

Correlación de las pruebas diagnósticas de la procalcitonina cuantitativa *versus* semicuantitativa

Gustavo Morales Muñoz,* Janet Aguirre Sánchez,† Manuel Poblano Morales,† Jesús Martínez Sánchez,† Christian Sánchez Castrillo†

RESUMEN

Introducción: La procalcitonina (PCT) es conocida por su poder diagnóstico de sepsis y al existir pocos estudios que comparen a la PCT cuantitativa *versus* semi-cuantitativa fue realizado este estudio.

Objetivo: Evaluar la correlación entre la determinación de la PCT cuantitativa y semicuantitativa en el diagnóstico temprano de sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Diseño: Prospectivo, longitudinal, doble ciego.

Lugar: UCI médico-quirúrgica.

Pacientes: Treinta pacientes divididos en 2 grupos: A) 16 pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y B) 14 pacientes con sepsis que ingresaron a la UCI durante un periodo de 7 meses.

Mediciones y resultados importantes: Las muestras fueron obtenidas al ingreso, 24, 48 y 72 horas y posteriormente cada 48 horas, hasta completar un máximo de 6 muestras.

Se consideró sepsis de origen bacteriano a las determinaciones de PCT ≥ 0.5 ng/mL.

Se corrieron 180 pares de determinaciones con el siguiente análisis de correlación entre la PCT cuantitativa y semicuantitativa con una r global = 0.62, con una $p < 0.001$.

Conclusión: Existe una buena correlación entre la determinación de PCT cuantitativa y semicuantitativa, ésta es mayor en cuanto más alto es su nivel plasmático.

Palabras clave: Sepsis, procalcitonina semicuantitativa, procalcitonina cuantitativa.

SUMMARY

Introduction: The Procalcitonin (PCT) is known for its power to diagnose sepsis; there are few studies that compare the PCT quantitative versus semi-quantitative, we made this study to evaluate this correlation.

Objective: To evaluate the correlation between determination of the quantitative and semiquantitative PCT in the early diagnosis of sepsis in the Intensive Care Unit (ICU).

Design: Prospective, longitudinal, double blind.

Setting: Medical-surgical ICU.

Patients: Thirty patients divided in 2 groups: A) 16 patients with SIRS and B) 14 patients with sepsis admitted to ICU during a period of 7 months.

Measures and main results: The samples were obtained at admission, 24, 48 and 72 hours and thereafter every 48 hours, until completing a maximum of 6 samples. Sepsis of bacterial origin was considered when determinations of PCT were ≥ 0.5 ng/mL. We made 180 pairs of determinations with the analysis of correlation between the quantitative and semiquantitative PCT with a global $r = 0.62$, with $p < 0.001$.

Conclusion: There were well correlation between determination of the quantitative and semiquantitative PCT and its correlation is greater when its plasmatic level is higher

Key words: Sepsis, semiquantitative procalcitonin, quantitative procalcitonin.

* Médico adscrito al Hospital de Alta Especialidad Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez, SSA, Villahermosa, Tabasco, México.

† Departamento de Medicina Crítica «Dr. Mario Shapiro», Centro Médico ABC.

INTRODUCCIÓN

La procalcitonina (PCT) como marcador de sepsis cada vez gana terreno, nosotros demostramos en un estudio previo su poder diagnóstico de sepsis en la población mexicana por una sensibilidad de 93% y especificidad 63% con un valor predictivo positivo 68% y valor predictivo negativo de 91%, por lo que una prueba negativa descarta sepsis, evitando mayor gasto en herramientas diagnósticas en busca de un foco infeccioso sospechado.¹ Esto hace atractivo su uso, aunque esta capacidad ha sido mostrada sólo con la determinación cuantitativa, en este estudio nosotros tratamos de mostrar la correlación existente entre ambas pruebas diagnósticas.

