

Utilidad de la procalcitonina y proteína C reactiva en la unidad de terapia intensiva pediátrica

Utility of procalcitonin and C-reactive protein in pediatric intensive care unit

Utilidade da procalcitonina e proteína C-reativa na unidade de terapia intensiva pediátrica

► Hilda Emilia Scandizzo^{1a}, Ricardo Ángel López^{1a}, Leonardo Busso^{2b}, Judith Celina Bernstein^{3b}, Miriam Edith Blanco^{1a}, Martín Zubieta^{1a}

¹ Bioquímica/o.

² Médico especialista en Terapia Intensiva Pediátrica.

³ Doctora en Medicina. Infectóloga.

^a Laboratorio del Hospital El Cruce Alta Complejidad en Red Néstor C. Kirchner S.A.M.I.C. Avenida Calchaquí 5401. Florencio Varela. Provincia de Buenos Aires (CP 1888). Argentina.

^b Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica. Hospital El Cruce Alta Complejidad en Red Néstor C. Kirchner S.A.M.I.C. Avenida Calchaquí 5401. Florencio Varela. Provincia de Buenos Aires (CP 1888). Argentina.

Resumen

El objetivo de este trabajo fue evaluar la utilidad de la Procalcitonina (PCT) y Proteína C Reactiva (PCR) en pacientes pediátricos con sospecha de infección bacteriana o sepsis al ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) y posterior seguimiento como pronóstico de internación prolongada o muerte en un hospital de tercer nivel. Se realizó un estudio prospectivo observacional, unicéntrico. Punto final primario: se consideró un punto final combinado de muerte hospitalaria o internación prolongada en la UTIP (mayor de 12 días). Se dosaron Procalcitonina (VIDAS® BRAHMS PCT) y PCR (Ensayo turbidimétrico BT 3000) al ingreso y al tercer día de internación y se calculó el aclaramiento de ambos marcadores. De 41 pacientes, 24 (58%) fallecieron o tuvieron internación prolongada. El aclaramiento de PCT y PCR al tercer día se asoció significativamente con menos mortalidad y menos días de Internación en UTIP ($p=0,01$ para PCT; $p=0,0036$ para PCR). El área bajo la curva ROC de PCR fue 0,773 y de PCT 0,735, sin diferencias significativas entre ambas curvas, No hubo diferencias significativas entre los dos grupos para los valores al ingreso de PCT y PCR ($p=0,82$ y $p=0,95$ respectivamente). Se concluye que los valores del aclaramiento de ambos marcadores pueden ser una herramienta útil para el pronóstico clínico.

Palabras clave: procalcitonina * proteína C reactiva * sepsis

Summary

The aim of the present work was to evaluate the usefulness of procalcitonin and C-reactive protein in pediatric patients with suspected bacterial infection or sepsis on admission to the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) and subsequent monitoring and prognosis of prolonged hospitalization or death in a third level hospital. A prospective observational, single center study was

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

performed and a combined endpoint of hospital death or prolonged hospitalization in the PICU (over 12 days) was considered as primary end point. Values of Procalcitonin (VIDAS® BRAHMS PCT) and PCR (BT turbidimetric 3000) were obtained on admission and on the third day of hospitalization and clearance of both markers was calculated. Out of 41 patients, 24 (58%) died or had prolonged hospitalization. PCT and CRP clearance on the third day was significantly associated with lower mortality and shorter hospital stays in PICU ($p=0.01$ for PCT, $p=0.0036$ for PCR). The area under the ROC curve was 0.773 for CRP and PCT was 0.735, with no significant difference between both curves. No significant differences were observed between both groups for the PCT and CRP values at admission ($p=0.82$ and $p=0.95$ respectively). It can be concluded that clearance values of both markers can be a useful tool for clinical prognosis.

