

Procalcitonina, ¿marcador de elección de infección bacteriana en 2007?

P. Hausfater¹

Resumen. La procalcitonina (PCT) es un marcador precoz, sensible pero sobre todo específico de las infecciones bacterianas. Después de haber sido estudiada, sobre todo en reanimación, sus indicaciones se ampliaron a los servicios de medicina y de urgencias. Los campos de aplicación de la dosificación de PCT en medicina son variados: enfermedad inflamatoria versus complicación infecciosa, infección bacteriana versus infección viral, diagnóstico etiológico de meningitis con examen directo negativo o estado de choque, seguimiento de la eficacia de una antibioterapia. La PCT tiene igualmente un valor pronóstico en el sentido de que su aumento en el curso de sepsis parece directamente proporcional a la intensidad de la reacción inflamatoria del huésped a la agresión microbiana.

PLAN

1. Procalcitonina (PCT)
2. PCT: marcador diagnóstico
3. PCT: marcador sintomático
4. PCT en servicios de urgencias

El diagnóstico de infección bacteriana sigue siendo difícil por razones múltiples. A menudo evocado en pacientes febriles, la certeza se basa en el aislamiento y la identificación de un agente patógeno en una ubica-

¹Service d'Accueil des Urgences, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, AP-HP.

ción biológica normalmente estéril, **situación raramente** encontrada en la práctica. En efecto, numerosas infecciones bacterianas jamás llegan a tener confirmación microbiológica. En estas situaciones, la decisión de implantar una antibioterapia se basa en un proceso médico complejo que incluye la existencia de un foco infeccioso clínico, el estado del paciente, así como criterios biopatológicos como hiperleucocitosis con polinucleares neutrófilos o un aumento de Proteína C reactiva (PCR), ninguno de los cuales son lo bastante sensibles o específicos para dictar la conducta a seguir. Por otro lado, el **modo de presentación** de una infección bacteriana puede revestir **aspectos engañosos** tan variados como una simple alteración del estado general, una disnea o un trastorno de la atención sin fiebre.

Finalmente, la identificación **precoz** de los estados sépticos graves es todavía en la actualidad un **verdadero desafío** en la medida en que el pronóstico todavía severo de estos cuadros se puede mejorar gracias a un abordaje terapéutico innovador y múltiple.

Por todas las razones citadas (racionalización de antibioterapias, tratamiento precoz de estados sépticos graves), el que los médicos dispongan de un marcador sensible, específico y pronóstico de las infecciones

bacterianas representa una importante apuesta. Sin disponer todavía del marcador ideal, se ha cubierto una primera etapa con el descubrimiento hace más de 10 años de la PCT.

1. PROCALCITONINA

La procalcitonina (PCT) como **marcador biológico de la infección** fue descubierta en los años 1990. Esta prohormona de la calcitonina se encuentra en el tejido tiroideo, pero **no es segregada en el suero de sujetos sanos**. Las tasas séricas de PCT aumentan en el curso de infecciones bacterianas (y ciertas infecciones parasitarias como los accesos palúdicos) pero no aumenta en las infecciones de origen viral. La especificidad para el origen bacteriano de la infección es mucho mejor que la de PCR. Un metaanálisis reciente informa que la PCT tiene mejor sensibilidad y especificidad que PCR: el 88 % *versus* el 75 % y el 81 % *versus* el 67 %, respectivamente.

1.1. Métodos de dosificación

En la actualidad, la PCT se puede determinar por tres métodos:

- método **inmunoluminométrico** (LUMItest PCT, B.R.A.H.M.S.) requiere dos horas, su límite de detección es de 0,1 ng/ml y su sensibilidad funcional está en unos 0,3 ng/ml;
- tecnología **TRACE** (*Time Resolved Amplified Cryptate Emission*) automatizada sobre Kryptor®. El resultado se obtiene en 17 minutos. La sensibilidad funcional es de 0,06 ng/ml. Es actualmente el método de referencia;
- método semicuantitativo, PCT-Q (B.R.A.H.M.S), permite informar el resultado en 30 minutos según 4 intervalos de lectura (< 0,5 ng/ml, $\geq 0,5$ ng/ml, ≥ 2 ng/ml y > 10 ng/ml).

La **elección de la técnica** analítica depende de la población a la que se aplica, de sus umbrales de decisión y del grado de precisión esperado. Desde una óptica diagnóstica, en medicina los umbrales de positividad son del orden de **0,2 a 0,5 ng/ml**, lo que obliga a elegir el método analítico con la mejor sensibilidad funcional.

