

Utilidad de procalcitonina en niños con infección sistémica (primera de dos partes)

(Procalcitonin utility in children with systemic infection) (first of two parts)

Ramiro Valdez Costeira,* José Fernando Huerta Romano**

RESUMEN

Los signos clínicos de infección en neonatos y niños en estado crítico son poco específicos, lo cual condiciona dificultades para establecer el origen de la respuesta inflamatoria sistémica, dando lugar al manejo con antibióticos intravenosos, probablemente innecesarios en muchos de ellos. Es necesario implementar pruebas con suficiente sensibilidad y especificidad que faciliten la toma de decisiones. En la práctica clínica se han utilizado marcadores de infección que involucran tanto índices leucocitarios, como otros reactantes de fase aguda, de los cuales, ninguno ha mostrado capacidad para diagnosticar en forma confiable y oportuna, por lo que aún se estudian nuevos marcadores. Recientemente se ha descrito a la procalcitonina, como un marcador biológico con suficiente sensibilidad y especificidad en inflamación sistémica, que permite discernir entre el origen infeccioso y el no infeccioso, mostrando su utilidad sobre todo en infecciones severas.

Palabras clave: Procalcitonina, niños, infección.

SUMMARY

Clinical signs of infection in newborns and children in critical state, are not very specific, making difficult to establish the origin of the Systemic Inflammatory Response Syndrome; giving place to the handling of intravenous antibiotics, probably unnecessary in many of them. Tests with enough sensibility and specificity are required, to support doctors in therapeutic decisions. Historically leucocitary index and reactants of acute phase have been used as infection markers in clinical practice, however none provide a sufficiently reliable and precocious diagnosis. For that reason several studies are looking for a new marker. Recent studies describes procalcitonine as a biomarker that shows enough sensibility and specificity for systemic infection detection, it can be considered as a reliable resource in the diagnosis and children's evolution with severe sepsis.

Key words: Procalcitonin, children, infection.

En la práctica de la medicina hospitalaria es necesario el diagnóstico oportuno de las infecciones graves, sobre todo cuando existen otras causas de inflamación sistémica con similar expresión clínica, tanto en los Servicios de Urgencias Pediátricas (UP), como en las Unidades de Cuidados Intensivos, Neonatales y Pediátricos (UCIN y UTIP).

La procalcitonina (PCT) es un marcador biológico que permite identificar enfermedades infecciosas graves y procesos inflamatorios no infecciosos, aunque también

se describe un incremento leve de PDT en infecciones virales, en bacterianas localizadas, en neoplasias y en enfermedades autoinmunes.¹ Sirve además, como apoyo en el diagnóstico, en condiciones de una respuesta inflamatoria sistémica y es útil también como auxiliar en el monitoreo de la evolución y tratamiento de niños con infecciones bacterianas y como auxiliar de diagnóstico en casos con fiebre de origen desconocido (FOD) y en la monitorización de estados inflamatorios no infecciosos, como indicador pronóstico en casos de sepsis grave y falla orgánica múltiple.^{2,3}

La confirmación temprana de la infección implica un mejor control de antibióticos, en casos donde no son requeridos y en el establecimiento temprano de un régimen antimicrobiano en los casos de gran dificultad diagnóstica.⁴ En nuestro medio, la experiencia aún es poca en cuanto a su utilidad en pediatría, por lo que se

* Médico Residente del tercer año en Pediatría.

** Pediatra Infectólogo, Servicio de Infectología Pediátrica.

1. *En el diagnóstico de infección e inflamación sistémica:* En tal caso la concentración es mayor a 0.5 ng/mL e indica infección aguda con reacción inflamatoria sistémica.

En los procesos inflamatorios no infecciosos, no se estimula la síntesis, pero algunos casos cursan con concentraciones altas, como en ciertos tumores (carcinoma de células C de tiroides, carcinoma de pulmón de células pequeñas y cáncer bronquial), en la hipertensión portal, la cirrosis hepática severa, la diálisis peritoneal, en personas con quemaduras y en politraumatizados.¹⁰⁻¹²

2. *Monitorización del tratamiento y curso de las infecciones bacterianas:* Las mediciones seriadas de PCT pueden ser de utilidad para monitorizar el curso de las infecciones y el seguimiento terapéutico ante infecciones bacterianas graves (incluyendo sepsis y meningitis bacteriana),¹³ por lo que es preciso emplear indicadores sensibles aunque permitan hacer el diagnóstico diferencial de las meningitis bacterianas vs virales en los RN, los niños y los adultos.^{14,15}

3. *Diagnóstico diferencial en enfermedades inflamatorias y FOD:* Para emitir el diagnóstico de infección en la necrosis pancreática como etiología de la pancreatitis aguda, sea por fiebre de origen bacteriano en pacientes inmunocomprometidos, el rechazo agudo contra la infección postrasplante y la identificación de infección bacteriana en trastornos autoinmunes con síntomas de inflamación aguda.

