

Marcadores de inflamación en pediatría

► R. Couderc¹, R. Mary², F. Veinberg¹

1. Servicio de Bioquímica y Biología Molecular, Hospital Armand Trousseau, AP-HP, París.

2. Servicio Acogida-emergencias, Hospital Delafontaine, San-Denis.

1. GENERALIDADES SOBRE LOS MARCADORES BIOLÓGICOS EN PEDIATRÍA
2. LEUCOCITOS
3. VARIACIONES OBSERVADAS DURANTE LA INFLAMACIÓN
 - 3.1. Proteínas de la fase aguda
 - 3.2. Velocidad de sedimentación
 - 3.3. PCR
4. MARCADORES EN EVALUACIÓN
 - 4.1. Interleucinas
 - 4.2. Procalcitonina
5. BIBLIOGRAFÍA

La reacción inflamatoria aguda es una respuesta inespecífica del organismo a las agresiones infecciosas, traumáticas, inmunológicas y malignas. La búsqueda de un estado inflamatorio agudo en el niño a menudo se sitúa en el marco del diagnóstico de una infección. Ningún marcador biológico de inflamación, actualmente dosificable en la práctica cotidiana, permite la localización de una infección bacteriana con una fiabilidad suficiente.

En neonatología, dos exámenes fáciles de realizar, el **recuento de leucocitos** y la determinación de la **Proteína C-reactiva (PCR)**, repetidos en el tiempo, son herramientas esenciales. En un futuro cercano, la disponibilidad de dos parámetros, la **interleucina-6** y la **procalcitonina**, (PCT) permitirán un diagnóstico más precoz y probablemente más específico.

En el niño, la **PCR es el marcador de elección** que puede completarse con la seroproteína alfa-1-glicoproteína ácida para el seguimiento terapéutico. Aquí también, las determinaciones de las citocinas y de la PCT, deberían aumentar la fiabilidad del diagnóstico.

La búsqueda de un estado inflamatorio agudo en el niño a menudo se sitúa en el marco del **diagnóstico de una infección**.

La reacción inflamatoria aguda es una respuesta inespecífica del organismo a las agresiones infecciosas, traumáticas, inmunológicas y malignas. Pone en juego mecanismos celulares complejos que implican, principalmente a los macrófagos que segregan las 3 citocinas pro-inflamatorias mayores que son las interleucinas 1 y 6 (IL-1 y IL-6) y el Factor de Necrosis Tumoral alfa

(TNF α). Éste se detecta muy precozmente en la sangre después de una inyección experimental de endotoxina. El TNF α y la IL-1 estimulan su propia secreción y la de la IL-6. La IL-6 y los corticoides reprimen esta secreción. La regulación fina de la producción de estas citoquinas proinflamatorias depende del equilibrio entre los agentes estimulantes, como las fracciones C3/C5a del complemento, el PAF (Factor Activador de Plaquetas) y el interferón, IL-2 e IL-3 producidas por los linfocitos Th₁ y los agentes inhibidores como las proteínas del choque térmico (HSP) producidas por las células y la IL-4 producida por los linfocitos Th₂, bajo el efecto de las endotoxinas bacterianas.

La IL-1, IL-6 y el TNF α actúan a su vez sobre diferentes células y desencadenan una cascata de mediadores responsables de los signos sistémicos de la inflamación, que son la fiebre y los escalofríos, la movilización de los polinucleares neutrófilos, la modificación de los ritmos cardíaco y respiratorio, signos agrupados bajo el término de SIRS (Tabla 1) y la secreción por el hígado de las proteínas de la fase aguda, principalmente regulada por la IL-6 [1].

Aunque la reacción inflamatoria aguda no sea específica de la infección, la rapidez y la intensidad de las variaciones observadas son buenos elementos de orientación. Además, la naturaleza del agente infeccioso, bacteria, virus o parásito, influye en las características de la respuesta inflamatoria. Esto es así porque, en circunstancias bien definidas, ciertas proteínas como la PCR o más recientemente la procalcitonina, PCT, se han propuesto como marcadores que permiten diferenciar infecciones bacterianas y virales.

