

Procalcitonina.

Su papel como biomarcador de sepsis

Palabras clave: Procalcitonina, sepsis.

Key words: Procalcitonin, sepsis.

Recibido: 12/02/2008
Aceptado: 14/03/2008

José Roberto Barba Evia*

* Jefe de la División de Auxiliares de Diagnóstico de la Unidad Médica de Alta Especialidad «Lic. Ignacio García Téllez». Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia:
José Roberto Barba Evia.
Calle 39 por 41 Núm. 439. Ex terrenos «El Fénix».
Col. Industrial. 97150. Tel. (01999) 9-44-89-03.
Mérida, Yucatán, México.

Resumen

Diversos autores han postulado que las mediciones de procalcitonina son superiores a las pruebas comúnmente utilizadas, como son las mediciones de proteína C reactiva, para el diagnóstico temprano de sepsis.

Abstract

Several authors have postulated that procalcitonin measurement might be superior to commonly used tests, such as C reactive protein measurement, as an aid to the early diagnosis of sepsis.

157

Introducción

Sepsis se ha definido clínicamente como: «infección sistémica que se extiende más allá del foco primario con los síntomas generados por la respuesta del huésped al combatir la infección»,^{1,2} o aquella «reacción inflamatoria sistémica contra un proceso séptico activo en el organismo del huésped que involucra la relación de mediadores inflamatorios endógenos». La patogénesis de la sepsis es compleja y sus mecanismos silenciosos han comenzado a elucidarse.³

A pesar de la variedad de manifestaciones clínicas y la complejidad y heterogeneidad de la respuesta del huésped a la infección, el establecer el diagnóstico frecuentemente se retarda. En ensayos recientes comúnmente se utilizan signos y síntomas clínicos (fiebre, hipotensión, leucocitosis y evidencia de falla orgánica remota, entre otros)

como criterios de inclusión para el diagnóstico. Sin embargo, la necesidad de implementar el diagnóstico es evidente; sobre todo si se consideran los rangos de mortalidad reportados en diversos estudios epidemiológicos (varían entre 35 y 70%).^{1,4} Otro factor adverso en el pronóstico de estos enfermos es la presentación clínica del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS por sus siglas en inglés) en pacientes con enfermedad predisponente y/o concomitante como son diabetes mellitus, cirrosis hepática o estados de inmunocompromiso. Un diagnóstico oportuno puede reducir sustancialmente la mortalidad relacionada con sepsis en 120,000 pacientes/año, así como los costos de salud mediante reducción en los días de estancia hospitalaria y la administración de tratamientos farmacéuticos más eficientes.^{2,4,5} Por lo tanto, es indispensable contar con parámetros rápidos, sensibles y específi-

cos que permitan el diagnóstico de SIRS y estados sépticos.⁴

En 1991, la sepsis ha sido considerada como una infección relacionada con el SIRS.² Recientemente, se ha investigado el papel que juegan las citocinas proinflamatorias relacionadas con diversas células, incluyendo lipopolisacáridos de macrófagos activados, en la patogénesis de la sepsis. El factor α de necrosis tumoral (TNF- α) y las interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8) constituyen los factores más importantes. IL-1, IL-6 y TNF- α son responsables de la liberación de las proteínas de fase aguda (incluyendo a la proteína C reactiva) durante una infección sistémica.³ El incremento de los niveles séricos de estas citocinas y del interferón gamma (IFN- γ) se encuentran relacionadas con la severidad y mortalidad en el curso de la sepsis. Los mecanismos antiinflamatorios asociados con el control de la respuesta inmune necesarios para mantener la homeostasis sistémica involucran la relación de citocinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10, IL-13) y la disminución en la expresión de los receptores de citocinas o receptores antagonistas. Atención particular se enfoca en IL-10 e IL-13, debido a que inhiben la relación de citocinas proinflamatorias, como son TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 (este último importante activador de neutrófilos), por macrófagos activados. Con base en hallazgos recientes, se ha llegado al consenso de que la sepsis resulta del desequilibrio en la regulación SIRS proinflamatoria del huésped y el síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria.^{2,3,6,7}

Debido a que el «posible» diagnóstico de sepsis tiene implicaciones sobre el uso de antibióticos y estancia hospitalaria, las estrategias de manejo han evolucionado, basadas en la combinación de información clínica y de laboratorio. Hasta el momento, junto con el recuento de la fórmula leucocitaria (neutrófilos y bandas), se ha utilizado el valor de la proteína C reactiva (PCR) como reactante de fase aguda y marcador de infección bacteriana. Sin embargo, las opiniones varían

sobre la interpretación de las pruebas. La PCR puede elevarse de forma moderada en algunas infecciones menores o virales y no siempre permite asegurar la gravedad de una infección en las primeras horas del proceso, ya que se trata de una proteína con lenta inducción (9-12 horas) y síntesis hepática tras el estímulo de IL-6, además de que tanto PCR como IL-6 no permiten la diferenciación de la naturaleza (Gram positivos versus Gram negativos) del microorganismo responsable de la infección.^{1,8,9}