El precursor de la PCT y calcitonina, es expresa da en el gen de la calcitonina I (CALC-I) que se encuentra en el cromosoma 11. La producción endocrina de la calcitonina (hormona madura) es producida en gran parte en las células C neuroendocrinas de la glándula tiroidea. Conocemos que de manera normal la transcripción extra-tiroidea del gen CALC-I es suprimida y su expresión es limitada selectivamente en las células neuroendocrinas encontradas principalmente en la glándula tiroideas y en el pulmón (producción hormonal normal de la PCT y calcitonina). En estas células neuroendocrinas, la hormona madura es procesada y almacenada en gránulos secretorios en el citoplasma a diferencia cuando su producción es estimulada en tejidos parenquimatosos (estímulo bacteriano) donde no son almacenadas en gránulos secretorios en el citoplasma, debido a que las bacterias inducen la «sobre-regulación» del gen CALC-I provocando el inicio de la síntesis y liberación de precursores de calcitonina (PCT principalmente) en todos los tejidos parenquimatosos, es decir, éste se transforma en una glándula productora de estas prohormona-hormona. Existen otros mecanismos que provocan «sobre-regulación» del gen CALC-I, como a través de IL-1 β , FNT- α al disminuir la proteólisis de la PCT a calcitonina, resultando que grandes cantidades de éste se libere a la circulación sistémica.¹

Por lo que en los procesos infecciosos bacterianos «generalizados» la PCT tiende a incrementar, su producción se atribuye a un origen extratiroideo; debido al tejido parenquimatoso y al sistema reticuloendotelial como las fuentes principales.

En procesos infecciosos bacterianos localizados, virales, fúngicos, parasitarios y por otras causas (inmunológicas, trasplantes de órganos, etc.), la expresión del gen CALC-I en tejidos extratiroideos es

limitada y con ellos no ocurre un aumento en la síntesis significativa de PCT, por lo que se vuelve un marcador de sepsis confiable.

La justificación de este estudio es evaluar la correlación entre los resultados de PCT cuantitativa y semicuantitativa, antes los múltiples estudios que existen de la utilidad que tiene este marcador de sepsis, además de no existir en nuestro país estudios que evalúen su correlación entre ambas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Posterior a la autorización por el Comité de Investigación del centro hospitalario se inició este estudio ciego, prospectivo y longitudinal.

El SIRS se consideró presente cuando los pacientes tenían dos o más de los siguientes hallazgos clínicos: temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardiaca > 90 por minuto, frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto o $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$, y cuenta de leucocitos $> 12,000$ células/ mm^3 o $< 4,000$ células/ mm^3 .^{5,6}

Los criterios de inclusión fueron adultos > 18 años, que cumplieron por lo menos 2 criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) de causa no evidente. Se excluyeron a pacientes con SIRS de etiología evidente (infecciosa o no infecciosa), pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica en hemodiálisis y pacientes con cualquier tipo de neoplasias. Se eliminaron a tres pacientes por imposibilidad para dar seguimiento y aclarar si tenían infección o no.

Ingresaron al estudio un total de 30 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión al ingresar a la UCI de mayo del 2004 a noviembre del 2004 y se realizó de la siguiente forma: autorización de ingresar al estudio, toma de datos demográficos, tiempo de estancia en la UTI, uso de antibióticos en las primeras 24 horas después de ingresar al estudio, medición de la escala de APACHE II y leucocitos.

Se obtuvo la muestra de sangre por un catéter o una vena periférica en cantidad de 2 mL, transportándose al laboratorio central, donde se procesó para obtener el plasma congelándose posteriormente a -20°C y al final de la recolección del total de las muestras del estudio se realizaron las mediciones de la PCT plasmática por ambos métodos. La medición de procalcitonina cuantitativa se realizó mediante la prueba inmunoluminométrica PCT LIA (marca Brahms, Berlín, Alemania) y el equipo de luminómetro marca Berthold, modelo Lumat LB

9507(Berthold Technologies GmbH & Co. KG, Bad Wildbad, Alemania). Teniendo un límite de detección de 0.01 ng/mL y en el caso de los valores elevados, se realizó una dilución automatizada. El nivel de PCT cuantitativa en este estudio relacionada a sepsis bacteriana fue considerada ≥ 0.5 ng/mL.