4. *Manejo y seguimiento de enfermedades inflamatorias de origen desconocido:* Es también un buen auxiliar para reconocer la etiología del proceso inflamatorio y la monitorización y manejo de pacientes críticamente enfermos o en el postoperatorio de cirugía mayor, o bien, para monitorizar una posible infección en pacientes politraumatizados o en infecciones en pacientes que reciben trasplantes de órganos, o bien, en pacientes con ventilación mecánica y con estancia prolongada en UCI.

5. *Pronóstico y manejo en sepsis, choque séptico y disfunción orgánica múltiple:* Es útil también en la monitorización de la secuencia de eventos en pacientes con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (sepsis-disfunción orgánica múltiple),¹⁶ donde una concentración alta o persistente de PCT indica un mal pronóstico en estos pacientes¹⁷⁻¹⁹

SÍNDROME FEBRIL EN SERVICIOS DE URGENCIAS PEDIÁTRICAS

Aunque es difícil agrupar las experiencias de varios informes, hay estudios que mencionan el comportamiento de PCT en los niños con fiebre como marca-

dor de infección bacteriana grave, en contraste con los marcadores y mediciones clínicas bien conocidas en neonatos y lactantes con fiebre y sin foco identificable de un proceso infeccioso.^{20,21} Hay otros estudios,^{4,5} hechos en Servicios de Urgencias Hospitalarios, en los que se informa que entre 124 niños hubo 28 (23%) que tuvieron una infección bacteriana grave (cuatro con bacteriemia, 19 con pielonefritis, cinco con neumonía lobar) y 13 con infecciones focales (siete con cistitis, cuatro con otitis media aguda, uno con adenitis y uno gastroenteritis por *Campylobacter*) y 83 tuvieron infecciones virales, en ellos la PCT, junto a PCR, el primero mostró ser un mejor marcador del diagnóstico superando la valoración clínica, la fórmula blanca y las interleucinas, fue aún mejor el rendimiento de PCT que PCR: con una sensibilidad (S) de 93% (77-99) y una especificidad (E) de 78% (69-86), con punto de corte óptimo de PCT de 0.9 ng/mL, en el diagnóstico de la enfermedad infecciosa bacteriana grave, sobre todo en los niños menores de 12 meses; con respecto a los mayores de esta edad y del grupo con infecciones graves, sólo se omitieron dos niños con pielonefritis (probablemente porque la prueba se hizo tempranamente).

Otros autores han estudiado la «rentabilidad» de PCT en la identificación precoz de una enfermedad invasiva grave, para lo cual seleccionan a 100 niños de 1 a 36 meses (con una media de 8.8 meses) que acudieron a un Servicio de Urgencias, se hicieron estudios complementarios integrándolos en cuatro grupos: según el tipo de infección: viral, bacteriana localizada, bacteriana grave y un grupo como control; los autores concluyeron en que PCT tiene mayor margen de certeza que el PCR, en el diagnóstico de enfermedades infecciosas potencialmente graves, con respecto a los niños de otros grupos, con punto óptimo de corte en > 0.4 ng/mL, con una sensibilidad de 95.5% y una especificidad de 86.4%, pues en el grupo de lactantes menores de 12 meses con fiebre la PCT tuvo una mejor sensibilidad y especificidad, particularmente en el diagnóstico de meningitis y/o sepsis.

Se han divulgado también experiencias en grupos heterogéneos en los que se incluyen 1,500 niños atendidos en una Unidad de Urgencias Pediátricas: incluyendo en ellos neonatos y niños hasta los 15 años de edad con fiebre mayor de 38.5 °C. A todos ellos se les midió la PCT, de éstos en 700 fueron seleccionados, 360 en los que llegó a un diagnóstico etiológico, luego fueron agrupados en tres grupos: con infección bacteriana invasiva, con infección bacteriana localizada y con infección viral; tomando como punto de corte 1 ng/mL fue así que en ellos el PCT fue de mayor utilidad para el diagnóstico,

para distinguir entre una infección bacteriana y viral (con sensibilidad de 83% y especificidad de 93%) y un valor predictivo negativo de 99.2% y al comparar el grupo con infección bacteriana invasiva con la infección localizada, el punto de corte con un mayor rendimiento fue de 2 ng/mL (con sensibilidad de 96% y especificidad de 87%). Fue así que el rendimiento de PCT fue superior al de PCR, IL-6 e IFN- α en el diagnóstico de la enfermedad invasiva grave.^{18,19}

UTILIDAD DE LOS MARCADORES EN INFECCIÓN EN LAS VÍAS URINARIAS (ALTAS Y BAJAS)