La calcitonina (CT) madura es un péptido regulador de calcio cuyo origen se pensaba era exclusivamente la glándula tiroides (debido a esto se le utiliza como marcador de cáncer medular de tiroides) y su posible vía de eliminación es la renal.¹⁰ Su principal función es la conservación de las reservas del calcio corporal en ciertos estados fisiológicos (por ejemplo: crecimiento, embarazo y lactancia). El gen que codifica para CT se localiza en el cromosoma 11 y se denomina CALC-I, cuya expresión ha sido demostrada en las células C de la tiroides y el gen CT relacionado con el péptido producido en algunas células neuronales. Normalmente, el gen es expresado en células neuroendocrinas en un tejido específico. La CT es un péptido de 32 aminoácidos, el cual inicialmente es biosintetizado como un largo precursor, descrito en 1993. La procalcitonina (PCT) es un propéptido hormonal inactivo de la calcitonina (*figura 1*) de 116 aminoácidos; enzimáticamente se divide en aminoprocaltitonina (se denomina N-PCT ó PAS-57) y la unión CT:CT carboxipéptido-I (CT:CCP-I), la cual, mediante un proceso enzimático, regresa a CCP-I y CT inmadura. La CT inmadura es entonces amidada para convertirse en CT madura. En infecciones microbianas y respuestas inflamatorias severas sistémicas, los niveles circulantes de precursores de CT (CTpr) (por ejemplo: PCT, N-PCT, CT:CCP-I, CT inmadura, y CCP-I) se incrementan por arriba de los niveles basales; este aumento se correlaciona con la severidad de la infección, así como con la

En sujetos sanos, los niveles circulantes de PCT son muy bajos, aproximadamente 0.19 fmol/mL (2.5 pg/mL ó < 0.5 ng/mL), comparado con 1.8 fmol/mL (6.3 pg/mL) de CT madura.⁵ Hasta la fecha, la PCT no ha demostrado función endocrina en humanos. En cáncer medular de tiroides y otros carcinomas neuroendocrinos (PE: cáncer pulmonar de células pequeñas, tumor carcinoide),¹⁵ la PCT y todos sus componentes aparecen incrementados en el suero en concentraciones variadas. Sin embargo, diversos desórdenes extratiroideos no malignos, como son insuficiencia renal crónica, quemaduras por inhalación, infecciones bacterianas agudas severas, «golpes de calor», meningococcemia infantil fulminante y sepsis, también se asocian con incremento en los

niveles de PCT (hasta 1,000 ng/dL) y de algunos de sus constituyentes;¹¹ esto como respuesta a las endotoxinas bacterianas, sin cambios en la CT plasmática. Petitjean y Assicot¹⁶ han investigado su biosíntesis, estructura molecular y secuencia de aminoácidos; mientras que los estudios de Becker y Meisner y colaboradores la han relacionado con otras citocinas proinflamatorias (fibronectina, IL-6 y TNF- α). La PCT es químicamente estable y no se convierte a CT;⁵ se ha demostrado una rápida inducción de 3-4 horas después de la inyección de endotoxina en el torrente sanguíneo de individuos sanos, con un pico máximo a las seis horas y un descenso más tardío (24 horas). La vida media de la PCT se ha calculado entre 24-30 horas. En neonatos sanos se han detectado niveles fisiológicos de PCT con un pico a las 18-30 horas de vida extrauterina, retornando a niveles normales entre las 40-42 horas.¹⁷ Por su semivida más corta y un ascenso más precoz, la PCT puede ofrecer ventajas respecto a la PCR en el diagnóstico diferencial del síndrome febril en niños. Se ha demostrado que es estable a temperatura ambiente y que no requiere de algún preservativo ni de ser congelada inmediatamente.^{8,18-22}

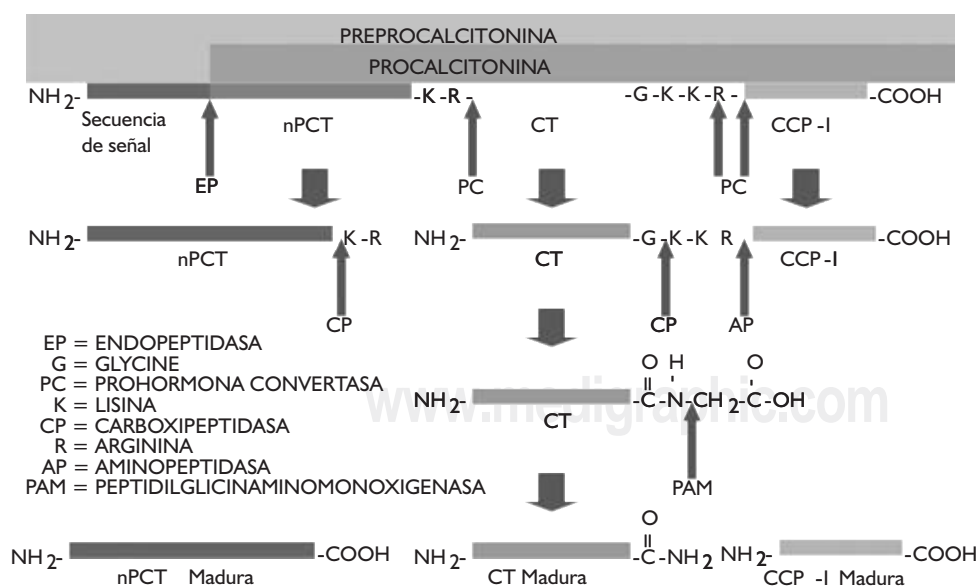


Figura 1. Diagrama de la estructura y proceso postraslación del precursor de la calcitonina. Tomado y modificado de *Pneumonitis-Associated Hyperprolactinemia*. Am J Med Sci 1996; 312 (1): 12-18.