1. Generalidades sobre los marcadores biológicos en pediatría

La elección de un marcador biológico en pediatría depende de la **calidad** de su determinación, precisión,

volumen de la muestra, facilidad y rapidez de ejecución, costo, sensibilidad y especificidad. Estos marcadores son complementos de la clínica y deben ayudar a distinguir entre las infecciones bacterianas y virales, a valorar la gravedad inicial de la infección, a preverla y a seguir su evolución. La gravedad potencial y la rapidez de evolución de ciertas infecciones neonatales explican los numerosos trabajos para encontrar el marcador biológico de la infección que sea al mismo tiempo sensible, específico y precoz.

Hoy día, el marcador disponible en la práctica cotidiana son **las variaciones de los leucocitos y el aumento de las proteínas de la inflamación**. Trabajos recientes han propuesto nuevos marcadores de la inflamación como citoquinas o la PCT, aunque queda por definir las condiciones en las que se deben utilizar.

2. Leucocitos

En respuesta a la infección bacteriana, y principalmente bajo la influencia de la Interleucina 8, se observa una neutropenia, luego una mieleemia y finalmente una polinucleosis neutrófila. La neutropenia, debido a la adhesión de los polinucleares al endotelio vascular y a su marginación, es **precoz y transitoria**. Hay que distinguirla de la neutropenia clásicamente atribuida a las infecciones virales. La mieleemia, que existe normalmente en el recién nacido, es un fenómeno fugaz y difícil de interpretar. En el niño, un número de neutrófilos circulantes superior a 15.000/mm³ es un marcador de la infección bacteriana de buena sensibilidad, pero de más débil especificidad. En período neonatal, siguiendo los estudios, la sensibilidad de este marcador se encuentra entre el 29 y 61% y su especificidad entre el 44 y el 63%.

Un estudio reciente, basado en el aumento de la **agregación de los leucocitos durante las infecciones bacterianas**, ha propuesto una prueba simple y rápida

Tabla 1. *Respuesta inflamatoria sistémica o generalizada (SIRS, Systemic Inflammatory Response Syndrome).*

<p>En el niño de edad comprendida entre tres meses y 13 años, el SIRS se define por la presencia de al menos 2 de los siguientes signos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura corporal 38,5 °C o < 36 °C. • Ritmo cardíaco > 90 percentil para la edad. • Ritmo respiratorio > 90 percentil para la edad. Leucocitos < 4.000 ó > 12.000/mm³ 	<p>La presencia de uno de los signos de hipoperfusión tisular siguientes, es un indicador de gravedad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alteración del estado de conciencia. • Caída de la presión arterial mayor que el 5% por la edad. • Aumento del tiempo de recoloración cutáneo (> 3s) • Apnea (> 15s). • Hipoxia, (SaO₂ < 95%) • Acidosis metabólica, pH < 7,28) • Oligoanuria (< 0,5 mL/kg/h durante más de 1 hora)
---	---

sobre portaobjetos que permite diferenciar las infecciones bacterianas de las infecciones virales en el niño con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 96%. Sin embargo, la realización práctica de la prueba necesita **personal adiestrado**. En este mismo estudio, el recuento de los leucocitos totales mostró una sensibilidad del 56% y una especificidad del 78%. Esta misma prueba aplicada a los leucocitos del líquido cefalorraquídeo (LCR), permitió distinguir las meningitis bacterianas de las meningitis virales con una sensibilidad del 92,5 al 98,5% y una especificidad de 64,3 al 88,1%. El poder discriminante de esta prueba no fue, sin embargo significativamente mejor que el de una simple determinación de proteínas totales en el LCR. En este estudio, el número de leucocitos de la sangre periférica no tuvo poder discriminante alguno, entre infecciones bacterianas y virales.

Finalmente, un trabajo muy reciente ha mostrado en el recién nacido el interés potencial de la determinación de la expresión del marcador CD_{2b} en los neutrófilos por citometría de flujo.

