

## "IMPORTANCIA DIAGNOSTICA DE LA PROCALCITONINA (PCT) EN LA EVOLUCIÓN DEL PACIENTE CRITICO"

**Rengel Díaz Gloria, García González, J.R., Ramírez Arroyo, J.A., Parra Gil, R., Infantes Viano, R.**  
Laboratorio de Urgencias. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Materno-Infantil. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

En los últimos años, los esfuerzos realizados para encontrar un marcador específico como prueba diagnóstica en la práctica de la Medicina Intensiva y Crítica han sido numerosos. Muchos estudios se han enfocado en la evaluación de la PCT, en comparación con otros marcadores. En 1993 se publica un estudio clínico <sup>(1)</sup> que puso de manifiesto la elevación de los niveles séricos de PCT en niños con sepsis bacteriana. En los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos se incorpora la PCT, respondiendo a la necesidad de marcadores diferenciales de infecciones bacterianas y procesos inflamatorios severos.

Incluso en casos de cirugía mayor, la PCT es probablemente el mejor marcador de infección. Reith y colaboradores demostraron <sup>(2)</sup> que después de cirugía de colon o aórtica, los niveles de PCR estaban altos, tanto en pacientes infectados como en los no infectados, pero la PCT solo se elevó en pacientes infectados.

La procalcitonina (PCT) es una prohormona de la calcitonina, marcador sensible y específico de la respuesta inflamatoria sistémica debida a infección bacteriana o micótica, diferenciándose de otros procesos infecciosos y de otros SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) como el que aparece en la pancreatitis aguda, el shock cardiogénico, las enfermedades autoinmunes en actividad.

Desde 1989, se estudia el gen, localizado en el cromosoma 11p15.2-ó 11p15.1, que lo codifica. La PCT es producida normalmente por las células C parafoliculares del tiroides. Una proteasa transforma la PCT en calcitonina. La PCT tiene una vida media de 22 a 35 horas, con una concentración sérica más estable que otras moléculas, lo que permite un procesamiento analítico apto para un laboratorio clínico. Se considera como valor negativo menos de 0.5 ng/ml. Su determinación es un buen parámetro de evolución, permitiendo estimar el progreso de la enfermedad. 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 en los demás reactantes de fase aguda. En adultos en estado crítico ha sido encontrada esta molécula también en

pulmones, leucocitos y células neuroendocrinas intestinales. Durante la sepsis el incremento podría deberse a síntesis no tiroidea. Debemos destacar que cuando la infección está producida por virus, el valor de PCT plasmática no aumenta o lo hace en bajas concentraciones, al igual que en enfermedades neoplásicas, autoinmunes y procesos alérgicos.

Los indicadores de infección más utilizados en la práctica médica son el recuento diferencial leucocitario y la concentración de proteína C reactiva (PCR), que es una proteína de fase aguda, que en respuesta a infecciones bacterianas y otros procesos inflamatorios puede aumentar de 10 a 100 veces su valor en menos de 24 horas. En sepsis, la PCR se eleva a niveles máximos y se mantiene aumentada por varios días, aun después de finalizado el proceso infeccioso. Desde 1993 <sup>(1)</sup> que se puso de manifiesto la elevación de PCT en la sepsis bacteriana, se ha propugnado su uso clínico como una prueba diagnóstica complementaria de la sepsis. La infección bacteriana activa el gen de la calcitonina, iniciando una reacción estimuladora para los precursores de la calcitonina, entre ellos la procalcitonina. Los niveles de este péptido son detectables en sangre precozmente, 2 horas después del contacto entre el germen y el lactante.

Los niveles de PCT en la población normal están por debajo de 0.01 ng/ml. En infecciones virales y enfermedades inflamatorias, se puede incrementar ligeramente pero no excede de 1 ng/mL. En contraste con la infección bacteriana severa, que los niveles de PCT en sangre pueden alcanzar de 20 a 200 ng/mL. Este importante cambio convierte a la PCT en un marcador de infección bacteriana, extremadamente útil no sólo en el diagnóstico sino también en el pronóstico. Se considera que los valores superiores a 2 ng/mL apuntan a la presencia de sepsis bacteriana, y valores inferiores a 0.5 ng/mL, la descartan. Asimismo, cuanto más elevados sean los valores de PCT, mayor probabilidad hay de que la sepsis sea grave o haya afectación funcional de varios órganos, lo que se asocia a una mayor frecuencia de desenlaces fatales.