El primer reporte de altos niveles de la PCT en enfermedades infecciosas fue un estudio pediátrico que incluyó neonatos y niños.²³

Biomarcadores de detección en casos de sepsis

La infección séptica puede ser causada por bacterias Gram negativas, Gram positivas, hongos y levaduras. El diagnóstico tradicional de la sepsis incluye técnicas de cultivo y la clasificación de síntomas sistémicos. Un cultivo positivo de sangre, orina, líquido cefalorraquídeo (LCR) o bronquial representan los métodos más certeros de diagnóstico. La utilización de cultivos permite la identificación del agente causal en 51% de los casos de la siguiente manera: 52.1% Gram positivos, 37.5% Gram negativos, 4.6% hongos, 1.0% bacterias anaerobias y 4.7% polimicroorganismos. Desafortunadamente, los síntomas clínicos con frecuencia se manifiestan por sí mismos en ausencia de un cultivo positivo. Una desventaja adicional del diagnóstico basado en el cultivo es el tiempo de desarrollo, el cual es de 24 a 48 horas. Sin embargo, la identificación del patógeno basado en el cultivo constituye una parte esencial del diagnóstico para verificar la eficacia del tratamiento antimicrobiano. Sistemas automatizados de cultivo detectan bacterias basados en una solución pH o la presencia de CO₂, con un tiempo de detección de 11 a 31 horas y un rango de diagnósticos falsos positivos y negativos de 2-3%.²

La respuesta inflamatoria del huésped a la sepsis se caracteriza por el incremento en los niveles circulatorios de varios indicadores de inflamación. El catálogo de proteínas asociadas con sepsis es extenso e incluye citocinas, quimiocinas, mediadores de adhesión, receptores solubles y proteínas de fase aguda.² Niveles séricos de fosfolipasa secretora A2 no pancreática del grupo II (la cual participa en la respuesta inflamatoria mediante la producción de metabolitos proinflamatorios del ácido araquidónico, además de poseer efecto bac-

tericida) y PCR (la cual incrementa considerablemente entre las 24 y 48 horas de iniciada la inflamación) han sido útiles para discriminar entre sepsis y otras infecciones. En estudios recientes, citocinas inflamatorias (IL-6, IL-8, FNT- α) y receptores solubles de citocinas se han identificado como marcadores tempranos y sensibles de infecciones severas. Sin embargo, el costo de su determinación es elevado; además, muchos de ellos no son útiles en el seguimiento de episodios febriles y también están influenciados por la demanda tisular.²⁴ La cuantificación de biomarcadores por inmunoensayo están limitados exclusivamente a los inmunoensayos enzimáticos (EIA) disponibles comercialmente.² Similar al principio del EIA, la PCT es medida mediante un ensayo inmunoluminométrico, el cual utiliza dos anticuerpos monoclonales que reconocen diferentes epítopes de la molécula: uno dirigido contra los residuos 96-106 de PCT (el anticuerpo de captura) y otro dirigido contra los residuos 70-76 de PCT (anticuerpo trazador), el cual fue registrado por BRAHMS (Berlín) desde 1996; su sensibilidad es cercana a 0.1 ng/mL, que corresponde al nivel más elevado encontrado en donadores de sangre, y los valores pueden ser obtenidos rutinariamente a las dos horas de obtenida la muestra sanguínea.^{1,13,25} La secuencia 96-106 es una porción de la larga región C-terminal de 21-aminoácido (molécula de katalicina), y la secuencia 70-76 es parte de la molécula de CT. Alternativamente existen reportes de medición por citometría de flujo de PCT y otros biomarcadores (*cuadro 1*); sin embargo, su aplicación es limitada.² El común de este tipo de metodologías es la necesidad de incubar el analito, lo que retrasa de 1-3 horas el diagnóstico.^{2,26,27}

Otras aplicaciones clínicas

- a) **Índice de lesión pulmonar por inhalación:** Pocos meses antes de la Guerra del Golfo, en 1991, un grupo de médicos de la armada fran-

cesa (Carsin y colaboradores) se interesaron en un marcador de lesión pulmonar severa por inhalación de gases tóxicos, por lo que se sugirió incluir a la PCT como un marcador potencialmente utilizado para esta condición. Después de algunos meses de estudio con pacientes quemados con o sin trauma por inhalación, se encontró que tenían niveles elevados de PCT, muchos de los cuales se observaron en estudios iniciales de pacientes con trauma. Las células neuroendocrinas pulmonares humanas (NEP) del epitelio bronquial contienen y secretan CT. Estudios *in vitro* de cultivos de células NEP han demostrado que, en condiciones basales normales, este péptido está relacionado, predominantemente, con la forma madura. Las células NEP son sensibles a una multitud de componentes químicos e irritantes, incluyendo óxido nitroso, hipoxia, humo de cigarro, nicotina y dietilnitrosamina. Todos estos estímulos se relacionan con CT.¹¹ Debido a su situación en la membrana basal y su proximidad cercana a los capilares, suficiente CT sérica puede ser secretada de las células NEP