La medición de la procalcitonina semicuantitativa se realizó con la prueba diagnóstica inmunocromatográfica PCT Q® (marca Brahms, Hennigsdorf, Alemania), se aplicó 6 gotas de suero a través de una pipeta en el orificio redondo de la prueba PCT Q® y se dejó en incubación por 30 minutos, después de este tiempo fue determinado el sector de concentración de la PCT semicuantitativa, de acuerdo a la intensidad de color de la banda quedando dentro de los siguientes rangos; < 0.5 ng/mL, ≥ 0.5 a < 2 ng/mL, ≥ 2 a < 10 ng/mL y ≥ 10 ng/mL (*figura 1*).

La medición de la PCT se realizó al ingreso a la unidad, a las 24, 48 y 72 horas, posteriormente cada 48 horas hasta completar 6 muestras. Si la estancia del paciente lo permitía. Todos los pacientes fueron examinados intencionadamente en busca de signos y síntomas de infección bacteriana a su ingreso y posteriormente diariamente por dos médicos intensivistas independientes al estudio. De acuerdo a los hallazgos clínicos, fueron colectadas muestras para cultivos (sangre y fluidos corporales), así como estudios de gabinete considerados necesarios para el diagnóstico de SIRS/sepsis de origen bacteriano (radiografías, USG, etc.) y ser así clasificada dentro de uno de estos dos grupos.

El estándar diagnóstico actual fue proporcionado por dos médicos que de manera ajena al estudio con

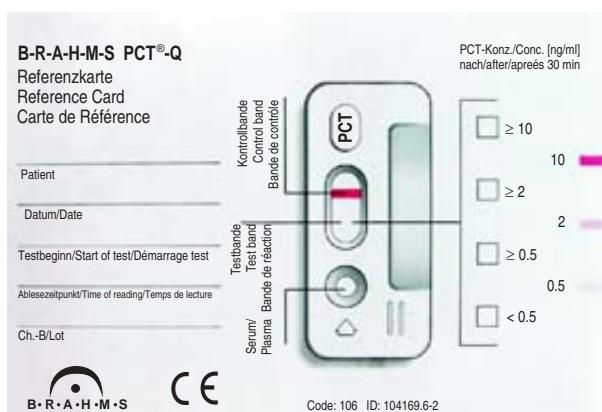


Figura 1. Muestra la tarjeta de referencia del nivel de la PCT, donde se determina el sector de concentración de ésta a través de la comparación de la intensidad del color de las bandas de la prueba.

el apoyo bibliográfico, el clínico, los laboratorios y los gabinetes, determinaron el diagnóstico de SIRS/sepsis bacteriana sin el conocimiento de los niveles de PCT quedando divididos de la siguiente manera:

Grupo A = Pacientes diagnosticados como SIRS.

Grupo B = Pacientes diagnosticados como portadores de sepsis bacterianas (*figura 2*).

Diagnóstico temprano de sepsis fue definida en el estudio como el SIRS que a través de la exploración física, de laboratorios y de gabinetes al ingresar al estudio no era clara su etiología.

Análisis estadístico: Se analizaron medidas de tendencia central como media, mediana y medidas de dispersión, desviación estándar y rango. La prueba de *t* de Student fue aplicada a las muestras independientes y variables numéricas, las variables nominales se evaluaron mediante Chi cuadrada. Se determinó el intervalo de confianza (IC) al 95% de las mediciones descriptivas y se midió la correlación de Spearman entre los 2 métodos de medición de PCT, fue considerado significancia estadística con $P < 0.05$.

Este estudio se realizó usando el software SPSS versión 10.

RESULTADOS

El grupo A con SIRS $n = 16$ y grupo B con sepsis $n = 14$, edad (años) 60.4 ± 21.2 vs 68.6 ± 14.8 ($p = NS$), APACHE II (puntos) 10.6 ± 6.3 vs 14.1 ± 7.0 ($p = NS$), tiempo de estancia en la UCI (días) 14.5 ± 15 vs 10.3 ± 5.8 ($p = NS$), expresados en media y desviación estándar respectivamente. La mortalidad 6.3% vs 21.4% con $p = NS$, prescripción de antibióticos 15 vs 14 pacientes ($p = NS$), Los leucocitos basales (mm^3) $11,393 \pm 3,428$ vs $11,735 \pm 7,241$ con $p = NS$.

Se corrieron 180 pares de determinaciones con el siguiente análisis de correlación entre la PCT cuantitativa y semicuantitativa:

Para el día 0, hay una $r = 0.722$, con $p \leq 0.001$.