3. Variaciones observadas durante la inflamación

3.1. PROTEÍNAS DE LA FASE AGUDA

Bajo la principal influencia del aumento de la IL-6, aumenta mucho la síntesis hepática de ciertas proteínas llamadas proteínas de la fase aguda, o *Acute Phase Proteins*, (APP). Al mismo tiempo, otras proteínas como la albúmina o la transferrina, ven disminuir su concentración: son las APP negativas. Una APP se define por una variación de más del 25% de su concentración plasmática en los 7 días siguientes al principio de un proceso inflamatorio agudo [1]. Entre estas numerosas proteínas (más de 30 identificadas actualmente) menos de diez pueden ser utilizadas en la práctica clínica

cotidiana: la **PCR**, cuya concentración aumenta de 300 a 1000 veces de modo muy precoz (en 2 a 4 horas), la alfa-1-glicoproteína ácida, la **haptoglobina**, la **α1-antitripsina** y el **fibrinógeno**, cuya concentración aumenta de 2 a 4 veces en un lapso de 2 a 4 días (Tabla 2).

3.2. VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR

La **velocidad de sedimentación globular** (VSG), es una medida indirecta y grosera de la variación de las APP, las de mayor concentración y, en particular, el fibrinógeno. Este parámetro está muy influenciado por el número, el tamaño y la forma de los hematíes y por otros constituyentes del plasma como las inmunoglobulinas. Así, la VSG aumenta tardíamente y refleja con retraso las variaciones del estado del paciente. Mantiene su interés como **indicador grosero** de una modificación plasmática o eritrocitaria, pero la determinación de las APP es más específica.

Teniendo en cuenta la vida media plasmática de las diferentes APP, la determinación conjunta de la **PCR, de la alfa-1-glicoproteína ácida y de la haptoglobina es la asociación más interesante** para explorar precozmente la aparición de un síndrome inflamatorio, para seguir su evolución bajo terapia y eventualmente poner en evidencia otros fenómenos patológicos adjuntos como una hemólisis intravascular.

3.3. PCR

Es la APP más utilizada como marcador de la infección bacteriana, de modo particular en el período neonatal. La PCR no pasa la placenta y su **concentración en el recién nacido no está influenciada por la de su madre**.

El retraso en el aumento de la síntesis hepática de la PCR inducida por la IL-6 explica **que al principio de toda infección se pueda observar una concentración normal de PCR**.

Así el valor predictivo de la PCR aumenta con el tiempo y es máximo a las 24-48 horas desde el principio

Tabla 2. Principales características de las proteínas de la reacción inflamatoria .

Proteína	Lugar de biosíntesis	Peso molecular	% glúcidos	PI	Migración en la electroforesis	Vida media
Alfa-1-glicoproteína ácida	Hígado	40 000	41,5	2,7	α1	2 a 3 días
α1-Antitripsina	Hígado (Polinucleares)	54000	12	4,0	α1	4 días
α1-Antiquimotripsina	Hígado	68 000	26	3,8	α1	?
Haptoglobina	Hígado	86000, Hp 1-1,	19	4,1	α2	4 días
Ceruloplasmina	Hígado	132 000	8	4,4	α2	3 a 5 días
Fibrinógeno	Hígado	341 000	2,5	5,8	β	4 a 6 días
PCR	Hígado	105 000	0	5,4	γ	1 día
Proteína Amiloide A sérica	Hígado	12 000	0	5,6 y 6,1	α1	1 día

asociada con las HDL

de la infección. Por ello, se **recomiendan determinaciones repetidas**.

En las infecciones bacterianas sistémicas, las concentraciones de la PCR **están muy elevadas**, del orden de 100 mg/L y pueden alcanzar 300 mg/L.

Los valores umbrales varían con la edad. En el niño de 2 a 12 años, con un valor umbral de 22 mg/L, la eficacia diagnóstica [(especificidad + sensibilidad)/2] se ha establecido en el 90%. En el recién nacido, el valor umbral habitual es de 10 mg/L. Los valores usuales de la PCR en los recién nacidos clínicamente sanos se han establecido al nacimiento y a las 24 y 48 horas de vida. Los valores a los percentiles 95 fueron respectivamente de 5,0 mg/L, 14,0 mg/L y 9,7 mg/L. La sensibilidad para el diagnóstico de infección neonatal varía del 43 al 100% y la especificidad del 41 al 92%, según los estudios. **La sensibilidad aumenta muy claramente con la realización de un segunda determinación entre las 24 y las 48 posteriores a una primera determinación negativa.**

Bastantes trabajos recientes han confirmado el interés de la determinación de la PCR para **evaluar la eficacia de la antibioticoterapia**. Además, la concentración inicial de la PCR se correlaciona con la duración del tratamiento (9).