para ejercer una influencia metabólica a distancia. Algunas revisiones han reportado un rápido incremento en CT de las células NEP durante la fase exudativa de la neumonía, y este proceso revierte cuando la infección entra en fase crónica. Las lesiones pulmonares por inhalación están presentes y es una de las mayores causas de muerte en pacientes quemados. Análisis en un estudio prospectivo realizado por Nylen ES y colaboradores sobre PCT sérica en pacientes quemados les permitió concluir lo siguiente: 1. La media entre la admisión y los subsecuentes niveles séricos de PCT fue marcadamente elevada; 2. No existe correlación entre el tamaño de la quemadura y los niveles de PCT; 3. Existe una fuerte correlación entre mortalidad con niveles elevados de PCT; 4. PCT correlaciona positivamente con sospecha de lesión pulmonar.⁵ En resumen, pacientes quemados con lesión por inhalación secretan PCT predominantemente del pulmón.^{11,13,28,29}

b) **Meningitis viral:** En 70 a 80% de los casos, los exámenes microbiológicos, tinción de Gram

Cuadro I. Análisis de biomarcadores de sepsis en neonatos y adultos, tomado y modificado de Toward Resolving the Challenges of Sepsis Diagnosis. Clinical Chemistry 50:8 2004: 1301-1314.

Marcador	Grupo de edad	Punto de corte (Rango)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
TNF- α	Adulto	11.5 ng/L	55	66
	Neonato	12-20 ng/L	79 (67-88)	71 (43-86)
IL-6	Adulto	50-200 ng/L	67 (51-86)	65 (53-79)
	Neonato	10-160 ng/L	84 (71-100)	71 (43-96)
IL-1	Niño	ND	33	89
	Neonato	10.9 μ g/L	93	92
IL-8	Adulto	30-340 ng/L	63 (57-68)	76 (57-93)
	Neonato	50 ng/L	92	70
PCR	Adulto	4-150 mg/L	69 (35-89)	61 (18-81)
	Neonato	1-23 mg/L	65 (43-96)	90 (80-100)
PCT	Adulto	0.4-8.1 μ g/L	81 (65-97)	73 (48-94)
	Neonato	1.0-6.1 μ g/L	85 (77-99)	83 (62-91)

Los valores de sensibilidad y especificidad enlistados son porcentajes mínimos y máximos (media en negrita). ND, no disponible.

y pruebas para antígenos solubles, confirman el diagnóstico de meningitis bacteriana en menos de una hora. En el restante 20 a 30% de los casos, el clínico debe esperar el resultado de la bioquímica sanguínea de urgencia o el estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) para determinar el tratamiento. Los virus son la causa más común de meningitis, pero muchos niños que presentan meningitis viral reciben de manera innecesaria antibióticos por falta de un criterio definitivo, ya que ninguno de los exámenes convencionales distingue entre infecciones de etiología viral y bacteriana. Una meningitis bacteriana puede, en fases iniciales, presentarse con todas las características bioquímicas y celulares de una meningitis viral. Los análisis de LCR son generalmente ambiguos y las PCR generalmente analizadas en emergencias facilitan el diagnóstico etiológico. La PCT se incrementa durante infecciones bacterianas y bajos niveles se encuentran persistentemente en el curso de infecciones virales y enfermedades inflamatorias.¹⁸ Las concentraciones de PCT parecen ser el mejor indicador clínico para el diagnóstico de meningitis viral; sin embargo, no constituyen un examen virológico.¹⁸

- c) **Neurotrauma:** La respuesta inflamatoria local en el caso de neurotrauma está mediada por niveles elevados de citocinas proinflamatorias, las cuales se piensa juegan un papel importante en el desarrollo de edema vasogénico después de una lesión cerebral traumática. Otra importante complicación, tanto en traumatismo craneoencefálico como en la hemorragia subaracnoidea, es el desarrollo de sepsis nosocomial, particularmente neumonía y ventriculitis. El incremento en la frecuencia de ventriculitis resulta del trauma craneal, de la penetración de cuerpo extraño y del uso frecuente de drenajes ventriculares externos para el monitoreo de presión intracraneal. Sin embargo, la neurosepsis puede ser difícil de separar de la respuesta inflamatoria resultado de un

daño cerebral primario en el terreno clínico o sobre los parámetros de laboratorio comúnmente utilizados. Esta distinción puede tener implicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas. Establecer la diferencia entre los dos síndromes minimiza la frecuencia de investigaciones diagnósticas posteriores, lo cual facilita una apropiada terapia con antibióticos y reduce el uso empírico de los mismos. La capacidad para distinguir realmente entre SRIS y sepsis proporciona un inminente cambio. Marcadores comúnmente utilizados como son el conteo de leucocitos, PCR sérica, IL-6 y neopterinina están limitados debido a su pobre sensibilidad y carencia de especificidad.³⁰

En medio del propósito de los marcadores de sepsis, la PCT aparece como el más promisorio en términos de su valor diagnóstico y capacidad de pronóstico, ya que se considera un excelente marcador para infección generalizada no viral y sepsis.^{31,32} Se ha demostrado una alta incidencia de SRIS en pacientes con traumatismo craneoencefálico y hemorragia subaracnoidea durante la primera semana de la lesión. Esta alta incidencia demostrada de SRIS crea el dilema de cuándo diagnosticar sepsis en este tipo de pacientes. Diversos estudios han demostrado que los niveles de PCT se elevan de acuerdo con la gravedad de la lesión (debido a la severidad de la infección).³⁰