Keywords: procalcitonin * C-reactive protein * sepsis

Resumo

O objetivo de avaliar a utilidade da Procalcitonina e Proteína C-Reativa em pacientes pediátricos com suspeita de infecção bacteriana ou sepse na admissão na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) e posterior acompanhamento e prognóstico de hospitalização prolongada ou morte em um hospital de terceiro nível. Foi realizado um estudo prospectivo observacional, único centro. Ponto final primário: foi considerado um ponto final combinado de óbito hospitalar ou hospitalização prolongada na UTIP (mais de 12 dias). Foi dosada Procalcitonina (VIDAS® BRAHMS PCT) e PCR (ensaio turbidimétrico BT 3000) na admissão e no terceiro dia de internação e foi calculado como se aclararam ambos os marcadores. Dos 41 pacientes, 24 (58%) morreram ou tiveram internação prolongada. A aclaração do PCT e PCR no terceiro dia foi significativamente associado a menor mortalidade e menor tempo de internação em UTI ($p=0,01$ para PCT, $p=0,0036$ para PCR). A área sob a curva ROC foi de 0,773 para PCR e PCT foi 0,735, sem diferença significativa entre as duas curvas. Não houve diferença significativa entre os dois grupos para os valores de PCT e renda PCR ($p=0,82$ e $p=0,95$ respectivamente). Concluiu-se que os valores de aclaração de ambos os marcadores podem ser uma ferramenta útil para o prognóstico clínico.

Palavras-chave: procalcitonina * proteína C-reativa * sepse

Introducción

La procalcitonina (PCT) es un péptido precursor de la hormona calcitonina (secretada por las células C de la glándula tiroides) que en pacientes sanos se encuentra en niveles séricos muy bajos (menor a 0,05 ng/mL) o indetectables. En situaciones de infección, diferentes tejidos corporales (riñón, tejido adiposo, pulmón e hígado) la segregan al torrente sanguíneo, considerándose como patológicos niveles superiores a 0,5 ng/mL (1).

La detección precoz de aquellos pacientes con una evolución inicial desfavorable o con riesgo de muerte es esencial para prevenir la progresión de la disfunción orgánica (1-5). La PCT ha sido propuesta como un biomarcador específico de infección bacteriana, relacionada con la severidad de la sepsis. En infecciones locales o virales el nivel sérico de PCT se mantiene por debajo de 2 ng/mL mientras que en la sepsis los niveles superan los 3 ng/mL y en el *shock* séptico son aún mayores. La Proteína C Reactiva (PCR) es otro marcador diagnóstico de infección bacteriana habitualmente usado en la práctica clínica, que si bien

tiene valor pronóstico y sus valores se relacionan con la gravedad y mortalidad del cuadro infeccioso, en diferentes estudios su comportamiento como marcador diagnóstico ha sido reportado como menos confiable que la PCT (2-5) (8).

En el año 2008, las guías para la evaluación de fiebre en pacientes críticos ya recomendaban el uso del biomarcador PCT para la detección temprana de infecciones bacterianas y sepsis en pacientes durante el primer día de admisión a la unidad de cuidados intensivos (3) (8). Sepsis es la causa de mayor mortalidad en las unidades de cuidados intensivos y todos los esfuerzos se han enfocado en acortar el tiempo necesario para el diagnóstico temprano de la misma (9-15).

El objetivo de este trabajo consistió en evaluar la utilidad del dosaje de los marcadores procalcitonina y proteína C reactiva en pacientes pediátricos con sospecha de sepsis o infección bacteriana al ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), y su posterior seguimiento durante la internación en un hospital de tercer nivel para establecer si existe asociación de los niveles séricos de estos marcadores con la mortalidad o la internación prolongada.

Materiales y Métodos

Estudio prospectivo, observacional, unicéntrico. Se incluyeron pacientes pediátricos internados consecutivamente entre setiembre de 2010 y abril de 2011 en terapia intensiva pediátrica. Los criterios de inclusión fueron: Pacientes pediátricos que al ingreso presentaron sospecha de sepsis o infección bacteriana, según los Criterios de Bone (1991) reafirmados por la *International Sepsis Definitions Conference* (2001). Los pacientes se dividieron en dos grupos: a) Grupo 1: pacientes que fallecieron o tuvieron internación prolongada en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (n=24) y b) Grupo 2: pacientes que sobrevivieron y no tuvieron internación prolongada (n=17).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Hay situaciones donde el aumento de PCT puede no relacionarse con infección bacteriana sistémica: 1) Neonatos con menos de 48 horas de vida (fisiológico). 2) Primeros días luego de un trauma (cirugía mayor, quemaduras, medicamentos que estimulan las citoquinas). 3) Infecciones fúngicas invasivas, ataque agudo por *Plasmodium falciparum* (malaria). 4) Carcinoma de células C de tiroides, choque cardíaco severo, cáncer pulmonar de células pequeñas.