La utilidad de la PCT respecto a otros criterios para distinguir entre las infecciones de las vías urinarias bajas y altas, se investigó en 80 niños en edades comprendidas entre un mes y 16 años, todos ingresados al Hospital Universitario de Ginebra con el diagnóstico clínico de probable pielonefritis aguda (confirmada por cultivo bacteriológico) y todos con estudio de gammagrafía con tecnecio 99 ácido M-dimercaptosuccínico (DMSA), como referencia, para comprobar la afectación renal en los cinco siguientes días de su ingreso, se permitió conocer los siguientes: en 57 de los 80 niños la prueba inicial fue positiva, pero el diagnóstico de pielonefritis se consideró únicamente en aquellos con lesiones que se consideraron parcial o totalmente reversibles, en un segundo estudio DMSA y tras el tratamiento instituido (en 37 de 50 pacientes) para diferenciar entre las lesiones agudas y lesiones previas.

Fue así que la comparación se hizo entre 23 niños con DMSA negativa (infección de orina baja) y 37 con DMSA positiva y reversible (pielonefritis aguda), considerando como punto de corte > 0.6 ng/mL para la PCT (con sensibilidad de 70.3% y especificidad de 82.6%) en tanto que para una PCR mayor de 10 mg/mL la sensibilidad fue de 100% y la especificidad fue de 26.1%.

Al ir comparando la gravedad de la afectación renal en el DMSA se encontró una alta correlación con un incremento de la PCT y lesiones renales de moderadas a severas ($p < 0.0001$), pero una pobre correlación con PCR, así mismo no hubo correlación alguna de ningún parámetro con la presencia de reflujo vesicoureteral, en estudios posteriores de cistouretrografía miccional seriada (CUMS). Fue así que los autores concluyeron que, si bien con la PCR elevada (> 10 mg/dL) no se escapa ningún caso de pielonefritis (sensibilidad de 100%), por su baja especificidad, se haría un diagnóstico erróneo en muchos enfermos. Es así como la PCT parecería mejor, por su mayor especificidad, pero por su sensibilidad de 70.3% no se haría el diagnóstico en 30% de los niños

con pielonefritis: aunque en ninguno en los que la afectación renal fuese moderada o grave.²²

Estos mismos investigadores del Hospital Clínico de Ginebra compararon la validez del test rápido de PCR *versus* el test rápido semicuantitativo PCT-Q: con objeto de diferenciar entre las infecciones urinarias altas y bajas, para lo cual seleccionaron niños entre un mes a 16 años de edad, del mismo Servicio de Urgencias Pediátricas, todos con fiebre y signos o síntomas que sugerían infección urinaria y/o un resultado positivo a una tira reactiva: para leucocitos, esterasa y/o nitritos, confirmados con el urocultivo. Luego la diferenciación de la afectación renal la hicieron mediante la DMSA entre los tres a cinco días, en todos los niños con urocultivo positivo.

De los 54 niños con infección de orina comprobada, 63% tuvieron afectación renal, por el estudio DMSA y en el 37% de ellos la infección se consideró sólo de las vías bajas. La PCR (con punto de corte en test rápido de 40 mg/L) fue significativamente elevada en 9/20 (45%) de los niños con pielonefritis, pero en 11 (32,3%) no se detectaron. Por otra parte, en cuanto el PCR, éste fue alto en 45% de los niños, en los que no se diagnosticó la afectación renal y al comparar la PCT-Q (con punto de corte 0.5 ng/mL) fue normal en 26% de los que tenían pielonefritis (en nueve de 34) y dio falsos positivos en 15% (3 de 20) de los que padecían cistitis (con un VPP de 87% de los niños con este diagnóstico y aumentado a 92% cuando la concentración fue mayor de 2 ng/mL).

Al comparar los resultados de la medición con la PCT, con respecto a la prueba semicuantitativa de PCT-Q, encontraron que las mediciones mayores de 0.5 ng/mL fueron catalogadas correctamente, de acuerdo al test rápido semicuantitativo PCT-Q, con sólo tres casos de falsos positivos/dudosos, en los niños con cistitis.