- d) **Lesión renal:** Infección febril del tracto urinario es una patología pediátrica frecuente. Comúnmente, son utilizados parámetros clínicos (principalmente fiebre y dolor en flanco), así como marcadores de laboratorio (recuento leucocitario y valores de PCR), los cuales no diferencian entre una pielonefritis aguda real de una infección del tracto urinario inferior, especialmente en pacientes pediátricos. Esta distinción, sin embargo, es esencial debido al riesgo de daño en el parénquima renal, que en el caso de la pielonefritis requiere terapias más agresivas debido a su potencial para desarrollar

hipertensión arterial e insuficiencia renal. Diversos estudios han demostrado que niños con niveles elevados de PCR no presentan lesión renal (especificidad 26.1%), lo que genera costos innecesarios al hospital. Cuando se compara la severidad de la lesión renal encontrada en correlación con PCR, ésta se halla en el límite («borderline»), lo que contrasta con la alta correlación significativa a los valores elevados de PCT. Se ha encontrado una especificidad mayor de PCT (82.6%) en comparación con PCR.¹⁹ Sin embargo, la PCT por sí sola no debe utilizarse para identificar toda lesión renal, debido a que 30% de los pacientes con PCT normal desarrolla lesión renal grado 1 ó 2, de acuerdo con el estudio de centellografía. A pesar de esto, la PCT representa el primer parámetro biológico encontrado que correlaciona con la severidad de la lesión renal durante el diagnóstico. También es importante recalcar que los niveles medios de PCT no diferencian entre los casos que presentan reflujo vesiculoureteral de aquellos que no lo presentan.¹⁹

e) **Marcador de infección nosocomial:** Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) proveen facilidades de soporte vital especializado, contribuyendo a disminuir la mortalidad, tanto en pacientes adultos como en pediátricos. Sin embargo, los rangos de infección nosocomial en las UCI son mayores que en otros lugares, debido a que sus ocupantes son recién nacidos de muy bajo peso, inmaduros inmunológicamente y expuestos a múltiples procedimientos invasivos diagnósticos y terapéuticos. Es esencial que los pacientes que desarrollan infección como complicación en las UCI reciban antibioticoterapia de manera eficaz y temprana. Sin embargo, los signos clínicos tempranos de infección nosocomial pueden confundirse con varias condiciones no infecciosas, y el resultado definitivo del hemocultivo no está disponible inmediatamente. Adicionalmente, los cultivos pueden sufrir pobre sensibilidad en

presencia de infecciones «inmensas». La PCT, como en otros estudios, ha demostrado un valor diagnóstico mayor a PCR en este tipo de pacientes.³²

f) **Marcador de seguimiento en complicaciones de trasplante:** La historia y el manejo de un enfermo en cuidados intensivos que sufre una infección sistémica o sepsis o quien está en peligro de un choque séptico es totalmente diferente al paciente que ha recibido o recibirá un trasplante. Los sujetos que se encuentran en espera de un trasplante cardíaco tienen antecedentes de problemas circulatorios y respiratorios, disfunción orgánica múltiple y generalmente muestran signos de inmunosupresión. Pacientes en espera de trasplante de pulmón tienen una larga historia de fibrosis quística con infecciones asociadas conocidas, o bien padecen bronquitis crónica, enfisema o fibrosis idiopática, lo cual resulta en hipoxemia e hiperglobulinemia. Todo paciente trasplantado será sometido a una cirugía mayor, con largos periodos de anestesia y trauma extenso. Ellos generalmente reciben un gran número de transfusiones de donadores ajenos; por otro lado, después de la cirugía, el paciente experimenta una inmunosupresión agresiva por la utilización de fármacos como azatioprina, ciclosporina o tacrolimus, además del uso de esteroides. Bajo este benéfico tratamiento antirrechazo, el paciente queda expuesto a sufrir infección por gérmenes oportunistas. Infección (de acuerdo al Registro Europeo de Trasplantes se presenta en 50% de los trasplantes durante el primer año, de las cuales, 40% son virales, 42% bacterianas, 10% fúngicas y 8% por protozoarios) y rechazo (ocurre en más de 60% de los pacientes trasplantados) son las complicaciones más comunes después del trasplante. Ambas pueden presentarse en el postoperatorio inmediato, progresando y manifestándose con fiebre, acompañadas de un incremento de las enzimas he-

páticas y/o bilirrubinas. En este estado clínico, el diagnóstico temprano es importante para establecer el tratamiento adecuado. En la década pasada, fueron introducidos diversos parámetros para diferenciar rechazo de infección; sin embargo, ninguno de ellos ha sido estandarizado. Neopterin incrementa significativamente en casos de rechazo, pero también muestra incremento en respuesta a infecciones virales y no es capaz de distinguir rechazo de infección; sin embargo, ésta se utiliza para distinguir el curso del postoperatorio sin complicaciones de aquellos que sufren complicaciones (infección o rechazo). Receptores solubles de IL-2 incrementan durante los episodios de rechazo agudo y responden durante la activación de las células T causadas por infecciones bacterianas y/o virales. Ningún otro parámetro como PCR, IL-6, IL-8, FNT α , α 2-macroglobulina son útiles individualmente.²⁰ La PCT se considera un excelente marcador para identificar infecciones no virales de rechazo en pacientes trasplantados.³³