DOSAJE DE MARCADORES

Se dosaron PCT y PCR al ingreso al área de terapia intensiva y a las 72 horas, en muestras de suero o plasma obtenido en tubos con heparina de litio. El aclaramiento de ambos marcadores se calculó mediante la siguiente fórmula: (valor al ingreso - valor a las 72 horas) x 100 / valor al ingreso.

PROCALCITONINA

Se realizó un ensayo que combina el método de enzimoensayo tipo *sandwich* en un solo paso con una detección final por fluorescencia (ELFA, VIDAS™ B.R.A.H.M.S PCT bioMérieux, Francia).

PROTEÍNA C REACTIVA

PCR cuantitativa ultrasensible por método turbidimétrico automatizado (BT 3000 Plus, Wiener Laboratorios, Argentina).

PUNTO FINAL PRIMARIO

Se consideró un punto final combinado de muerte hospitalaria o internación prolongada en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica. Se estableció como internación prolongada cuando la misma superó la mediana de estadía de la población estudiada (12 días). El seguimiento de pacientes se limitó a la internación.

En la Tabla I se describen las características de los pacientes estudiados (n=41).

Tabla I. Características de la población en estudio.

Pacientes evaluados	n=41
Edad (años), mediana; Min-Máx	0 (0-14)
Sexo femenino (%)	16 (39%)
Sexo masculino (%)	25 (61%)
Días de internación en UTIP (mediana)	12
Días de internación en CIP (mediana)	5
Hemocultivos positivos (%)	7 (17%)
Asistencia respiratoria mecánica; n (%)	39 (95%)
Mortalidad (%)	4 (10%)
Pacientes con internación prolongada en UTIP (estadía mayor a 12 días)	24 (58,5%)

UTIP: Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica; CIP: Cuidados Intermedios Pediátricos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se expresaron como mediana y rango intercuartílico por presentar distribución no gaussiana, y se compararon con *tests* no paramétricos. Las variables categóricas se expresaron como números y porcentajes, y se compararon mediante tablas de contingencia.

Se elaboraron curvas ROC para evaluar la capacidad discriminadora de punto final primario del aclaramiento de ambos marcadores, y se compararon ambas curvas estadísticamente.

Se consideró un valor de $p < 0,05$ a dos colas como estadísticamente significativo para todas las comparaciones. Se utilizó el programa STATA 10.0.

Resultados

El aclaramiento de PCT al tercer día se asoció significativamente con menos mortalidad y menos días de Internación en UTIP (Tabla II). En estos números se demuestra que el aclaramiento fue significativamente menor en el grupo que presentó muerte o internación prolongada en UTIP (Grupo 1) que con el grupo que no presentó el evento ($p=0,01$).

El aclaramiento de PCR al tercer día también se asoció significativamente con menos mortalidad y menos días en UTIP (Punto final combinado; $p=0,0036$).

El área bajo la curva ROC (Figura 1) de PCR fue 0,773 y de PCT fue de 0,735, sin diferencias significativas entre ambas curvas, siendo el mejor valor de corte para $PCT \geq -67\%$, con una sensibilidad del 62,5% y especificidad del 82,3%, lo que significa que un aumento del 67% al tercer día se asocia con un poder discriminativo de eventos (muerte o internación prolongada en UTIP) del 71%; cociente de probabilidad positivo

Tabla II. Comparación de los valores de aclaramiento de PCT (ng/mL) y PCR (mg/dL) expresados en mediana y rango intercuartílico.

Pacientes Internados en UTIP	Grupo 1; n=24	Grupo 2; n=17	p
PCT al Ingreso	3,76 (0,79-41)	4,14 (1,1-8,6)	0,82
PCR al ingreso	4,75 (2,3-18,8)	6,36 (2,1-11,1)	0,95
PCT al 3° día	1,0 (0,27-14,9)	0,71 (0,2-2,6)	0,20
PCR al 3° día	4,15 (2,6-13,2)	2,53 (0,6-4,8)	0,021
Aclaramiento de PCT al 3° día	63,6 (9,9 a 83,8)	83,1 (69,9 a 90)	0.0103
Aclaramiento de PCR al 3° día	17,2 (-34,9 a 54,6)	75,2 (60,4 a 90)	0.0036