Es conveniente destacar que en siete de los nueve niños con pielonefritis y PCT-Q normal, habían manifestado síntomas clínicos en un lapso menor a 12 horas y hubo en ellos una buena correlación entre la concentración alta de PCT y la afectación renal por DMSA.²²

IMPORTANCIA EN NIÑOS POLITRAUMATIZADOS

En cuanto a los niños con politraumatismo severo se registra un aumento en la concentración de PCT, que llega a ser de 5 ng/mL en las primeras 24 horas, con una concentración máxima entre las 12 a 24 horas siguientes, para luego disminuir progresivamente, salvo que los niños tengan alguna infección,²³ de tal manera que la concentración de la PCT correlaciona con el tipo de lesiones, pero sobre todo con la severidad de

éstas y su pronóstico: tomando en cuenta la síntesis y estímulos necesarios para que haya una elevación sérica de la PCT y es de suponer que al no haber infección bacteriana, la elevación de PCT arriba de 2 ng/mL en las primeras 12 horas del trauma, (por haberse desencadenado una respuesta inflamatoria severa) es un indicador de mal pronóstico para el paciente, no porque sugiera la presencia de un proceso infeccioso, sino por la «cascada» inflamatoria que puede dar lugar con disfunción pulmonar o la falla multiorgánica y/o choque.²²

Referencias

1. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 483-93.
2. Cohen J, Brun-Buisson C, Torres A, Jorgensen J. Diagnosis of infection in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32(Suppl 11): S466-94.
3. Hatherill M, Tibby SM, Turner C, Ratnavel N, Murdoch IA. Procalcitonin and cytokine levels: relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 2591-4.
4. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Lett* 1984; 167: 93-7.
5. Martínez FM, Hernández CC, Baltazar TJ. Procalcitonina: un marcador de sepsis. *Anestesia en México* 2004; 16(3): 18-22.
6. Meisner M, Schmidt J, Huettner H, Tschakowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Int Care Med* 2000; 26(Suppl 2): S212-6.
7. Meisner M, Lohs T, Huettmann E, Schidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18(2): 7987.
8. Wrenger S, Kahne T, Bohuon C, Weglöhner W, Ansorge S, Reinhold D. Amino terminal truncation of procalcitonin, a marker for systemic bacterial infections, by dipeptidyl peptidase IV. *FEBS Lett* 2000; 466(1): 155-9.
9. Remolina SM. Procalcitonina, marcador de inflamación sistémica. *Méd Sur* 2005; 12(4): 188-90.
10. Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL. Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 498-504.
11. Müller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Hubre PR, Zimmerli W et al. Calcitonin precursors are reliable marker of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28: 977-83.
12. Bell K, Wattie M, Byth K, Silvestrini R, Clark P, Stachowski E et al. Procalcitonin: a marker of bacteraemia in SIRS. *Anaesth Intensive Care* 2003; 31(6): 629-36.
13. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1240-2.
14. Chan YL, Tseng CP, Tsay PK, Chang SS, Chiu TF, Chen JC. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Crit Care* 2004; 8(1): R12-20.
15. Cle´c C, Ferriere F, Karoubi P, Fosse JP, Cupa M, Hoang P et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1166-9.
16. Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 473-480.
17. Conde MJM, Cisneros VS. Procalcitonina como factor pronóstico en sepsis. *Clinica-UNR* 2007; 8: 1-4. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/servicios/clinica/procalcitonita_como_factor_pronostico_en_sepsis.pdf
18. García V, Linde I, Tapia E, Valdés M, Álvarez FV. Procalcitonina: un nuevo marcador de infección bacteriana. *Serv Bioquímica Clin Hosp Univ Centr Astur* 2002; 1-4.
19. Eyo A, Agramunt G, Martínez I, Fernández A, Venta R, Álvarez FV. Utilidad clínica de la procalcitonina. *Boletín del Hospital San Agustín*; 2(3): 1-5.
20. Lorrot M, Moulin F, Coste J, Ravilly S, Guérin S, Lebon P et al. Procalcitonin in pediatric emergencies: comparison with C-reactive protein, interleukin-6 and interferon alpha in the differentiation between bacterial and viral infections. *Presse Med* 2000; 29(3): 128-34.
21. Fernández LA, Luaces CC, Valls TC, Ortega RJ, García GJJ, Mira V et al. Procalcitonina para el diagnóstico precoz de infección bacteriana invasiva en el lactante febril. *An Pediatr (Barc)* 2001; 54: 121-34.
22. Bamonde RL, Caamaño SB, Alonso MMR. La procalcitonina como marcador de infección. Una revisión desde atención primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2002; 16(4): 619-30.
23. Acquarolo A, Faletti A, Colombrita D, Tosca D, Bassani L. Procalcitonina e proteína C reactiva in traumatizzati gravi: nuovi e vecchi indicatori di risposta sistemica alle infezioni. *BLM* 2003; 9(1): 12-17.

Correspondencia:

Dr. José Fernando Huerta Romano
Servicio de Infectología Pediátrica del CMN «20 de Noviembre»,
Avenida Coyoacán y Félix Cuevas, 5º Piso, 4ª Sección; Col. del Valle, Deleg. Benito Juárez 03100, México D.F. México.
Tel. 52 00 50 03, ext. 14328 y 14607;
Cel. 044 55 27 27 86 18
E-mail: jhuerta_romano@hotmail.com