- g) **Predictor de necrosis infectada en pancreatitis aguda:** Infección en la necrosis pancreática es la complicación principal en el curso de la pancreatitis aguda (el rango no excede 10%). La existencia de necrosis incrementa significativamente la incidencia de infección por arriba de 80%, y esto se asocia con un mayor impacto sobre el curso clínico, el manejo futuro y las consecuencias (morbimortalidad) de esta enfermedad. Por lo tanto, es necesario desarrollar las herramientas diagnósticas para su identificación temprana. En ausencia de un parámetro validado, clínico o bioquímico, la aspiración guiada con aguja fina ha sido solamente el medio para el diagnóstico temprano y certero de necrosis infectada en la pasada década, convirtiéndose en el estándar con el que un método nuevo tiene que competir. Existen datos que demuestran que la PCT es el primer parámetro bioquímico que se

correlaciona tanto con falla morfológica de la necrosis infectada y la severidad de complicaciones sistémicas asociadas en pacientes con pancreatitis aguda severa. La PCT es un nuevo parámetro potencial para identificar pacientes en riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas en pancreatitis aguda. El monitoreo de PCT puede contribuir definitivamente a un diagnóstico temprano, a una mejor selección de pacientes para futuros procedimientos diagnósticos y a un tratamiento temprano y específico de la enfermedad.^{6,34}

- h) **Seguimiento de infección con *Plasmodium falciparum*:** Infección marcadamente heterogénea con un rango pronóstico que varía desde la recuperación completa hasta la muerte. El curso clínico de la malaria puede ser enfatizado por complicaciones fatales. Es importante para el médico, durante el manejo de la malaria, identificar aquellos pacientes con alto riesgo de complicaciones y mortalidad, los cuales pueden beneficiarse con cuidados intensivos y tratamiento oportuno. Por lo tanto, es importante contar con marcadores que permitan identificar a este tipo de enfermos. La densidad sanguínea periférica del parásito constituye el mejor parámetro de severidad de la enfermedad y se considera el estándar de referencia para este propósito; sin embargo: a) en países donde la malaria no es endémica, muchos pacientes son diagnosticados y tratados en centros médicos con poca o nula experiencia de la enfermedad, por lo que la correcta identificación del parásito puede ser irrealizable en estos sitios, b) la densidad sanguínea periférica del parásito puede no reflejar adecuadamente el número total de parásitos involucrados en el proceso fisiopatológico, c) una proporción variable de eritrocitos que contienen formas maduras del parásito pueden ser secuestrados de la circulación periférica por citoadherencia a vénulas capilares y postcapilares del endotelio de órganos vitales. Diver-

Los estudios retro y prospectivos han documentado elevadas concentraciones séricas de PCT en diversas infecciones bacterianas severas, como son sepsis, pielonefritis, melioidosis, candidiasis diseminada, neumonitis y tuberculosis pulmonar. Reportes de concentraciones séricas elevadas de PCT en pacientes con *Plasmodium falciparum* han adquirido particular interés. Existen estudios que concluyen que concentraciones séricas elevadas de PCT correlacionan con ausencia de semiinmunidad, grado de severidad de la infección y mortalidad.³⁵

i) **Derivación cardiopulmonar:** La cirugía cardíaca está basada en el uso de derivación cardiopulmonar, el cual tiene relevante significancia para el paciente con enfermedad cardíaca. Sin embargo, el extenso contacto sanguíneo con superficies extrañas tiene un profundo impacto en el paciente y causa estimulación del sistema inmune. Además, muchas instituciones de cirugía cardíaca utilizan hipotermia y bajo flujo durante este tipo de cirugía. Muchos autores han demostrado la activación de complemento, liberación de citocinas, elevación de niveles de vasopresina y endotoxemia y otras formas de una respuesta inflamatoria sistémica seguida inmediatamente a la derivación cardiopulmonar. La PCT sirve como un marcador pronóstico temprano en pacientes bajo cirugía de derivación cardíaca.³⁶

j) **Marcador de actividad en enfermedad autoinmune:** En enfermedad autoinmune los marcadores serológicos no han sido correlacionados con actividad inmunológica de la enfermedad, por lo que la evolución se basa en criterios clínicos. Pacientes con alta actividad de enfermedad autoinmune se encuentran inmunocomprometidos mediante el uso de terapia inmunosupresora y, por lo tanto, tienen alto riesgo de desarrollar infección sistémica severa. En estos pacientes, sin embargo, el diag-

nóstico diferencial entre enfermedad autoinmune activa e infección invasiva generalmente se dificulta, debido a que la presentación clínica (por ejemplo, fiebre, tos, radiografía de tórax anormal) pueden ser similares. Los parámetros de laboratorio comunes como son conteo de células sanguíneas, velocidad de sedimentación eritrocitaria y PCR no pueden ser utilizados debido a que los datos de PCR y conteo celular pueden no ser reales debido al estado de inmunosupresión del paciente. Conforme lo anterior, el llegar al diagnóstico correcto es crucial. En la detección de infección concomitante con enfermedad autoinmune, la PCT ha demostrado ser superior a otros marcadores de inflamación; sin embargo, la determinación de valores de PCT no reemplaza la necesidad de pruebas microbiológicas o de procedimientos endoscópicos o radiológicos, pero puede proveer un diagnóstico más rápido y adicionar certeza al mismo.³⁷