1.2. Falsos positivos

Antes de considerar un valor de PCT como falso positivo, es importante haber descartado categórica-

mente un foco infeccioso que no sería patente clínicamente. Existen sin embargo situaciones no infecciosas asociadas a un aumento de PCT: síndrome de activación macrofágica, enfermedad de **Kawasaki**, golpe de calor, en todos los primeros días que siguen a un politraumatismo, carcinomas bronquiales de células pequeñas o cánceres medulares del tiroides, recién nacido en el primer día de vida. La insuficiencia renal crónica no terminal modifica los valores basales de PCT. En cambio, en los pacientes con insuficiencia renal preterminal o sometidos a sesiones iterativas de hemodiálisis se obtienen valores de PCT entre 0,5 y 1,5 ng/ml independientemente de todo contexto infeccioso.

1.3. Falsos negativos

Antes de considerar que el resultado de PCT es falsamente negativo, cabe preguntarse si no se está en

Para recordar

La PCT es un biomarcador de infección bacteriana mucho más específico que PCR. Hay una correlación entre el valor de PCT y la gravedad de la infección. El umbral de positividad en un contexto médico no reanimatorio es del orden de 0,25 ng/ml

presencia de una infección viral, concretamente si se trata de un contexto de infección de las vías respiratorias. La PCT es ante todo un **marcador de infección bacteriana sistémica**. Lo que significa **que una infección localizada no inducirá elevación significativa** del marcador. Es el caso de abscesos de las partes blandas o de **apendicitis aguda** no complicada, casos en los que, como ejemplo de lo últimamente citado, la determinación de PCR parece ser más reveladora.

Algunas infecciones, concretamente las debidas a **bacterias intracelulares**, no se acompañan de un aumento de PCT: algunas otras pneumopatías atípicas, como la brucelosis, la enfermedad de Lima y la tuberculosis.

Una circunstancia particular que puede explicar un valor falsamente negativo de PCT es la presencia de una antibioterapia eficaz en el momento de su análisis. En efecto, dada la **cinética de disminución rápida** del marcador, en un paciente bajo antibioterapia, la PCT puede normalizarse muy rápidamente desde el momento en que la antibioterapia es activa contra la bacteria causal, aunque la fiebre no desaparezca. Hay que tener muy en cuenta esta particularidad y de hecho, una determinación de PCT negativa es difícilmente interpretable en términos diagnósticos en pacientes con tratamiento antibiótico.

2. PCT, MARCADOR DIAGNÓSTICO

2.1. Diferenciar entre inflamación e infección

Uno de las ventajas de la PCT es su capacidad de **diferenciar un proceso infeccioso bacteriano** de un **proceso inflamatorio**, particularidades que no poseen ni la medida de la velocidad de sedimentación, ni la determinación de PCR.

Una de las situaciones encontradas es la del tratamiento de un paciente con inmunosupresores en una enfermedad inflamatoria y que consulta por un síndrome febril. Ambas hipótesis principales ante este cuadro son: de una parte, una complicación infecciosa del tratamiento o de otra parte, una agravación de la enfermedad de fondo, con consecuencias terapéuticas diametralmente opuestas. Parece que la PCT permite diferenciar correctamente estas dos hipótesis, elevándose en caso de complicación infecciosa y no en los casos de empeoramiento de la enfermedad de fondo. Del mismo modo, en pacientes ingresados en un servicio de medicina interna por fiebre o síndrome inflamatorio, la PCT se reveló superior (con umbral de 0,5 ng/ml) a PCR para diferenciar entre infección bacteriana y enfermedad inflamatoria no bacteriana.

2.2. Diferenciar entre infección bacteriana e infección viral

La distinción entre infección bacteriana e infección viral es a menudo difícil de establecer, basándose solamente en elementos clínicos. Esta dificultad es uno de los determinantes del consumo excesivo de antibiótico.

ZOOM sobre

PCT aporta información pronóstica de la infección. Un paciente infectado en el que PCT es superior a 5 ng/ml debe ser vigilado estrechamente y llevado a la unidad de reanimación, si aparecen signos de sepsis severa.

Por otro lado, ni el recuento y fórmula sanguínea, ni la PCR, son bastante discriminantes. La PCT no aumenta en el curso de las infecciones virales, por lo que lógicamente este marcador se aplica en este contexto. El modelo de las meningitis ha sido el más estudiado. En el diagnóstico etiológico de las meningitis, tanto en adultos como en niños, la PCT tiene una sensibilidad del 70 al 100 % y una especificidad del 100 % para predecir el origen bacteriano, con umbrales de positividad entre 0,2 y 5 ng/ml según los estudios. La indicación principal del análisis de PCT en este contexto, es el **abordaje tera-**

péutico de las meningitis con examen directo negativo, y aun más, cuando la fórmula del líquido cefalorraquídeo es poco demostrativa.