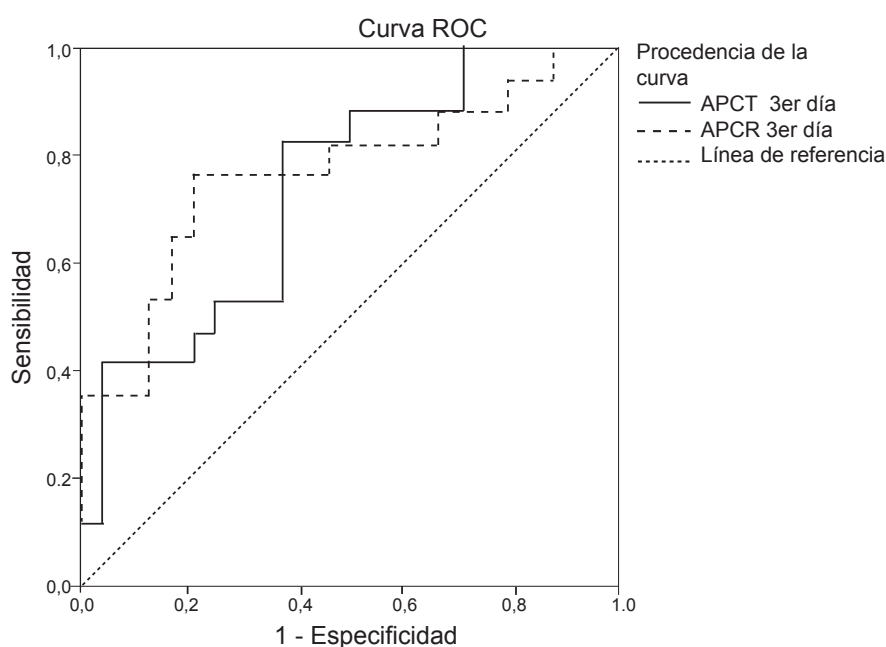


Figura 1. Curva ROC para valorar la sensibilidad y especificidad del aclaramiento de ambos marcadores. APCT: Aclaramiento de PCT APCR: Aclaramiento de PCR.

(LR+) de 3,54 y un cociente de probabilidad negativo (LR-) de 0,45 (pequeña diferencia que puede ser relevante en ambos casos).

Para PCR, el mejor valor de corte fue $\geq -55\%$, con una sensibilidad del 73,2% y especificidad del 76,5%, lo cual significa que un aumento del 55% al tercer día se asocia con un poder discriminativo de eventos (muerte o internación prolongada en UTIP) del 78%; cociente de probabilidad positivo (LR+) de 3,36 y un cociente de probabilidad negativo (LR-) de 0,27 (pequeña diferencia que puede ser relevante en ambos casos).

De acuerdo al análisis de los valores obtenidos, no se observan diferencias significativas entre los dos grupos

para los valores al ingreso de PCT y PCR, pero sí para PCR al tercer día de internación (Tabla III).

Discusión y Conclusiones

Según trabajos realizados en niños menores de tres meses la PCT fue un mejor marcador que la PCR para identificar pacientes con infección bacteriana seria. En dichos trabajos se consideró infección bacteriana seria cuando en los pacientes se aisló un patógeno bacteriano en los hemocultivos o en cultivo de líquido cefalorraquídeo (4). Actualmente, los cultivos siguen siendo

Tabla III. Sensibilidad y especificidad del aclaramiento de PCT y PCR.

Valores Curva ROC	Punto de Corte	Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-
Aclaramiento de PCT	≥ -67	62,50%	82,35%	3.54	0,45
Aclaramiento de PCR	≥ -55	79,17%	76,50%	3.36	0,27

el *gold standar* para el diagnóstico de infección bacteriana (5). La PCR es una proteína de fase aguda liberada por el hígado en respuesta a una inflamación sistémica de causas infecciosas o no infecciosas. En contraste, la PCT responde específicamente a infecciones sistémicas particularmente bacterianas (6). El uso de PCT incrementa la exactitud en el diagnóstico clínico de sepsis, para este propósito fue más útil que la PCR y otros parámetros de laboratorio como el recuento leucocitario y la interleukina-6 (7). En pacientes pediátricos, especialmente en los menores de un año, el diagnóstico de infección sistémica es un desafío, ya que distinguir entre causas inflamatorias infecciosas de no infecciosas suele ser difícil, debido a que en estos pacientes puede existir presencia de fiebre por causas no infecciosas y generar confusión en el cuadro clínico (18). La medición de la PCT ayuda considerablemente al diagnóstico clínico pero la sensibilidad es muy baja para alterar la recomendación antibiótica administrada en forma empírica en la admisión de pacientes pediátricos febriles neutropénicos (9).