Para el día 1, una $r = 0.791$, con $p \leq 0.001$.

Para el día 2, una $r = 0.547$, con $p = 0.005$.

Para el día 3, una $r = 0.454$, con $p = 0.058$.

Para el día 4, una $r = 0.386$, con $p = 0.14$.

Para el día 5, una $r = 0.222$, con $p = 0.489$.

Global $r = 0.62$, con $p < 0.001$ (*figura 3*).

DISCUSIÓN

En la práctica médica es frecuente encontrar cuadros clínicos de pacientes difícil de diferenciar, si el

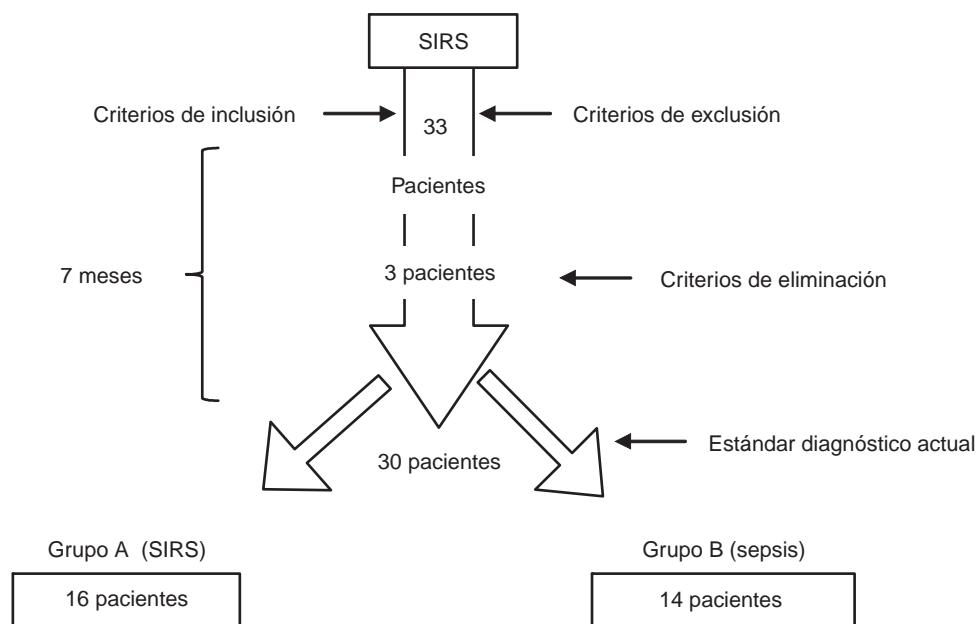


Figura 2. Muestra la distribución de los pacientes una vez que cumplieron los criterios de inclusión-exclusión, se eliminó a 3 pacientes y finalmente se dividieron en 2 grupos de acuerdo al estándar diagnóstico actual.

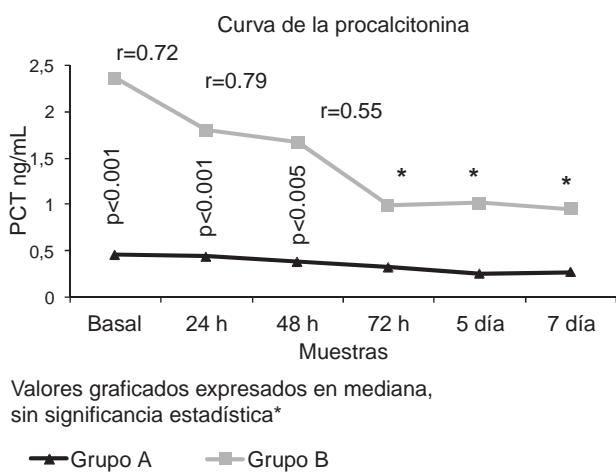


Figura 3. Muestra la curva de la PCT cuantitativa de los grupos A y B en la que se observa diferencia estadísticamente significativa en las primeras tres muestras en relación a su correlación.

síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) es debido a un proceso infeccioso subyacente que no ha pasado sobre el horizonte clínico, contextos frecuentes en las unidades de terapia intensivas, donde la anamnesis, la exploración física, los estudios de laboratorio complementarios y gabinetes no son suficientes para sustentar o descartar el diagnóstico de sepsis.⁷

La reciente introducción en el mercado mexicano de la PCT® Q, que es una herramienta diagnóstica

parecida en su realización a la troponina I, tiene la ventaja en reportarse en menos de una hora y ayuda en descartar la presencia de sepsis o incluso como guía de tratamiento de ésta (*cuadro I*).