Las concentraciones de PCT pueden medirse de forma semicuantitativa o cuantitativamente mediante un ensayo bioquímico. El kit de medida semicuantitativa de PCT (B.R.A.H.M.S. PCT-Q), se basa en inmunocromatografía de un paso con un marcador inmunológico; es más rápido pero da sólo 4 intervalos de resultados (<0.5, 0.5-2, 2-10, y >10 ng/mL) La medición cuantitativa da valores desde 0.1 a 200 ng/ml.

Estos datos han llevado a numerosos investigadores a establecer el verdadero valor de PCT y su significado como indicador de infección a tener en cuenta en las diversas situaciones clínicas:

Diversas investigaciones se han orientado a estudiar la sepsis en pacientes críticos. Delevaux<sub>(11)</sub> estudia la PCT para mejorar el diagnóstico diferencial de la infección bacteriana y otros procesos inflamatorios. Concluye que niveles de PCT >1.2 ng/ml evidencian siempre infección bacteriana y marca el momento del inicio del tratamiento antibiótico. En cambio López Sastre<sub>(12)</sub>, en un trabajo publicado en 2006, coordinando los resultados hallados en 13 hospitales españoles, (entre ellos el Hospital Regional Carlos Haya de Málaga), concluye que las concentraciones de PCT mostraron una moderada seguridad diagnóstica para la detección de la sepsis neonatal nosocomial en el momento de sospecha de la infección. La PCT no es suficientemente segura para ser el único marcador de sepsis neonatal, pero sí es muy útil como componente de una completa evaluación de la sepsis. Steinwald<sub>(15)</sub> estudia la valoración de PCT en un modelo animal (hamster) y relaciona la mortalidad con la sepsis y concluye que la hiper-PCT era un precoz marcador sistémico de sepsis que correlacionó estrechamente con la mortalidad y tenía una correlación inversa con los niveles de calcio sérico.

Castelli<sub>(16)</sub> valora la PCT y la PCR en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, la sepsis y la disfunción de órganos. Concluye que los niveles de PCT y PCR están relacionados con la severidad de disfunción orgánica, y las concentraciones son aún más altas durante la infección. Diferentes sensibilidades y cinéticas indican un diferente uso clínico de ambos parámetros.

Balci<sub>(17)</sub> estudia la utilidad de PCT para diagnóstico de sepsis en una unidad de cuidados intensivos y encuentra un más exacto parámetro diagnóstico en la PCT para diferenciar SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica originado por la infección) y sepsis, y además, determinaciones diarias de PCT pueden ser útiles en el seguimiento de pacientes críticos. López Sastre<sub>(21)</sub> en un amplio estudio en 2007, intenta evaluar la PCT para diagnóstico de sepsis neonatal y concluye que es moderadamente útil para la detección de sepsis de transmisión vertical, y su validez como marcador de infección bacteriana en las primeras 48 horas de vida, requiere estudios para establecer los puntos de corte adecuados. Guen<sub>(24)</sub> estudia el valor diagnóstico de la PCT en la detección de bacteriemia oculta, sin origen determinado. Concluye que, junto al recuento de leucocitos, constituye un eficiente método de screening con cifras altas de sensibilidad y especificidad. Secmeer<sub>(29)</sub> estudia la PCT y la PCR en niños febriles y con neutropenia y concluye que la PCT, periódicamente medida, es un parámetro diagnóstico más útil que la PCR en niños febriles neutropénicos, tanto en estimar la severidad de la infección, como duración y origen de la fiebre. Por ello, la PCT ha de ser útil en la programación

terapéutica. Rey<sup>(31)</sup>, en otro estudio realizado en la UCI pediátrica del Hospital Universitario de Asturias en Oviedo, analiza el valor de la PCT y la PCR como marcadores de la severidad de la respuesta al síndrome inflamatorio sistémico (SIRS), en niños críticamente enfermos y concluye que la PCT es mejor marcador en esas condiciones que la PCR, y puede ser útil para establecer niveles de gravedad en pacientes con SIRS.

