diagnóstico (ng/mL)	A las 72 h (ng/mL)	No. paciente	PCT al diagnóstico (ng/mL)	A las 72 h (ng/mL)
1	0.16	0.355	16	0.634	
2	0.179		17	0.635	
3	0.18		18	0.876	0.345
4	0.21	0.628	19	0.878	
5	0.22	0.1	20	0.95	0.59
6	0.324		21	1.43	
7	0.33		22	1.47	
8	0.42	0.47	23	1.74	1.53
9	0.435	0.332	24	2.3	1.2
10	0.456		25	2.356	
11	0.458		26	2.456	
12	0.47		27	2.7	
13	0.51	0.05	28	3.28	0.48
14	0.546	0.38	29	3.45	0.33
15	0.6	2.3	30	3.78	4.56

**Figura 3.** Niveles séricos de procalcitonina al diagnóstico de sepsis.**Figura 4.** Niveles séricos de procalcitonina a las 72 h del inicio de tratamiento antibiótico.

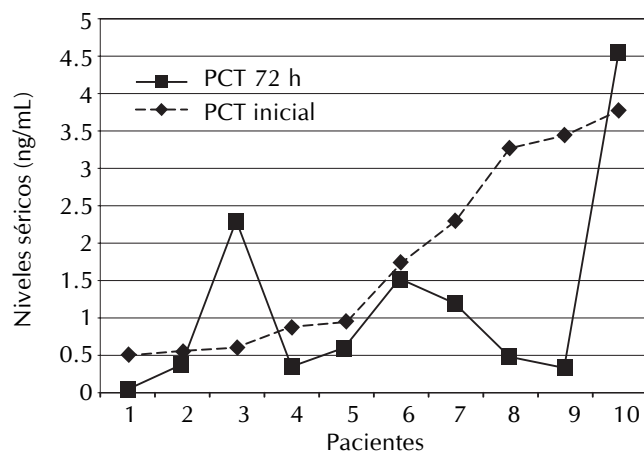


Figura 5. Evolución de niveles séricos de procalcitonina a las 72 h de inicio del tratamiento en pacientes con niveles anormales de procalcitonina al diagnóstico de sepsis.

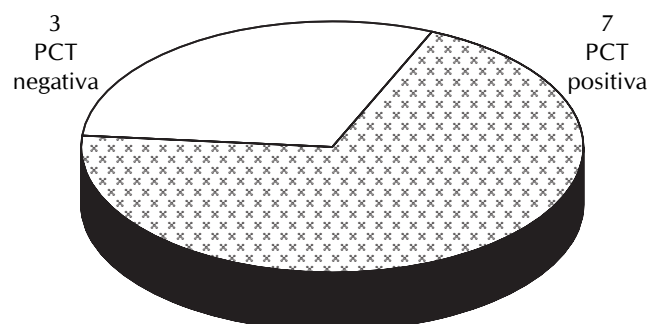


Figura 6. Pacientes con hemocultivos positivos y resultado de procalcitonina sérica.

DISCUSIÓN

La sepsis sigue siendo uno de los principales diagnósticos que afectan en gran medida la morbilidad y mortalidad de los pacientes. El diagnóstico temprano de dicha entidad es difícil de establecer con criterios clínicos, lo cual puede retrasar el tratamiento oportuno de estos pacientes. Actualmente se dispone de métodos de laboratorio, los cuales son herramientas diagnósticas de gran valor para el clínico y para el inicio de tratamiento oportuno.

En años recientes se ha demostrado que la procalcitonina es un marcador específico de infección bacteriana; sin embargo, los estudios demuestran variabilidad en la sensibilidad y especificidad de ésta para el diagnóstico correcto y la evidencia en población pediátrica es escasa.

En nuestro estudio encontramos mayor predominio en el sexo masculino; sin embargo, esto guarda relación con los diagnósticos de ingreso del paciente ya que en la literatura no se reporta predominio de sexo en los pacientes con sepsis. Lo mismo ocurre en el número de pacientes en los diferentes grupos etarios, en donde encontramos mayor número de pacientes en los pacientes mayores de 12 años.

Encontramos que los niveles séricos de procalcitonina se encontraron elevados en 66% de los pacientes con diagnóstico de sepsis, encontrando una sensibilidad de 70% (intervalo de confianza de 95%), lo cual es comparable con los diversos estudios reportados anteriormente.⁹ En lo que respecta a la especificidad, encontramos que ésta fue muy baja (45%, con intervalo de confianza de 95%) con respecto a los que se reporta en la literatura.⁹

Cuadro 2. Relación de pacientes incluidos en el estudio.