Comentarios

Infecciones severas y sepsis se acompañan de signos clínicos y de laboratorio de inflamación sistémica; es sobre esta base que se establece el diagnóstico. Sin embargo, signos y síntomas similares pueden estar presentes en pacientes que padecen de inflamación no infecciosa, lo cual dificulta el diagnóstico de infección con base solamente en los hallazgos clínicos. Diferentes sistemas de marcaje y otras mediciones han sido desarrolladas para el monitoreo del curso séptico, pero éstos tienen limitaciones. Muchos mediadores (por ejemplo, endotoxinas y citocinas) no son convenientes para su utilización en el diagnóstico rutinario. Por lo tanto, se requiere de marcadores de identificación que permitan establecer el tratamiento temprano y ayuden a reducir la morbi-mortalidad. Un método o marcador ideal de infección debe ser barato y fácil de medir, tener alta especificidad y sensibilidad, ser capaz de per-

mitir el diagnóstico temprano de sepsis, además de correlacionar con la severidad de la infección y ayudar a medir la eficacia de las medidas terapéuticas. Un gran número de pruebas estáticas puede emplearse para satisfacer algunos de estos requerimientos. Aunque muchos parámetros de este tipo han sido recientemente descritos, estudios y propuestas de posibles marcadores de la respuesta inflamatoria a la infección indican que no llenan todos los requerimientos de un marcador ideal.^{18,38}

La PCR es la proteína más sensible en la fase aguda de la inflamación. El umbral para el diagnóstico en infecciones bacterianas no ha sido fijado definitivamente.³⁹

La CT y otros péptidos del gen CT se elevan en carcinoma medular de tiroides y en muchas otras enfermedades sistémicas; sin embargo, su origen celular y sus vías metabólicas no son conocidas. El análisis de PCT constituye solamente una prueba de laboratorio. Esto ayuda al médico a consolidar su decisión de proveer datos clínicos adicionales. Datos reportados en otros estudios han demostrado la relevancia de esta prueba en términos relacionados con el costo-beneficio.^{14,18,22}

La infección sistémica induce una cascada de secreción de citocinas, las cuales pueden demandar la unión que «amarre» posteriormente las porciones internas y externas de las membranas de las células neuroendocrinas. La membrana celular apical usualmente secreta hormonas maduras, y las membranas basolaterales secretan prohormonas procesadas incompletas. La pérdida de la polaridad de una célula epitelial convierte toda la membrana celular en una membrana basolateral. Como resultado, el aparato de Golgi recibe el mensaje para producir predominantemente PCT no procesada o procesada incompletamente. Las células neuroendocrinas que producen PCT han sido encontradas en tejido hepático y pulmonar.³⁸

El origen de la hiperprocalcitonemia en infecciones severas con o sin sepsis o en endotoxemia experimental es desconocido. Este fenómeno

puede ocurrir en ausencia de la glándula tiroides. La cantidad total de CT en humanos es tan alta en el pulmón como en muchos otros órganos.^{6,11,14}

Conclusión

La PCT se muestra como un excelente marcador de infección grave aplicable a pacientes de cualquier edad. Permite detectar las infecciones bacterianas invasivas y diferenciarlas de las localizadas y de las virales. Presenta una rentabilidad diagnóstica superior a la de PCR, incluso de forma precoz si la evolución de la fiebre es inferior a 12 horas.⁸ Terapia con antibióticos está relacionada con caída en las concentraciones de PCT. Diversos autores recientemente han reportado la evaluación cuantitativa de la PCT como un marcador diagnóstico de bacteriemia y fungemia, citando rangos de sensibilidad y especificidad de 57 a 100% y de 50 a 100%, respectivamente. La posición que ocupa PCT en la cascada de la sepsis es aún desconocida. Puede ser un nuevo indicador de infección microbiana y sepsis medidos rutinariamente en el laboratorio clínico.^{1,6,38}

Referencias

1. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: Comparison of procalcitonina with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999; 81: 417-421.
2. Carrigan SD, Scott G, Tabrizian M. Toward resolving the challenges of sepsis diagnosis. *Clinical Chemistry* 2004; 50(8): 1301-1314.
3. Sikora JP, Chlebna-Sokóe D, Krzyzanska-Oberbek A. Proinflammatory cytokines (IL-6, IL-8), cytokine inhibitors (IL-6sR, sTNFR1) and anti-inflammatory cytokines (IL-10, IL-13) in the pathogenesis of sepsis in newborns and infants. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 2001; 49: 399-404.
4. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med* 2002; 26: S148-S152.
5. Oberhoffer M, RuBwurm S, Bredle D, Chatzinicolaou K, Reinhart K. Discriminative power of inflammatory markers for prediction of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or sepsis at arbitrary time points. *Intensive Care Med* 2000; 26: S170-S174.
6. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grünert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute Pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 832-840.