Tang<sup>(32)</sup> valora la utilidad de la PCT en un metaanálisis realizado recientemente, en el que encuentra 49 estudios de los que 33, con 3,943 pacientes, eran tratados en UCI por sepsis, sepsis postoperatoria o trauma. Concluye que la PCT representa un buen marcador diagnóstico para la sepsis, sepsis severa o shock séptico, diagnóstico difícil en pacientes críticos; que es superior a la PCR y que debería incluirse en los protocolos diagnósticos para sepsis en la práctica clínica de UCIs. Kordek<sup>(39)</sup> estudia la PCT en sangre de cordón umbilical durante el parto y sangre venosa del neonato, con o sin infección, encuentra que la concentración de PCT materna durante el parto no contribuye al precoz diagnóstico de la infección en el neonato. Sin embargo, la concentración de PCT en el cordón umbilical, así como en sangre venosa del neonato al 2º día de vida, se relacionan con infección intrauterina, y puede ser un instrumento útil en el diagnóstico de infección neonatal precoz. Turner<sup>(40)</sup> estudia la PCT como marcador de infección hospitalaria en niños pretérmino y concluye que  $PCT > 2.3$  ng/ml o  $PCR > 30$  mg/l indican una alta posibilidad de sepsis neonatal y la terapia antibiótica debe continuar incluso en presencia de cultivos negativos. Meisner<sup>(3)</sup> y col. comparan las concentraciones plasmáticas de PCT y PCR y diferentes grados de fallo orgánico, relacionado con la sepsis durante el curso de la infección y del síndrome de fallo multiorgánico, concluyendo que la PCT aporta más información sobre la severidad y el curso de la enfermedad que la PCR, y aconsejan el uso de PCT para evaluar la severidad de la inflamación y el síndrome de disfunción multiorgánico en sus diferentes niveles. Para valorar la infección fúngica, Jemli<sup>(26)</sup> estudia el papel de la PCT en la candidiasis invasiva y concluye que sus niveles se han incrementado significativamente en casos de candidiasis probable y confirmada; además, la PCT tiene un cierto valor pronóstico en este tipo de infección. Concluye que cifras altas de PCT implican una infección bacteriana, pero también deben servir para detectar casos de candidiasis invasiva en unidades de cuidados intensivos.

En pacientes críticos donde la función respiratoria alterada es el origen del cuadro, otras investigaciones pretenden aclarar su evolución. Al-Nakeeb<sup>(13)</sup> establece un protocolo de tratamiento antibiótico, basado en la PCT, para pacientes con sospecha de infección en vías respiratorias bajas, que permite ahorrar tratamientos antibióticos innecesarios. Seligman<sup>(14)</sup> en un

trabajo en 2006, concluye que la medida de PCT y PCR al comienzo y al 4º día de tratamiento, puede predecir la supervivencia de pacientes de neumonía con ventilación asistida. La disminución en cada uno de los dos marcadores, predice supervivencia. Fluckiger<sup>(23)</sup> utiliza el test de la PCT para discriminar entre neumonía viral o bacteriana, y orientar su actitud ante pacientes con sintomatología clínica de neumonía adquirida en la comunidad, de gravedad media o moderada. Muller<sup>(36)</sup> estudia marcadores de inflamación aguda en infecciones respiratorias, con especial énfasis en la PCT, de la cual concluye que un uso apropiado, permite el diagnóstico precoz de la infección e informa al médico sobre el curso y pronóstico de la enfermedad, mejor que otros marcadores usados en la clínica y el laboratorio.

En pacientes graves tras patología abdominal, también la PCT juega un papel importante. Kisacik<sup>(4)</sup> valora los datos de PCT en cuadros abdominales de peritonitis y ataques de Fiebre Mediterránea Familiar, concluyendo de su utilidad para diferenciar los cuadros de apendicitis, aunque no descarta el uso de otros marcadores tradicionales. Turner<sup>(22)</sup> analiza el valor de la PCT en la patogénesis de la Enterocolitis Necrotizante, (ECN), y encuentra que sus valores quedan bajos durante los episodios de ECN y aporta otra evidencia de que la respuesta inmune local intensa, y no la infección, es responsable del daño en la mucosa en la ECN. Rau<sup>(27)</sup> analiza el valor predictivo de la PCT en el fallo multiorgánico séptico (MODS) y su pronóstico en peritonitis secundaria, en un estudio multicéntrico internacional, concluyendo que la monitorización de la PCT es un rápido y seguro método para diagnosticar el MODS séptico y el pronóstico en la peritonitis secundaria. Resulta un sencillo método que clasifica a los pacientes que desarrollarán complicaciones clínicas relevantes. Matzaraki<sup>(28)</sup> estudia el valor de la PCT sérica y la compara con la interleukina-6, (IL-6), como marcadores de metástasis hepáticas. Concluye que la PCT se relaciona con el estadio de la enfermedad en pacientes cancerosos, mientras que la IL-6 parece marcador más específico de metástasis hepáticas. Oberhofer<sup>(34)</sup> estudia marcadores de inflamación en pacientes tras cirugía de intestino grueso, y concluye en su gran utilidad para el diagnóstico precoz de complicaciones infecciosas tras cirugía abdominal.

