

La Procalcitonina

como marcador diferencial

de la infección bacteriana en el R. N.

**Autores: D^a. Rengel Díaz, Gloria., D. García, J.R., D, Ramírez, J.A., D. Parra, R..
Hospital Materno Infantil de Málaga**



La Procalcitonina como marcador diferencial de la infección bacteriana en el R.N.

Autores: D^a. Rengel Díaz, Gloria., D. García, J.R., D, Ramírez, J.A., D. Parra, R..

INTRODUCCIÓN

Uno de los grandes retos en pediatría y en especial en neonatología, con énfasis en prematuros menores de 1.200 gramos, es poder diagnosticar a tiempo la sepsis para iniciar las terapéuticas que permitan la supervivencia de estos bebés sin secuelas o complicaciones que desmejoren la calidad de vida.

Los adultos y niños pueden presentar síndrome de respuesta inflamatoria sistémica independiente de infección. La sepsis es un proceso complejo y los cuatro signos mayores de inflamación presentes en el adulto (fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea y leucocitosis o leucopenia) en el recién nacido y en el lactante menor, estos signos aparecen en casos de viriasis respiratorias o sistémicas que hacen que estos niños reciban tratamientos antimicrobianos innecesarios.

La sepsis, en especial la tardía, es la principal causa de muerte en la mayoría de unidades de cuidado intensivo pediátrico y neonatal. Cuando se logra iniciar un tratamiento antibiótico apropiado, la mortalidad se reduce al mínimo y la aparición de shock séptico e insuficiencia orgánica múltiple se reduce en más de un 50%.

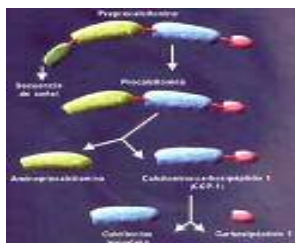
Se conocen y usan múltiples marcadores de sepsis, sin que uno o todos tengan la especificidad y sensibilidad apropiadas que permitan iniciar, en el momento apropiado, el antibiótico adecuado para estos niños, lo que ha elevado la incidencia y presencia de bacterias con gran resistencia bacteriana. Gran parte de estos marcadores pueden mostrar elevación de sus valores en situaciones diferentes a la presencia de una infección bacteriana.

Los indicadores de infección más utilizados en la práctica médica son el recuento diferencial leucocitario y la concentración de proteína C reactiva (PCR). Otras sustancias que se encuentran aumentadas durante la infección (factor de necrosis tumoral alfa [TNF α], interleucinas [IL1, IL6, IL8], interferón gamma) no se utilizan como marcadores de infección al no estar disponibles en la práctica asistencial en la mayoría de los hospitales. Además, tanto las citocinas proinflamatorias como la PCR pueden estar elevadas en algunas infecciones víricas. Por ello, se necesitan marcadores

de infección bacteriana más sensible y precoces que el recuento de leucocitos, neutrófilos totales y PCR en sangre.

GENERALIDADES

Hoy en día se habla de la procalcitonina (PCT) como marcador temprano de diagnóstico de infección bacteriana en niños y lactantes.



La procalcitonina es un marcador de la infección bacteriana altamente específico y sensible. Permite diferenciar infecciones bacterianas severas de infecciones virales o cualquier otra patología no bacteriana que dispare la respuesta inflamatoria sistémica en el niño en estado crítico.

En los últimos años la procalcitonina se ha mostrado como un buen marcador precoz de infección bacteriana en el periodo neonatal, con alta sensibilidad y especificidad sobre todo en las primeras 24 horas de vida, es rápido, refleja de forma precoz el efecto apropiado antibiótico y no se ve afectado por el tratamiento antibiótico materno intraparto. Se eleva significativamente en niños con infección bacteriana y solo moderadamente o no se eleva en infecciones víricas e infecciones locales. En las primeras 24 horas sus valores difieren de los considerados normales en otras etapas de la vida, de forma que pueden obtenerse hasta niveles de 21 ng/ml, no obstante en situaciones de infección estos se encuentran sensiblemente elevados, con incremento que puede ser detectado a las 2 o 3 horas del comienzo de la infección. Puede preceder al aumento de la Proteína C Reactiva, típico marcador de infección bacteriana e inflamación, y sus valores parecen estar relacionados con la severidad de la sepsis y/o meningitis. En la sepsis nosocomial sus primeros signos clínicos son inespecíficos y pueden asimilarse a otros procesos no infecciosos, los métodos de diagnóstico son de baja sensibilidad, inclusive el hemocultivo positivo que es difícil diferenciar de la contaminación. Recientes estudios han demostrado que las concentraciones de procalcitonina pueden utilizarse como indicador de sepsis tardía neonatal en relación con el tipo de germen.

La hipótesis por tanto es que la Procalcitonina puede utilizarse como marcador más precoz de infección bacteriana neonatal, tanto en sepsis de transmisión vertical (aquellas que se producen en las primeras 72 horas de vida), como en las de transmisión horizontal o nosocomiales (mas de 3 días de vida y menos de 28).