La determinación de la PCR también es informativa en el niño en el diagnóstico de las meningitis bacterianas, pero no mucho más que la determinación de la proteinorraquia. Con un umbral de 40 mg/L, la PCR, presenta una buena especificidad para diferenciar las meningitis bacterianas de las meningitis virales, pero la sensibilidad baja a cerca del 80%.

En las infecciones urinarias, la PCR permite distinguir las pielonefritis de las infecciones urinarias de vías bajas sólo en el 44 al 83% de los casos.

4. Marcadores en curso de evaluación

La Figura 1 indica la cinética de estos marcadores después de una inyección intravenosa de endotoxina.

4.1. INTERLEUCINAS

Ciertas **interleucinas** como el TNF α , la IL-6 y la IL-8 se han evaluado como **marcadores precoces de la inflamación** y la infección neonatal. La vida *in vivo* del TNF α y su estabilidad *in vitro* son demasiado breves para poder utilizar este parámetro en la práctica corriente. **La asociación IL-6 y PCR, a causa de la precocidad del aumento de la IL-6 (con un pico a las 2-3 horas), debería permitir un diagnóstico precoz y duradero en el recién nacido.** Sin embargo, los valores usuales de las concentraciones de IL-6 parecen ser superiores en los recién nacidos prematuros con relación a los recién nacidos a término. Un estudio ha mostrado que la IL-8 es un buen marcador de la infección bacteriana neonatal, en particular cuando la PCR aún no ha aumentado

(< 10 mg/L) en una primera determinación (96% de sensibilidad).

4.2. PROCALCITONINA

La **procalcitonina (PCT)** ha sido objeto de numerosos trabajos desde la publicación de Assicot et al. en 1993 describiendo un aumento de la PCT de un niño con una infección bacteriana. La PCT es una proteína de 14 KDa conocida desde 1984. Su semivida plasmática es de unas 25 horas y su concentración en el sujeto sano es < 0,5 μ g/L. Aumenta hasta 10.000 veces en caso de infección bacteriana. Su aumento se produce **después del de la IL-6 y antes del de la PCR.**

La mayor parte de los estudios en el adulto, el niño y el recién nacido han mostrado una **mejor especificidad** de la PCT respecto a la PCR en las infecciones bacterianas. Sin embargo, la existencia de un pico de PCT el primer día de vida a unos 4 μ g/L necesita adaptar los valores umbral límite en función de la edad del recién nacido. Además, se han publicado (15) aumentos de la PCT en los prematuros con crisis respiratorias o circulatorias y se han descrito (14) choques sépticos documentados sin elevación de PCT. Finalmente, un estudio reciente no ha mostrado una diferencia significativa entre PCT y PCR, con valores umbrales respectivamente de 8 μ g/L y 22 μ g/L, para la detección de las infecciones bacterianas del recién nacido (7).

El aporte de la PCT en la ayuda al diagnóstico de las meningitis bacterianas se ha evaluado en bastantes estudios. Los recién nacidos y niños afectados de meningitis bacteriana presentaron una concentración media de PCT de 50 μ g/L (5-110 μ g/L) y los afectados de meningitis viral una concentración media de 0,32 μ g/L (0-1,7 μ g/L).