De manera más general, ante un paciente que presenta un síndrome febril, PCT puede ayudar a hacer la elección entre origen bacteriano y origen viral, fijando un umbral de positividad bastante bajo, del orden de 0,25 ng/ml. Aunque no hay estudios específicamente dedicados a esta problemática, es probable que este marcador sea interesante en períodos de epidemia viral para discriminar a los pacientes en los que se justifique la antibioterapia (infección bacteriana *de novo* o segunda infección con episodio viral) de los que únicamente tengan una infección viral.

2.3. PCT y utilización racional de los antibióticos

Dada la especificidad de PCT en las infecciones bacterianas recientemente se ha estudiado, con resultados bastante convincentes, la utilización de este marcador para discriminar los pacientes en los que está indicada la antibioterapia. El equipo de Beat Müller en Suiza ha publicado la factibilidad y el aporte, en términos de economía de antibióticos, de la medida de la PCT en el marco de las sospechas de infección respiratoria en el

Servicio de Urgencias. Los pacientes que consultaban en estos servicios, sospechosos de infección respiratoria baja se randomizaron en dos grupos: uno en el que la antibioterapia se implantó en función del resultado de PCT dosificado con urgencia (con umbrales decisorios de 0,1 y 0,25 ng/ml); y otro que se abordó de modo usual. Ambos grupos eran comparables al abordaje y en su perfil evolutivo durante 30 días (sin hospitalización secundaria, admisión en reanimación o defunciones en el grupo en el que se actuó según los valores de PCT). El principal resultado de este estudio es que el 83 % de los pacientes del grupo estándar recibieron antibióticos, contra solamente el 44 % del grupo guiado por la PCT ($p < 0,0001$). Este estudio de intervención demostraba muy claramente, de una parte, que la utilización en el **contexto de urgencias** de la PCT, como **herramienta decisoria** para la antibioterapia en las sospechas de infección respiratoria baja, no alteraba el pronóstico ni la evolución de los pacientes; y por otra parte, permitía evitar el 47 % de antibioterapias no justificadas. Indirectamente demuestra que una buena parte de los cuadros respiratorios pueden curarse sin antibióticos, ya tengan una etiología viral o ya los causen una afección infecciosa limitada al árbol respiratorio. El mismo equipo acaba recientemente de confirmar estos primeros datos y ha publicado incluso que el **control de la disminución de PCT** en el curso del tratamiento de las neumonías comunitarias (NAC), permite **reducir de manera significativa la duración de la antibioterapia**.

Por supuesto, son necesarios otros estudios de intervención para precisar el lugar de este marcador en el proceso diagnóstico que conduce a la prescripción de una antibioterapia. Pero percibimos bien que este tipo de herramienta analítico-clínica, más específica del origen bacteriano de la infección y de su carácter sistémico, permite una nueva aproximación en la gestión de las enfermedades infecciosas.

3. PCT, MARCADOR PRONÓSTICO

Además de la utilización diagnóstica de PCT, las **aplicaciones pronósticas** de este marcador son posiblemente las más interesantes en la práctica clínica. La mayoría de los estudios publicados sobre este marcador han confirmado la correlación entre el valor absoluto de PCT y el pronóstico de la infección. La PCT también está igualmente correlacionada con los índices de gravedad utilizados en reanimación como APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) o *Pneumonia Severity Index*, utilizados para evaluar la gravedad de las neumonías comunitarias.

En términos de mortalidad, los **valores de PCT son más altos** en los pacientes cuyo final de la sepsis es fatal, que en los supervivientes. Según los estudios y el tipo de pacientes incluidos, estos valores predictivos

de PCT se observan, bien desde el primer día, bien por ausencia de disminución del marcador a las 48 horas.

En resumen, el **aumento de PCT** en el curso de sepsis parece directamente **proporcional a la intensidad** de la reacción inflamatoria del huésped a la agresión microbiana y por tanto, al pronóstico. Debido a la cinética de este marcador (detección desde la 3ª hora de la infección, semivida de 24 horas), la disminución de las concentraciones séricas bajo tratamiento adecuado es rápida. Así, en un paciente infectado cuya evolución no es favorable (persistencia del proceso febril, signos focales, estancamiento del estado general) puede ser interesante realizar una nueva medición de PCT: si ésta permanece elevada y por añadidura es superior al valor al ingreso, ello testimonia un no control del proceso infeccioso, incitando a buscar la causa (antibioterapia inadecuada cualitativa o cuantitativamente, foco local en absceso que hay que drenar).