En enfermos graves tras cirugía torácica, igualmente se pretende valorar la PCT como indicador de gravedad. Sponholz<sup>(7)</sup> hace una revisión de la literatura para valorar la PCT sérica tras la cirugía cardíaca, y concluye que la PCT, estudiada dinámicamente, más que en sus valores absolutos, es importante para identificar pacientes con infección bacteriana tras cardiocirugía. También la PCT es útil para diferenciar, en el rechazo agudo tras

el trasplante de corazón y/o pulmón, infecciones bacterianas o fúngicas. Aconseja más estudios para establecer los puntos de corte que permitan incorporar los niveles de PCT en útiles modelos predictivos. Bogar<sub>(9)</sub> estudia los niveles de PCT e índices de sedimentación leucocitaria para predecir la disfunción respiratoria, después de una resección de un tumor esofágico. Con los datos de esos dos parámetros medidos al 2º día postoperatorio, puede predecir la hipoxemia arterial del siguiente día, después de la resección tumoral esofágica.

En pacientes graves tras traumas, Meisner<sub>(8)</sub>, en un trabajo 7 años después del anterior, analiza la correlación de la PCT y PCR con la inflamación, complicaciones y evolución de pacientes politraumatizados, durante su estancia en una unidad de cuidados intensivos, y encuentra que la PCT aporta más información que la PCR, ya que solo moderadas cantidades de PCT son inducidas, y mayores concentraciones se correlacionan con trauma más severo y una mayor frecuencia de complicaciones varias, incluyendo sepsis e infección. Lo más importante, el moderado incremento de PCT relacionado con el trauma y la rápida disminución a valores normales, o muy próximos, más rápidamente que la PCR, permitiendo una predicción más válida y más rápida de sepsis durante los primeros estadíos, después del trauma.

En situaciones de post-meningitis, Viallon<sub>(19)</sub> estudia el valor de la PCT a lo largo de la evolución de la meningitis bacteriana aguda, y encuentra un rápido descenso de su valor con tratamiento adecuado, disminuyendo el valor de la punción realizada 48-72 horas después de la admisión para establecer la eficacia del tratamiento. Ray<sub>(30)</sub> valora los parámetros clásicos y la PCT, en meningitis en las que no se encuentran gérmenes en muestra teñida directamente, para diferenciar las meningitis bacterianas (MB) de las no bacterianas (MNB). Concluye que mientras los parámetros clásicos tienen un modesto papel en distinguir las MB de las MNB, cuando la tinción Gram para gérmenes es negativa, los niveles séricos de PCT resultan ser un excelente predictor de MB.

En pacientes cancerosos graves, Chawes<sub>(33)</sub> analiza la utilidad de la PCT en el diagnóstico precoz de bacteriemia en niños con cáncer, y concluye que los resultados muestran la utilidad de la PCT como indicador precoz de bacteriemia en niños febriles con cáncer, y encuentra que la PCT es más sensible que la PCR en el establecimiento de la causa de la fiebre en estos pacientes.

Con pacientes graves por quemaduras, Lavrentieva<sub>(35)</sub> analiza marcadores de inflamación y concluye que los niveles de PCT sérica pueden ser

usados como un indicador precoz de las complicaciones sépticas en pacientes con quemaduras severas.

En pacientes no críticos, que pueden desarrollar una patología infecciosa ambulatoria, Chan<sup>(5)</sup> analiza el valor de la PCT en diversos grados de infección bacteriana, y concluye que la PCT no mejora a la PCR en pacientes no graves, pero que es un útil marcador de la severidad de la infección.