	Sepsis confirmada		Total
	Positivo	Negativo	
Procalcitonina			
Positivo	7	11	18
Negativo	3	9	12
Total	10	20	30

Cuadro 3. Resultados de la prueba diagnóstica.

	95% I.C.		
		(%)	Límite inferior (%)
Prevalencia de la enfermedad	33.33	17.94	52.86
Pacientes correctamente diagnosticados	53.33	34.64	71.20
Sensibilidad	70.00	35.37	91.91
Especificidad	45.00	23.83	67.95
Valor predictivo positivo	38.89	18.26	63.86
Valor predictivo negativo	75.00	42.84	93.31



De los pacientes con procalcitonina elevada 30% presentó niveles séricos mayores de 2 ng/mL, lo cual es prácticamente un diagnóstico de sepsis de origen bacteriano de acuerdo al corte mostrado en reportes previos.¹² El resto de estos pacientes presentó niveles mayores de 0.5 ng/mL, los cuales sugieren fuertemente sepsis de origen bacteriano pero debe complementarse el diagnóstico con las condiciones clínicas del paciente.¹²

La respuesta mostrada en los niveles de procalcitonina posterior al inicio de antibioticoterapia mostró descenso en ocho de los 10 pacientes con seguimiento; sin embargo, éste no fue el objetivo del estudio por lo que deberán realizarse estudios posteriores para determinar el valor de los niveles séricos de procalcitonina en el seguimiento en respuesta al tratamiento.

En este estudio nuestra finalidad no fue establecer el impacto sobre la mortalidad de los pacientes, por lo que será necesaria la realización de estudios posteriores para medir el impacto sobre estas áreas. Tampoco se realizaron análisis de correlación con otros parámetros para diagnóstico de sepsis como la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular, las cuales en conjunto con la procalcitonina elevan la sensibilidad y especificidad de manera notable para el diagnóstico de sepsis de origen bacteriano.

Una de las limitantes de nuestro estudio es que la muestra de pacientes es pequeña, esto debido a que en nuestro hospital el diagnóstico de sepsis es poco frecuente por lo que se deberán realizar estudios con un número mayor de pacientes, así como en un periodo de tiempo más prolongado.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio concluimos que la prueba de procalcitonina es una herramienta de apoyo con una sensibilidad aceptable para el diagnóstico de sepsis clínicamente y consideramos que la elevación de ésta debe tomarse en cuenta para el inicio de la antibioticoterapia.

REFERENCIAS

- Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, Guilbaud J. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet* 1993; 341(8844): 515-8.
- Weglöhner W, Struck J, Fischer-Schulz C, Morgenthaler NG, Otto A, Bohuon C, Bergmann A. Isolation and characterization of serum procalcitonin from patients with sepsis. *Peptides* 2001; 22(12): 2099-103.
- Müller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrin & Metab* 2001; 86: 396-404.
- De Werra I, Jaccard C, Cooradin SB, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors and procalcitonin concentrations: comparison in patients with septic shock. *Critical Care Medicine* 1997; 25(4): 607-13.
- Becker KL, O'Neil WL, Spider R, Nylen E, Moore CF, Jeng J, et al. Hypercalcitoninemia in inhalation burn injury: a response of the pulmonary neuroendocrine cell. *Anat Rec* 1993; 236: 136-8.
- Gendrel D, Reymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guerin S, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 871-81.
- Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008; 36(3): 941-52.
- Angus D, Burgner D, Wunderink R, Mira JP, Gariach H, Wiederman CJ, Vicent JL. Meeting report. The PIRO concept: *Critical Care Forum* 2003; 7: 348-51.
- Ugarte H, Silva E, Marcan D, et al. Procalcitonin use as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 498-504.
- Ruokone E, Ilkka I, Niskanen M, Takala J. Procalcitonin and neopterin as indicators of infection in critical ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 45: 398-404.
- Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bartsch W, Konhi J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin 6. *Crit Care Med* 2000; 28: 2793-8.
- Hartbarth S, Holeckova K, et al. Diagnostic Value of procalcitonin, interleukin 6, and interleukin 8 in critical ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 396-402.
- Tugrul S, Esen F, Celebi S, et al. Reliability of procalcitonin as a severity marker in critical ill patients with inflammatory response. *Anaesth Intensive Care* 2002; 30: 747-54.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Mario Alberto Torres Amaya
Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica
Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional 5160
Col. Magdalena de las Salinas
Del. Gustavo A. Madero
C.P. 07760, México, D.F.
Correo electrónico: lopex60@hotmail.com