En nuestro estudio encontramos que la correlación que existió entre los 180 pares de determinaciones de la PCT cuantitativa versus semicuantitativa fue una $r = 0.62$ global, considera estadísticamente de buena a regular, las r encontradas en las mediciones basal, a las 24 y 48 fueron: $r = 0.722$ (Buena), con $p < 0.001$; $r = 0.791$ (Buena), con $p < 0.001$; $r = 0.547$ (Regular), con $p = 0.005$, es claramente visible que las correlaciones en las primeras 3 determinaciones tiene una diferencia estadística significativa y esto es debido a que existe mayor correlación entre más alto sea el nivel de la procalcitonina plasmática, sin embargo con la tendencia a disminuir los niveles de PCT en la cuarta determinación (en este estudio consideramos que fue debido al uso de antibióticos que eliminó el foco séptico bacteriano) la correlación se volvió mala al tercer día.

En la literatura existen sólo 3 estudios que reportan la comparación entre las determinaciones cuantitativas versus semicuantitativas; Pelinka y cols.⁸ evaluaron las pruebas diagnósticas LUMItest PCT® y PCT-Q® rápida (BRAHMS, diagnóstica GMBH, Henningdorf, Alemania) cuantitativa y semicuantitativa respectivamente para determinar si la PCT-Q® rápida es tan confiable como la prueba estándar en pacientes con trauma. Estudio prospectivo de 4 meses que incluyó a todos los pa-

Cuadro I. Interpretación de la PCT elevada y sus implicaciones diagnósticas y terapéuticas

PCT (ng/mL)	Interpretación	Opción de acción
< 0.5	Poco probable sepsis generalizada, infección localizada no puede ser descartada	Investigación de los datos clínicos, recomienda estudios de laboratorio e imagen
≥ 0.5 a < 2	Infección o sepsis posible, sepsis grave o choque séptico poco probable	Búsqueda de etiología de elevación de la PCT
≥ 2 a < 10	Sepsis grave muy probable	Determinar etiología del incremento de la PCT, intensificar búsqueda de foco infeccioso. Si es necesario iniciar terapia de soporte y específica (antibióticos y terapia intensiva). Vigilar estrechamente
≥ 10	Sepsis bacteriana grave, descarta cirugía mayor	Búsqueda intensiva de la infección y tratamiento intensivo

cientes que ingresaron a la UCI, realizaron mediciones paralelas de PCT diariamente. Compararon a la prueba LUMItest PCT® para la categorización a través PCT-Q® rápida de la manera siguiente; normal < 0.5 ng/mL, elevación moderada 0.5- 2 ng/mL, elevación alta > 2 ng/mL).

Encontraron que las lecturas «normal» de la prueba PCT-Q® rápida son a menudo incorrectamente bajas, mientras que las lecturas moderadas (0.5- 2 ng/mL) e incremento alto (> 2 ng/mL) son generalmente correctas. Además reportó una sensibilidad de 44% y una alta especificidad de 97%.

El estudio realizado en neonatos por Kordek y cols.⁹ analizaron 302 resultados de mediciones de la PCT en 151 muestras venosas colectadas en los primeros 7 días de vida, evaluaron la concordancia entre la concentración sérica de la PCT semicuantitativa teniendo como referencia el método cuantitativo (prueba inmunoluminométrica LUMItest PCT®), fueron comparadas ambas pruebas con la prueba Kappa de Cohen revelando una concordancia 28.4% y un desacuerdo total del 11.9%.

La concordancia alcanzó un 88% cuando los resultados de la siguiente categoría fueron incluidas (menor o mayor). El peso del valor de Kappa fue entonces de 0.235 que indicó un acuerdo satisfactorio entre ambos métodos explicado por error en la lectura y concluyeron que el uso de la PCT semicuantitativa sólo se deberá realizar cuando no se cuente con la determinación de la PCT cuantitativa.