Muller<sup>(6)</sup> y cols. analizan las pruebas de laboratorio para valorar su eficacia en la neumonía comunitaria, concluyendo que la PCT, y en menor grado la PCR, mejoran los métodos actualmente recomendados para el diagnóstico de la CAP, junto a los signos clínicos y síntomas del enfermo. La PCT es útil además, para el establecimiento de la severidad de la CAP. Gaïni<sup>(20)</sup> y cols. en un estudio prospectivo, analiza la importancia de diferentes marcadores, concluyendo que la PCR, la IL-6 (interleuquina 6), y la proteína unida al polisacárido parecen superiores a la PCT como marcadores para infección y sepsis en pacientes admitidos en Departamento de Medicina Interna. La PCT parece ser superior como marcador de gravedad de infección. Don<sup>(25)</sup> estudia la eficacia de la PCT para evaluar la severidad de la neumonía comunitaria (CAP) en la infancia, y concluye que los valores de PCT sérica estaban relacionados con la gravedad de la CAP en los distintos grupos establecidos por etiología y por edad de los pacientes. Jones<sup>(37)</sup> en un metaanálisis para valorar el test de la PCT en el diagnóstico de bacteriemia, encuentra 349 publicaciones, de las que 17 cumplían sus criterios, con un total de 2008 pacientes en departamento de urgencias externas, no de pacientes de UCI, y concluye que el test de la PCT en el diagnóstico de bacteriemia en pacientes ambulatorios, es moderado y hacen falta más estudios. Hausfater<sup>(38)</sup> analiza la PCT en pacientes adultos con infección bacteriana, y tras admitir sus numerosas ventajas en el paciente crítico, concluye que, para el paciente ambulatorio, son necesarios más estudios para determinar su ingreso o no, e instaurar tratamiento antibiótico. Pero ve claro que la PCT puede ayudar a detectar pacientes sépticos que se beneficiarán de tratamiento precoz.

Madhi<sup>(10)</sup> estudia la PCT y la PCR para valorar la eficacia de la vacuna contra la neumonía, encontrando su utilidad y recomendando su uso, para evaluar la eficacia de la vacuna y prevenir así la neumonía neumocócica.

Blijlevens<sup>(18)</sup> por su parte, estudia el valor de PCT en receptores de trasplante alogénico de médula ósea, y concluye que la PCT es de poco valor en discriminar infecciones de otras complicaciones que ocurren tras el trasplante alógeno de médula ósea.

El hallazgo más relevante de este estudio es que la concentración plasmática de PCT, determinada por un método inmunocromatográfico semicuantitativo, resultó ser un excelente marcador de la evolución de pacientes con sepsis. Este método puede realizarse rápidamente, no requiere equipamiento sofisticado, ni metodología de alta complejidad y permite identificar pacientes de alto riesgo. Es de gran importancia, sobre todo en lo que se refiere a la evaluación de la terapéutica antibiótica, ya que el resultado de los cultivos y antibiogramas, generalmente se obtienen al tercer día de la sospecha de sepsis. La determinación de PCT por el método inmunocromatográfico semicuantitativo, es un buen marcador de evolución en pacientes sépticos. Un valor negativo de PCT detecta aquellos con evolución favorable, y un valor superior a 0.5 ng/ml al ingreso, permite identificar a los de mayor riesgo. Cuando los valores de PCT se encuentran muy elevados, la evolución de los pacientes es desfavorable, requiriendo Cuidados Intensivos. Por el contrario la PCR no mostró ser indicadora de evolución de la enfermedad, por ser altamente sensible pero poco específica. La PCT se muestra como un excelente marcador de infección grave aplicable especialmente en edad pediátrica. En neonatos, se necesitan más estudios para valorar su efectividad. En la sepsis nosocomial se ha demostrado que es útil junto con otros marcadores, aumentando la eficacia diagnóstica. En urgencias pediátricas permite detectar las infecciones bacterianas invasivas, y diferenciarlas de las bacterianas localizadas y de las virales, y presenta una rentabilidad diagnóstica superior a la de la PCR, incluso en infecciones precoces. La PCT puede ser un indicador útil de sepsis e infección grave, y parece ser más específico que otros indicadores biológicos, por otra parte también muy sensibles. En muchos casos distingue entre infección e inflamación, siendo esto imposible para la PCR y diferencia entre infección bacteriana y viral con alta especificidad. La PCT sirve también como un indicador pronóstico, si se realizan determinaciones seriadas, para diferenciar entre sepsis y respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), de origen no infeccioso, de crucial importancia en enfermos críticos. La determinación de marcadores de inflamación, al inicio de la infección, tiene un valor complementario a los parámetros clínicos y microbiológicos para la orientación diagnóstica y terapéutica. Una única determinación de PCT no sirve para diferenciar SIRS de sepsis, pero una determinación diaria puede ayudar en el seguimiento de los pacientes críticos y pronosticar su evolución. Nuestra experiencia de cinco años, coincide con estas conclusiones.

## CITA

***“Dime y lo olvido, enséñame y lo recuerdo, involúcrame y***

*lo aprendo”.*

- BENJAMIN FRANKLIN