7. de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiroló R, Yersin B, Gallati H, Assicot M, Bohuon C, Jean-Daniel B, Glauser MP, Heumann D. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: Comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997; 25(4): 607-613.
8. Fernández LA, Cubells CL, Tolosa CV, Ortega RJ, García GJJ, Vallet AM, Fernández JP. Procalcitonina para el diagnóstico precoz de infección bacteriana invasiva en el lactante febril. *Anales Españoles de Pediatría* 2001; 55(4): 321-328.
9. Cheval C, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Assicot M, De Jonghe B, Misset B, Bohuon C, Carlet J. Procalcitonin (PCT) is useful in predicting the bacterial origin of an acute circulatory failure in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002; 26: S153-S158.
10. Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschakowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med* 2000; 26: S212-S216.
11. Nylén ES, Snider Jr RH, Thompson KA, Rohatgi P, Becker KL. Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia. *Am J Med Sci* 1996; 312(1): 12-18.
12. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 396-404.
13. Bohuon C. A brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med* 2000; 26: S146-S147.
14. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605-1608.
15. Motte GP, Troalen FP et al. Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant diseases. *Cancer Res* 1989; 49: 6845-6851.
16. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-518.
17. Janota J, Stranák Z, Bělohávková S, Mudra K, Smák J. Postnatal increase of procalcitonin in premature newborns is enhanced by chorioamnionitis and neonatal sepsis. *Europ J Clin Invest* 2001; 31: 978-983.
18. Marc E, Ménager C, Moulin F, Stos B, Chalumeau M, Guérin S, Lebon P, Brunet F, Raymond J, Gendrel D. Procalcitonin and viral meningitis: reducing unnecessary antibiotic treatments by routine analysis during an outbreak. *Arch Pediatr* 2002; 9: 358-364.
19. Benador N, Claire-Anne S, Gendrel D, Greder C, Benador D, Assicot M, Bohuon C, Girardin E. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics* 1998; 102(6): 1422-1425.
20. Kuse ER, Langefeld I, Aeger K, Külpmann WR. Procalcitonin-a new diagnostic tool in complications following liver transplantation. *Intensive Care Med* 2000; 26: S187-S192.
21. Chiesa C, Panero A, Rossi N et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically neonates. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 664-672.
22. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Puter G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1997; 86: 209-212.
23. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin in pediatrics for differentiation of bacterial and viral infections. *Intensive Care Med* 2000; 26: S178-S181.
24. Fleischhack G, Cipic D, Juettner J, Hasan C, Bode U. Procalcitonin-a sensitive inflammation marker of febrile episodes in neutropenic children with cancer. *Intensive Care Med* 2000; 26: S202-S211.
25. Gérard Y, Hober D, Petitjean S, Assicot M, Bohuon C, Mouton Y, Wattré P. High serum procalcitonin level in a 4-year-old liver transplant recipient with a disseminated candidiasis. *Infection* 1995; 23(5): 603-613.
26. Rintala EM, Aittoniemi J, Laine S, Nevalainen TJ, Nikoskelainen J. Early identification of bacteremia by biochemical markers of systemic inflammation. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61: 523-530.
27. Smith MD, Suputtamongkol Y, Chaowagul W, Assicot M, Bohuon C, Petitjean S, White NJ. Elevated serum procalcitonin levels in patients with melioidosis. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 641-645.
28. Nylén ES, O'Neill W, Jordan MH, Zinder RH, Moore CF, Lewis M, Silva OL, Becker KL. Serum Procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. *Horm Metab Res* 1992; 24: 439-442.
29. Becker KL, O'Neil WJ, Snider RH Jr, Nylén ES, Moore CF, Jeng J, Silva OL, Lewis MS, Jordan MH. Hypercalcitonemia in inhalation burn injury: A response of the pulmonary neuroendocrine cell? *The Anatomical Record* 1993; 236: 136-138.
30. O'Connor E, Venkatesh B, Mashongonyika C, Lipman J, Thomas P. Serum procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis and outcome in patients with neurotrauma and subarachnoid haemorrhage. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32: 465-470.
31. Martínez R, Gaul C, Buchfelder M, Erbguth F, Tschakowsky K. Serum procalcitonin monitoring for differential diagnosis of ventriculitis in adult intensive care patients. *Intensive Care Med* 2002; 28: 208-210.
32. Chiesa C, Pacifico L, Rossi N, Panero A, Matruncola M, Mancuso G. Procalcitonin as a marker of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Intensive Care Med* 2000; 26: S175-S177.
33. Hammer S, Meisner F, Dirschend P, Fraunberger P, Meiser B, Reichart B, Hammer C. Procalcitonin for differential diagnosis of graft rejection and infection in patients with heart and/or lung grafts. *Intensive Care Med* 2000; 26: S182-S186.
34. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grünert A, Beger HG. The Clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Intensive Care Med* 2000; 26: S159-S164.
35. Chiwakata CB, Manegold C, Bönicke L, Waase I, Jülch C, Dietrich M. Procalcitonin as a parameter of disease severity and risk of mortality in patients with *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis* 2001; 183: 1161-1164.
36. Loebe M, Locziewski S, Brunkhorst FM, Harke C, Hetzer R. Procalcitonin in patients undergoing cardiopulmonary bypass in open heart surgery-first results of the procalcitonin in heart surgery study (ProHearts). *Intensive Care Med* 2000; 26: S193-S198.
37. Brunkhorst R, Eberhardt OK, Haubitz M, Brunkhorst FM. Procalcitonin for discrimination between activity of systemic autoimmune disease and systemic bacterial infection. *Intensive Care Med* 2000; 26: S199-S201.
38. Reith HB, Mittelkötter U, Wagner R, Thiede A. Procalcitonin (PCT) in patients with abdominal sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26: S165-S169.
39. Reinhart K, Carlet J. Procalcitonin-a new marker of severe infection and sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26: S145