Korczwski y cols.¹⁰ utilizaron los niveles de PCT medidos a través de LUMItest PCT (cuantitativa) y PCT Q® (semicuantitativa) en 193 muestras séricas para su validación en el contexto clínico. La PCT Q® fue categorizada en 4 grupos: < 0.5 ng/mL (n = 118); 0.5-1.9 ng/mL (n = 35); 2.0-9.9 ng/mL (n = 16) y > 10 ng/mL (n = 23) y fue comparada con el método cuantitativo de la LUMItest PCT Q®. En 130 de

las mediciones (68%) fueron idénticamente clasificadas para ambos métodos, en 56 muestras (29%) fueron clasificados dentro de la categoría superior o inferior de la medición de LUMItest PCT y en 6 casos (3%) fueron más aberrantes, por lo que recomienda sólo el uso de la LUMItest PCT.

CONCLUSIONES

Por los números de determinaciones realizadas en este estudio (180 pares) entre la PCT cuantitativa versus semicuantitativa, encontramos una $r = 0.62$ considerada como buena estadísticamente, además se evidenció que los niveles más altos de PCT correlacionan mejor entre ambas pruebas, sin embargo esta correlación se va deteriorando entre más cercano se encuentra a 0.5 ng/mL en relación a su determinación cuantitativa de la PCT.

En base a nuestros resultados concluimos que la correlación entre la determinación de la PCT cuantitativa versus semicuantitativa es buena y es mejor entre mayor sea su nivel plasmático, situación que coincide con los reportes en la literatura. La determinación de la PCT Q® al ser una prueba fácil de realizar, con reporte de los resultados en menos de una hora, debe tener un papel en el diagnóstico de sepsis en pacientes con SIRS de etiología dudosa en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Dentro de las limitaciones de la prueba diagnóstica de la PCT Q® está la dependencia de observador.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morales MG, Ruiz AM, Aguirre SJ et al. Procalcitonina en el diagnóstico temprano de sepsis de origen bacteriano. *Med Crit y Ter Int* 2006;20(2):57-64.
2. Christ-Crains M, Müller B. *Procalcitonin on the dusty way to the holy grail: A progress report*. In Yearbook of inten-

- sive care and emergency medicine. Edited by Vicent JL. Berlin: Springer-Verlag; 2005:461-76.
3. Becker KL, O'Neill WL, Snider R, Nylen E, Moore CF, Jeng J et al. Hyperprocalcitoninemia in inhalation burn injury: a response of the pulmonary neuroendocrine cell? *Anat Rec* 1993;236:136-38.
 4. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* 1992;101:1481-83.
 5. McLean AS, Tang B, Huang SJ. *The diagnosis of sepsis: The present and the future*. Yearbook of intensive care and emergency medicine 2007. Edited by Vicent JL. Berlin: Springer-Verlag; 2007:3-9.
 6. Jensen JU, Løken J, Mohr T. *Procalcitonin: nice to know, need to know, or needs further research?* Yearbook of intensive care and emergency medicine 2007. Edited by Vicent JL. Berlin: Springer-Verlag; 2007:10-21.
 7. Christ-Crain M, Müller B. *Diagnostic and prognostic value of hormokines as biomarkers in severe infections*. Yearbook of intensive care and emergency medicine 2007. Edited by Vicent JL. Berlin: Springer-Verlag; 2007:10-21.
 8. Pelinka LE, Sendova K, Mauritz et al. Quantitative versus semiquantitative procalcitonin measurement. *European Journal of trauma* 2003;29(2):81-84.
 9. Kordek A, Podraza W, Czajka R. Reliability of semiquantitative determination of procalcitonin serum concentrations in neonates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;56(1):31-34.
 10. Korczowski B, Malek U, Kowalczyk JR et al. Two diagnostic assays for serum procalcitonin measurement in clinical practice. *Przegl Lek* 2003;60(5):345-348.

Correspondencia:

Dr. Gustavo Morales Muñoz
Calle 4 Núm. 119 (frente a núm. 220),
Colonia La Manga I, 86090.
Tel. 01 (993) 3 55 05 78,
celular 9931 77 56 79.
gustavomorale87@hotmail.com