La dosificación de PCT tiene otra indicación potencial: la determinación del **origen etiológico de un estado de choque (*shock*)**. En efecto, datos obtenidos en reanimación muestran que las determinaciones de PCT con un umbral de 1 ng/ml tienen una sensibilidad del 95 % y una especificidad del 54 % con un valor predictivo negativo del 91 % para el diagnóstico de choque séptico *versus* choque cardiogénico.

4. PCT EN URGENCIAS

Los servicios de urgencias son uno de los lugares dónde tiene mayor incidencia, de manera aguda, la problemática de la identificación precoz de los estados sépticos graves. También la premura, inherente a la práctica de la medicina de urgencias, hace todavía más necesaria la existencia de herramientas diagnósticas fiables, particularmente para la racionalización de las prescripciones antibióticas.

4.1. Identificación de las infecciones bacterianas

La PCT es una herramienta analítico-clínica perfecta para ayudar al diagnóstico de infección bacteriana, particularmente cuando su forma de manifestación es

QUIZ: ¿Qué recuerda?

1. PCT está elevada en las infecciones virales severas
2. PCT es interpretable en la insuficiencia renal crónica
3. Bajo antibioterapia adecuada, la PCT debe disminuir desde el 2º día
4. PCT aumenta en el curso de accesos palúdicos
5. Una infección respiratoria incluso con PCT inferior a 0,20 ng/ml debe ser tratada con antibioterapia

atípica o desdibujada, como en la población geriátrica. Hemos reportado que para un umbral de 0,2 ng/ml, PCT mostró una sensibilidad del 62 % y una especificidad del 88 % en el diagnóstico de infección sistémica en pacientes que acuden a urgencias y para quienes se prescribió una determinación de PCR. En otro estudio taiwanés, la PCT mostró una sensibilidad del 69 % y una especificidad del 65 % para el diagnóstico de infección, con un umbral de 0,6 ng/ml (respectivamente 67 y 94 % para PCR con un umbral de 60 mg/l). Sin embargo, este estudio se hizo en el conjunto de pacientes atendidos en un Servicio de Urgencias y no en pacientes febriles, lo que confería a esta población una baja probabilidad preprueba de tener infección. Más recientemente, hemos estudiado el interés diagnóstico de PCT en pacientes consultados en urgencias con una temperatura superior o igual a 38,5°C: para un umbral de 0,2 ng/ml, para los que PCT la sensibilidad fue del 77 % y la especificidad del 59 %, para el diagnóstico de infección bacteriana o parasitaria.

4.2. Identificación de estados sépticos graves

La dosificación de PCT en urgencias tiene un mayor interés pronóstico al dirigir precozmente, ya sea a

RESPUESTAS EN el QUIZ

1. No, véase 1
2. Sí, véase 1.2
3. Sí, véase 3
4. Sí, véase 1
5. No, véase 2.3

pacientes que presentan un estado séptico severo, o a pacientes susceptibles de evolucionar desfavorablemente. Así, hemos publicado que los valores de PCT fueron significativamente más elevados en los pacientes que fallecieron de sepsis después de su paso por urgencias, que en los supervivientes (17,8 ng/ml *versus* 1,5 ng/ml, $p < 0,001$). En el estudio de taiwanés, PCT (y no PCR) fue significativamente más alta en pacientes bacteriémicos o en choque y además, para un umbral de 2,6 ng/ml, aparecía como un factor predictivo independiente del choque séptico. También publicamos recientemente que en una cohorte de pacientes febriles, el 54 % de ellos con PCT superior a 5 ng/ml, *versus* al 15 % con PCT inferior a 0,2 ng/ml, tuvieron mal pronóstico: defunción o traslado a reanimación.

5. CONCLUSIÓN

La dosificación de PCT, como todo marcador biopa-

tológico, se integra en un proceso diagnóstico global y complejo, cuya base es la determinación de la probabilidad preprueba de padecer infección. Su medición **no debería reemplazar una evaluación clínica inicial concienzuda** y perspicaz. En efecto, el valor de un marcador en una situación inadecuada, a menudo genera resultados no interpretables. Sin ser el marcador ideal de la infección bacteriana, el análisis de PCT permite un avance en el dominio de los biomarcadores de infección. Los futuros estudios de intervención permitirán precisar el lugar a ocupar por este marcador en el proceso diagnóstico en el momento de decidir el modo de tratamiento (ambulatorio o no) y de iniciación o no, de antibioterapia en el paciente febril.