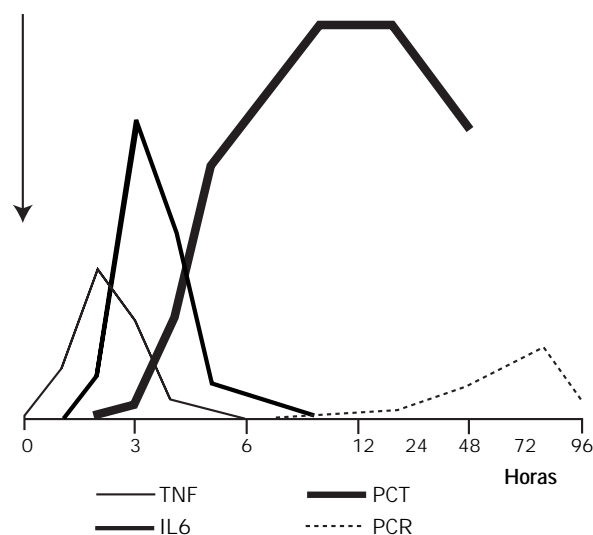


Figura 1. Variaciones de las citocinas, de la PCT y de la PCR después de una inyección intravenosa de endotoxina.

Sin embargo, se han descrito dos casos de falsos negativos (meningitis por *Salmonella virehowy* y *Neisseria meningitidis*) (12).

Finalmente, un estudio reciente ha mostrado el interés de la PCT para diferenciar las pielonefritis de las infecciones de vías urinarias bajas en el niño febril con una sensibilidad del 74% y una especificidad del 85%, con un valor umbral de 0,5 µg/L (12).

En conclusión, ningún marcador biológico de la inflamación actualmente dosificable en la práctica cotidiana permite la detección de una infección bacteriana con una fiabilidad suficiente.

En **neonatología**, dos exámenes fáciles de realizar, el recuento de leucocitos y la determinación de la PCR repetidas en el tiempo, son las herramientas esenciales. **En un futuro próximo, la disponibilidad de dos parámetros, la IL-6 y la PCT, permitirán un diagnóstico más precoz y probablemente más específico.**

En el niño, la PCR es el marcador de elección que puede completarse con la alfa-1-glicoproteína ácida para el seguimiento terapéutico. En este caso también, el aporte de la determinación de las citocinas y la PCT, debería aumentar la fiabilidad del diagnóstico.

5. Bibliografía

- GABAY C, KUSHNER I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England J Med*, 1999, Feb 11: 448-54.
- GENDREL D, MOULIN F, RAYMONDJ, et al: Marqueurs de l'infection en pédiatrie. *Progrès en Pédiatrie - Dom éditeurs*, Paris 1998, 4: 75-89.
- MAGNY JF, RIGOURD V, MITANCHEZ D, et al. Marqueurs biologiques de l'infection néonatale. *J Pédiatr Puériculture*, 2000, 13 suppl 1: 29-34.
- URBACH J, LEBENTHAL Y, LEVY S, et al. Leukocyte adhesiveness/aggregation test (LAAT) to discriminate between viral and bacterial infection in children. *Acta Paediatr*, 2000, 89: 519-22.
- MICHELOW IC, NICOL M, TIEMESSEN C, et al. Value of cerebrospinal fluid leukocyte aggregation in distinguishing the causes of meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19: 66-72.
- NUPPONEN I, ANDERSON S, JARVENPAA AL, et al. Neutrophil CD11b expression and circulating interleukin-8 as diagnostic markers for early-onset neonatal sepsis. *Pediatrics*, July 2001, 108; 1: E12.
- ENGUIX A, REY C, CONCHA A, et al. 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: 211-15.
- CHIESA C, SIGNORE F, ASSUMMA M, et al. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clin Chem*, 2001, 47 6: 1016-22.
- PHILIP AGS, MILLS PC. Use of C-reactive protein in minimizing antibiotic exposure: experience with infants initially admitted to a well-baby nursery. *Pediatrics*, 2000, 106; 1: E4.
- EHL S, GERING B, BARTMANN P, et al. C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatrics*, 1997, 99 2: 216-21.
- FRANZ AR, STEINBACH G, KRON M, et al Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. *Pediatrics*, 1999, 104; 3: 447-53.
- GERVAIX A, GALETTO-LACOUR A, GUERON T, et al. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid tests for the management of children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2001, 20: 507-11.
- ASSICOT M, GENDREL D, CARSIN H, et al. High procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 1993, 341: 5 15-8.
- WHICHER J, BIENVENU J, MONNERET G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001, 38: 483-93.