En la población de pacientes menores de un año de este estudio el comportamiento de ambos marcadores fue similar, siendo una de las posibles causas que el estudio se ha realizado en un hospital de tercer nivel al que se accede por derivación. Los pacientes incluidos estaban con tratamiento antibiótico previo y sólo 7 (17%) tuvieron hemocultivos positivos.

Como conclusión, en este trabajo los aclaramientos de PCT y PCR al tercer día presentaron diferencias significativas entre los dos grupos estudiados con una capacidad discriminativa moderada, no así entre ambos marcadores, por lo cual no fue posible recomendar el uso de uno de ellos de manera determinante.

CORRESPONDENCIA

DRA. EMILIA SCANDIZZO

Laboratorio del Hospital El Cruce Alta Complejidad en Red Néstor C. Kirchner S.A.M.I.C. Avenida Calchaquí 5401.

CP 1888 FLORENCIO VARELA. Provincia de Buenos Aires. Argentina.

E-mail: emiliascandizzo@gmail.com

Referencias bibliográficas

- Suberviola B, Castellanos -Ortega A, González-Castro A, García-Astudillo LA, Fernández-Miret B. Valor Pronóstico del aclaramiento de procalcitonina, PCR y leucocitos en el shock séptico. *Med Intensiva* 2012; 36(3): 177-84.
- Ruiz-Rodríguez JC, Caballero J, Ruiz-Sanmartín A, Rivas VJ, Pérez M, Bóveda JL, *et al.* Usefulness of procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in septic shock. A prospective pilot study. *Med Intensiva* 2012; 36 (7): 475-80.
- Jeong S, Park Y, Cho Y, Kim H. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture. *Clin Chim Acta* 413 (2012): 1731-6.
- Gomez B, Bressan S, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, *et al.* Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. *Pediatrics* 2012; 130(5): 815-22.
- Diez-Padrisa N, Bassat Q, Morais L, O'Callaghan-Gordo C, Machevo S, Nhampossa T, *et al.* Procalcitonin and C-reactive protein as predictors of blood culture positivity among hospitalised children with severe pneumonia in Mozambique. *Trop Med Int Health* 2012; 17 (9): 1100-7.
- Chia-Hung Y, Pei-Shan H, Si-Hue L, Jiunn-Yih W, Shy-Shin C, Kuang-Chau T, *et al.* Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: A systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2012; 60:591-600.
- Miguel-Bayarri V, Casanoves-Laparra E, Pallás-Beneyto L, Sancho-Chinesta S, Martín-Osorio L, Tormo-Calandín C, *et al.* Valor pronóstico de los biomarcadores procalcitonina, interleukina 6 y proteína C reactiva en la sepsis grave. *Med Intensiva* 2012; 36 (8): 556-62.
- Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Braun G, Radespiel-Troeger M. Predictive value of procalcitonina, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in post-operative patients with severe sepsis. *J Crit Care* 2011; 26: 54-64.
- Lodahl D, Schoder H. Procalcitonin adds to diagnosis, but does not reduce initial antibiotics in febrile neutropenic children. *Dan Med Bul* 2011; 58 (3): A4233.
- Bouadma L, Luyt C, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, *et al.* Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 2010; 375: 463-74.
- Becker KL, Snider R, Nylén ES. Procalcitonin in sepsis and systematic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol* 2010; 159: 263-4.
- Karlsson S, Heikkinen M, Pettila V, Alila S, Vaisanen S, Pulkki K, *et al.* Predictive value of procalcitonina decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care Med* 2010; 14: R205.
- O'Grady NP, Barie PS, Barret JB, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, *et al.* Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008; 36 (4): 1330-49.
- Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Espersen K, Steffensen P, Tvede M. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006; 34: 2596-602.
- Crist-Crain Mi, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections-hype, hope or more or less? *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 451-60.

16. Crist-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.
17. Crist-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber P, *et al.* Procalcitonin Guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: A randomised trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 174: 84-93.
18. Simon L, Gauvin F, Amre D, 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: 206-7.
19. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn J, Signore F, Assumma M *et al.* C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem* 2003; 49(1): 60-8.
20. Conferencia de Consenso de la American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1992, 20: 864-74.

Aceptado para su publicación el 3 de junio de 2013