Por su vida más corta y ascenso más precoz, puede ofrecer ventajas respecto a la Proteína C Reactiva (PCR) en el diagnóstico diferencial del síndrome febril en niños. El objetivo del estudio ha sido evaluar la rentabilidad diagnóstica de este parámetro y compararla con la

PCR en urgencias pediátricas, para detectar de forma precoz las infecciones bacterianas invasivas en lactantes febriles.

La procalcitonina (PCT) fue sintetizada por primera vez de una línea celular de carcinoma de tiroides medular.

La calcitonina es un producto normal de las células C del tiroides, secretada en respuesta a la hipercalcemia e inhibida su secreción cuando hay reabsorción de hueso osteoclástico.

Concentraciones en sangre de una proteína precursora de la calcitonina denominada procalcitonina están sustancialmente elevadas durante las infecciones bacterianas agudas. La PCT se eleva en casos de infecciones bacterianas, en ausencia de aumento de la calcitonina; la razón para que esto suceda es desconocida hasta el momento.

El mecanismo por el cual la PCT se libera en la sepsis es desconocido. Se piensa que el principal productor de la molécula es el hígado, como sucede con los demás reactantes de fase aguda. En adultos en estado crítico ha sido encontrada también en pulmones, leucocitos y células neuroendocrinas intestinales.

Un incremento en sus cifras con un pico a las 24 horas ha sido observado en niños sanos obtenidos de partos normales o por cesárea. Se piensa que esta elevación es debida a producción endógena.

La mayoría de estudios clínicos han sido enfocados al diagnóstico de la sepsis, el chok séptico y la meningitis bacteriana

Signos de sepsis

- Fiebre
- Proteína C reactiva elevada
- Gasto cardíaco aumentado, resistencia vascular sistémica disminuida
- Taquicardia no explicada
- Necesidades de oxígeno incrementadas
- Hiperventilación no explicada
- Procalcitonina elevada
- Fórmula diferencial leucocitaria alterada
- Acidosis láctica no explicada
- Trombocitopenia no explicada. Signos de coagulación intravascular diseminada
- Alteración en el estado mental
- Elevación no explicada de pruebas hepáticas

Los niños con sepsis presentan niveles de PCT superiores a 20 ng/mL y proteína C reactiva (PCR) mayores de 50 mg/mL, mientras los niños con infecciones bacteriana localizadas tenían cifras medias de PCT de 2,9 mg/mL y en los que tenían infecciones virales no se observó alteración de los niveles de PCT.

ESTUDIOS CLÍNICOS EN R. N.

. La sepsis es sobre todo difícil de identificar en recién nacidos, sobre todo en pretérminos puesto que los síntomas, signos y marcadores de laboratorio son escasos y poco específicos y sensibles.

Gendrel y colaboradores demostraron que todos los recién nacidos con sepsis bacteriana presentaron en el momento del ingreso concentraciones elevadas de PCT plasmática, mientras que aquellos con infección vírica, colonización bacteriana o distrés respiratorio neonatal tenían valores normales o ligeramente elevados.

Chiesa y colaboradores encontraron que la sensibilidad y especificidad de la elevación de PCT en sepsis neonatal precoz (de 0 a 48h) fue del 92,6 y 97,5%, respectivamente, y del 100% en la sepsis tardía. Estos autores observaron que durante las primeras 48h después del nacimiento, de los recién nacidos sanos, los valores de PCT cambian a lo largo de las horas, apareciendo un pico en el primer día de vida, en ausencia de infección. La PCT puede ser también utilizada como marcador de infección nosocomial en cuidados intensivos neonatales, complicación frecuente que cursa con signos vagos e inespecíficos que obligan a ciclos de antibioterapia empírica. Los recién nacidos con infección nosocomial alcanzaron valores de PCT entre 2,0 y 249 ng/ml, mientras que los controles fueron entre 0,08 a 1,0 (sensibilidad y especificidad del 100%) retornando los valores del grupo infectado a la normalidad entre los días 3 y 7 de antibioterapia.

Akagunduz y colaboradores evaluaron mediciones seriadas de PCT en neonatos sépticos y concluyendo que la PCT es un marcador valioso para el diagnóstico, la evaluación del pronóstico y la respuesta al tratamiento antibiótico.

Janota y colaboradores midieron los niveles de PCT en sangre de cordón de prematuros de muy bajo peso al nacer, 1 hora después del nacimiento, al 3º y 7º días. Observaron que en los prematuros con sepsis y corioamnionitis materna existían niveles muy elevados, comparados con los niños sin corioamnionitis. Al cotejar los niveles de PCT con la relación de leucocitos maduros e inmaduros y la proteína C reactiva, observaron que había una diferencia estadísticamente significativa y concluyeron que la PCT es un marcador muy sensible para el diagnóstico de sepsis neonatal.