REFERENCIAS

1. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and c-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206-17
2. Delevaux I, André M, Colombier M, Albuissou E, Meytheuc F, Bègue R-J, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 2003;62:337-340
3. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363: 600-7.
4. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Hyber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 84-93.
5. Clec'h 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.
6. Hausfater P, Garric S, Ben Ayed S, Rosenheim M, Bernard M, Riou B. Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection in emergency department patients: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 895-901
7. Hausfater P, Juillien G, Madonna-Py B, Haroche, J, Bernard M, Riou B. Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile patients presenting to the emergency department. *critical care* 2007;11 :R60
8. 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: R12-20.

9. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for the differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1250-6
10. Chirouze C, Schumacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer J-M, et al. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adult patients with acute fever. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 156-61.

CASO CLÍNICO

Caso n° 1: Mujer de 29 años se presenta en el servicio de urgencias por fiebre. Está con tratamiento de poliartritis reumatoide con 10 mg/día de prednisona y 15 mg/semana de metotrexato. En el reconocimiento, presenta fiebre de 39°C, presión arterial de 109/78 mmHg y frecuencia cardiaca de 150/min. Se queja de poliartralgiás difusas. En el examen clínico no se observa un foco infeccioso, articulaciones inflamadas sin derrames. Lo PCR es de 100 mg/l.

- 1°) ¿Cuál es el diagnóstico más probable?
- 2°) ¿Qué orientación terapéutica propondría?
- 3°) ¿Qué puede aportar una dosificación de PCT en este contexto?

Con el tratamiento implantado, la evolución clínica es desfavorable: la paciente permanece febril, soñolienta y deviene confusa. La medición de PCT se va a 282 ng/ml.

- 4°) ¿Qué se puede deducir de todo lo anterior?

Caso n° 2: Varón de 33 años sin antecedentes, acude al servicio de urgencias por fiebre, cefalea, mialgias. Dice que su hermano habría tenido meningitis viral hace 10 días. Al examen, lo nuca presenta rigidez y tiene fiebre de 39°C.

- 1°) ¿Cuál es el primer diagnóstico presuntivo?
La punción lumbar muestra: 1.084 células, con 97 % de polinucleares neutrófilos, el examen directo es negativo, la proteinorraquia es de 0,77 g/l y la glucorraquia es de 2,4 mmol para una glucemia de 4,9 mmol/l.
- 2°) ¿Qué etiologías cabe sospechar?. ¿Implantaría algún tratamiento?

El nivel de PCT baja a 0,08 ng/ml

- 3°) ¿Este resultado modifica su actitud?

CASO CLÍNICO

(RESPUESTA)

Caso n° 1

1°) El diagnóstico más probable es el de empeoramiento evolutivo de la PR ante la ausencia de foco infeccioso y la presencia de los signos articulares. Sin embargo, en pacientes inmunodeprimidos como éste hay que sospechar una posible complicación infecciosa

2°) En la hipótesis de empeoramiento de la PR, se puede proponer una intensificación del tratamiento de fondo aumentando la corticoterapia.

3°) Se trata de una buena indicación de la dosificación de PCT que puede ayudar a diferenciar entre agravación de la PR y complicación infecciosa del tratamiento inmunosupresor.

4°) Con ese valor de PCT, es segura la presencia de una infección bacteriana y muy probablemente de mal pronóstico. Ante los signos neurológicos, se le practicó una punción lumbar lo que permitió el diagnóstico de meningitis por pneumococo, de la que no existía signo evocador alguno a la llegada del paciente.

Caso n° 2:

1°) Meningitis

2°) El predominio de PNN sugiere una etiología bacteriana. En cambio, la hiperproteíorraquia moderada y el contexto epidémico familiar está más a favor de una etiología viral. Además se sabe que en las meningitis por enterovirus puede haber un predominio de PNN en el LCR al principio de la enfermedad.

Parece sin embargo difícil aplazar una ontibioterapia inmediata debido a las dudas diagnósticas. En este paciente, el cultivo de LCR será negativo y la PCR enterovirus positiva, confirmando la etiología viral de esta meningitis.

3°) La PCT es estrictamente negativa ($<0,2$ a ng/ml) y constituye un fuerte argumento contra la etiología bacteriana. Este argumento suplementario puede autorizar la interrupción de la antibioterapia en espera de la negatividad del cultivo en 48h.