Enguiz y colaboradores analizaron los niveles de PCT, PCR y amiloide en 112 recién nacidos y niños mayores y concluyeron que las 3 pruebas son útiles para el diagnóstico de la sepsis en este grupo de pacientes, siendo mejor marcador la PCT, por cuanto niveles de PCT por encima de 8,1 ng/mL son confirmatorios de sepsis bacteriana.

ESTUDIOS EN MENINGITIS

En la actualidad el diagnóstico de meningitis bacteriana se basa en el estudio citoquímico, antigénico y bacteriológico del líquido cefalorraquídeo (LCR), el tipo de células, cantidad de proteínas y glucosa, así como la identificación de antígenos microbianos. Los resultados bacteriológicos con frecuencia no orientan el diagnóstico, puesto que la mayoría de niños reciben antibióticos orales en forma previa lo que conlleva a cultivos negativos.

El LCR no contiene PCT; sin embargo, la elevación plasmática de PCT permite diferenciar la meningitis bacteriana de la meningitis viral. Los estudios realizados en niños con meningitis bacteriana demuestran niveles medios de 61 ng/mL de PCT, mientras que en la infección viral no hay elevación de dichos valores. Al iniciar tratamiento antimicrobiano, los niveles de PCT descienden en forma progresiva. La PCT tiene sensibilidad del 96% y especificidad del 100% en casos de meningitis bacteriana.

CONCLUSIONES

- En neonatos la PCT es un marcador con gran sensibilidad y especificidad para el diagnóstico, tanto de la sepsis neonatal precoz, como tardía
- En meningitis los estudios concluyen que la PCT es el marcador diagnóstico de etiología bacteriana específico por excelencia, mejor incluso que el análisis del L.C.R. y constituye un indicador durante el tratamiento de la eficacia de la antibioterapia,
- Concluimos con que es de fácil realización y sin coste elevado.

DISCUSIÓN

La procalcitonina es un marcador específico de infección bacteriana altamente sensible y específico para el diagnóstico de la infección bacteriana sistémica grave, sepsis y meningitis.

- Es normal en individuos sanos,
- Aumenta levemente en infecciones virales o bacterianas localizadas (0,5-2 ng/mL),
- Se eleva en forma moderada en patologías no infecciosas que disparan la respuesta inflamatoria sistémica, como quemaduras y politraumatismos (5-20 ng/mL).
- Y aumenta a niveles muy elevados en casos de sepsis, chok séptico y meningitis bacteriana alcanzando valores entre 10 y 1000 ng/mL.

Un rápido análisis de sangre ayuda a distinguir entre infecciones bacterianas, de otras infecciones (predominantemente virales) dando lugar a la reducción sustancial del uso inapropiado de antibióticos para infecciones comunes.

Su implantación en nuestros hospitales permite racionalizar el uso de antimicrobianos, disminuir la resistencia bacteriana, la hospitalización y los costos hospitalarios en beneficio del niño.

Referencias Bibliográficas:

1. Jaye DL, Waites KB Clinical applications of Creactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735747.
Vincent J-L: Procalcitonin: The Marker of sepsis. *Crit care Med* 2000; 28(4): 1226-1228.
2. Gendrel D, Assicot M, Raymond J et al. Procalcitonin as a Marker for the Early Diagnosis of Neonatal Infection. *The Journal of Pediatr*. 1996;128:570-73.
3. Chiesa C, Panero A, Rossi M et al. Reability of Procalcitonin Concentrations for the Diagnosis of Sepsis in Critical Ill Neonates. *Clinical Infections Disease*. 1998;26:664-72.
4. SenzLlorens X, Mc Craken GH Sepsis syndrome and septic shock in pediatric: current concepts of terminology, pathophysiology, and management. *J Pediatr* 1993; 123: 497508. SenzLlorens X, Lagrutta F The acute phase host reaction during bacterial infection and its clinical impact in children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 8387.
5. Janota J, Stranak Z, Belohlavkova S, Mudra K, Simak J. Postnatal increase of procalcitonin in premature newborns is enhanced by chorioamnionitis and neonatal sepsis. *Eur J Clin Invest* 2001;31(11):978-83.
6. Monneret G, Labaune JL, Issac C et al. Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels in Neonatal Infections. *Acta Paediatr* 1997;86:209-12.
7. Maire F, Heraus MC, Loriette Y et al. The Value of Procalcitonin in Neonatal Infections. *Acta Paediatr* 1999; 6:503-9.
8. Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Dieguez MA Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med* 2001;27(1):211-5.
9. Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guerin S: Comparison of procalcitonin with C- reactive protein interleukin 6 and interferon alpha for differentiation of bacterial vs viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 875-881.
10. Chiesa, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborne JF: Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically-ill neonates. *Clin Inf Dis* 1998; 26: 664- 672.
11. Casado Florez J, Blanco Quiros A: Procalcitonina: Un nuevo marcador de infección bacteriana . *An Esp Pediatr* 2002; 54: 69-73.
12. McCarty P, Sharpe M, Spiecel S, Dolan T, Forsyth B, De Witt T y cols. Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics* 1982; 70: 802-809.