

Gestión de las solicitudes de procalcitonina en el Laboratorio de Urgencias de Bioquímica

Ricardo Rubio Sánchez y Esperanza Lepe Balsalobre
Hospital Universitario de Valme (España)

La procalcitonina (PCT) es uno de los mejores marcadores diagnósticos de infección bacteriana. Los resultados de PCT mayores de 0,5 mg/L son indicativos de sepsis, relacionándose sus niveles con la gravedad y la mortalidad del cuadro infeccioso.

Se analizaron todas las peticiones con solicitud conjunta de proteína C reactiva (PCR) y PCT durante el año 2017. En la mayoría de los casos, aunque la PCR era superior al punto de corte establecido, los valores de PCT eran inferiores a 0.5 mg/L.

Los resultados demostraron que, si la determinación de la PCT se realizaba de forma exclusiva en aquellos pacientes con PCR superior o igual a 20 mg/L, se conseguía reclutar a todos los pacientes susceptibles de proceso séptico.

Debido a esto, proponemos que la PCT no se realice si no existe una PCR superior a 20 mg/L, excepto en los casos en los que exista sospecha clínica de sepsis, en neonatos y en muestras procedentes de la Unidad de Cuidados Intensivos en las que la determinación se realizaría siempre.

En los meses estudiados se deberían haber anulado el 21.53% de las solicitudes de PCT. Esto hubiera supuesto la no realización de pruebas innecesarias y un mejor uso de los recursos presentes en el Laboratorio de Urgencias de Bioquímica.

Palabras clave: procalcitonina, PCT, proteína, reactiva, PCR.

Procalcitonin applications management in the Biochemistry Emergency Laboratory. Procalcitonin (PCT) is one of the best diagnostic markers of bacterial infection. PCT results greater than 0.5 mg/L are indicative of sepsis; its levels being related to the severity and mortality of the infectious condition.

All requests with a joint application for C-reactive protein (CRP) and PCT during 2017 were analyzed. In most cases, although CRP was higher than the established cut-off point, PCT values were less than 0.5 mg/L.

The results showed that, if PCT was performed exclusively in patients with CRP greater than or equal to 20 mg/L, all patients susceptible to septic processes could be recruited.

Because of this, we propose that PCT should not be performed if there is no CRP greater than 20 mg/L, except in cases where there is clinical suspicion of sepsis, in neonates and in samples from the Intensive Care Unit in which the determination would always be made. In the months studied, 21.53% of PCT applications should have been canceled. This would have meant not performing unnecessary tests and a better use of the resources present in the Biochemistry Emergency Laboratory.

Keywords: procalcitonin, PCT, protein, reactive, CRP.

La sepsis o septicemia es un síndrome clínico agudo causado por la presencia en el torrente sanguíneo de microorganismos o de sus productos. El sistema inmunitario libera sustancias a la sangre para intentar resolver la infección que desencadenan una inflamación generalizada en todo el cuerpo. Los signos más importantes que aparecen en casos de sepsis son fiebre, escalofríos y taquicardia (Cuadra, Ramos, Moreno, Gómez, y Liétor, 2011).

El diagnóstico microbiológico de la sepsis se puede realizar de diversas maneras: a) Examen microscópico de la sangre: no se recomienda debido a las pocas bacterias presentes, generalmente <10 UFC/mL. b) Hemocultivo: resulta positivo en muchos casos, permitiendo aislar al microorganismo para estudiar posteriormente la sensibilidad a los antibióticos. La toma de las muestras de sangre tiene que realizarse antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano. Si el hemocultivo sale negativo, se aconseja volverlo a repetir en las mejores condiciones posibles: 2-3 tomas a lo largo de 24 horas, cada una de 10-20 mL de sangre (se separan para realizar un cultivo aerobio y otro anaerobio) y envío inmediato al laboratorio para su incubación en el menor tiempo posible. A pesar de cumplir todas estas medidas, hay algunos pacientes con sepsis en los que el hemocultivo es negativo. c) Mielocultivo (cultivo de médula ósea): se aconseja realizar en pacientes con sepsis en los que el hemocultivo ha sido negativo. d) Biología molecular: los ácidos nucleicos de las bacterias se amplifican para detectar determinadas secuencias genéticas responsables de cuadros sépticos (Dellinger, Levy, Carlet, y Bion, 2008).

Entre las alteraciones analíticas que se producen destaca la presencia de leucocitosis con neutrofilia y granulaciones tóxicas. La necrosis de tejidos, la formación de abscesos y el paso a la circulación sanguínea de sustancias tóxicas se acompañan de una desviación a la izquierda, apareciendo en sangre, además de un elevado número de formas «en cayado», metamielocitosis y mielocitosis. La trombocitopenia no es frecuente, salvo en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID). En los pacientes con sepsis también puede aparecer anemia inflamatoria. La velocidad de sedimentación globular (VSG), por lo general, suele estar bastante aumentada (Prieto y Yuste, 2010).

Los criterios diagnósticos de los distintos grados de sepsis son los siguientes: a) Sepsis: infección y algunos de estos signos: temperatura corporal inferior a 36°C o superior a 38°C , frecuencia cardíaca superior a 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones por minuto, edemas, hiperglucemia en ausencia de diabetes, recuento de leucocitos >12.000 por mm^3 , <4.000 por mm^3 o $>10\%$ de formas inmaduras, proteína C reactiva elevada y/o procalcitonina elevada (Julián et al., 2009); b) Sepsis grave: hipotensión arterial, hipoxia arterial, oliguria aguda (diuresis <0.5 mL/Kg/h, durante un mínimo de 2 horas), creatinina superior a 2 mg/dL, trastornos en la coagulación, íleo intestinal, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia y/o

criterios de encefalopatía séptica (confusión, coma); c) Shock séptico: sepsis grave con hipotensión arterial que no mejora con fluidoterapia intravenosa y en la que se necesitan medicamentos vasopresores (Talan, Moran, y Abrahamian, 2008).

La proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT) son los marcadores bioquímicos de mayor utilidad en los procesos inflamatorios e infecciosos (Pérez, Palacios, Saucedo, Aguirre y Franco, 2015). La determinación de la procalcitonina es una de las pruebas cuyo papel en la evaluación del paciente pediátrico y del enfermo crítico ha sido demostrado, y por ello se ha incorporado en el panel de pruebas urgentes del laboratorio clínico, principalmente debido a su alto valor predictivo negativo, descartando la presencia de sepsis, así como por su interés en la evaluación de la respuesta al tratamiento (Dot et al., 1999).

Proteína C reactiva

La proteína C reactiva es una proteína plasmática de unión dependiente de calcio que pertenece a la familia de las pentraxinas y está formada por cinco subunidades polipeptídicas de 206 aminoácidos. Esta proteína es un reactante de fase aguda que se sintetiza en las células hepáticas cuando hay infección, inflamación o daño tisular. Existen multitud de técnicas analíticas que se utilizan para determinar la concentración de esta proteína, entre los que destacan ELISA, la inmunodifusión y la aglutinación.

La concentración media de la PCR en jóvenes sanos es de 0.8 mg/L; se puede producir un pequeño incremento de este valor con la edad, probablemente como consecuencia de la mayor incidencia de patologías en pacientes de edad avanzada. Se produce rápidamente ante estímulos, con concentraciones plasmáticas que generalmente se incrementan durante las primeras 6 horas y alcanzan el máximo a las 48 horas. La vida media de esta proteína es de aproximadamente 19 horas, siendo independiente del proceso patológico, por lo que su concentración depende únicamente de la intensidad de la patología. La PCR no se afecta con la comida y tampoco tiene variaciones en la concentración durante el día (Pepys y Hirschfield, 2003).

En la mayoría de las enfermedades, las concentraciones en plasma de proteína C reactiva reflejan la intensidad de la inflamación y del daño tisular con más precisión que otros reactantes de fase aguda: a) Infecciones bacterianas, víricas, fúngicas o causadas por micobacterias; b) Complicaciones secundarias a infecciones, entre las que destacan el eritema nudoso y la fiebre reumática; c) Enfermedades inflamatorias como la enfermedad de Crohn, vasculitis sistémica, espondilitis anquilosante, uveítis, polimialgia reumática y varias fiebres familiares; también se engloban en este grupo las distintas artritis entre las que destacan la reumatoide, la psoriásica y la crónica juvenil; d) Enfermedades que cursan con necrosis como el infarto agudo de miocardio (IAM), la embolia tumoral, la pancreatitis aguda y las quemaduras; e) Traumatismos y fracturas; f) Distintos tipos de cáncer como los linfomas y los sarcomas.

Sin embargo, hay ciertas enfermedades en las que la PCR se eleva mínimamente o no se incrementa, entre las que se encuentran el lupus eritematoso sistémico (LES), la colitis ulcerosa, la leucemia, la esclerodermia y la enfermedad de injerto contra huésped. El motivo por el que esta proteína no se incrementa, a pesar de que existe inflamación y daño tisular, es aún desconocida (Caw, Covfan, O'Reilly, Stewart, y Shepherd, 2001).

La PCR es un marcador no específico de inflamación, que se utiliza en los siguientes casos: a) Detectar enfermedades orgánicas: infección, inflamación y neoplasia; b) Monitorizar la actividad inflamatoria en las enfermedades inflamatorias; c) Diagnosticar y monitorizar enfermedades infecciosas: endocarditis bacteriana, meningitis bacteriana, vírica, fúngica o tuberculosa, sepsis y shock séptico e infecciones secundarias en el LES y en la leucemia; d) Complicaciones después de una operación: infección y tromboembolismo; e) Distinguir entre diferentes enfermedades inflamatorias: LES de artritis reumatoide y enfermedad de Crohn de colitis ulcerosa.

En muchos estudios se ha visto que existe una asociación entre valores de PCR ligeramente elevados y un riesgo incrementado de sufrir problemas coronarios y accidentes cerebrovasculares. Se calcula que el riesgo de padecer un incidente coronario es el doble en pacientes con PCR superior a 2.4 mg/L que en sujetos sanos. Aunque esta correlación se ha descrito también con otros marcadores inespecíficos de inflamación, en ninguno de ellos es tan clara como en el caso de la proteína C reactiva (Wilson, Ryan, y Boyle, 2006).

Procalcitonina

La procalcitonina tiene 116 aminoácidos, es la prohormona de la calcitonina y se sintetiza en las células C del tiroides, pero también tiene un origen extratiroideo en los macrófagos y monocitos del hígado, leucocitos y células neurocrinas de pulmón e intestino cuando existe una infección. Esta molécula es la que mayor sensibilidad y especificidad ha demostrado en los casos de sepsis (sus concentraciones no aumentan en las infecciones localizadas), siendo su respuesta inmediata y su vida media de aproximadamente 24 horas. Cuando los valores de PCT son menores a 0.5 ng/mL son característicos de infecciones víricas e inflamaciones crónicas no infecciosas, cuando se encuentran entre 0.5 y 2 ng/mL son indicativos de sepsis y cuando superan los 10 ng/mL indican sepsis y shock séptico.

La PCT tiene utilidad en el cáncer medular de tiroides y sus niveles pueden incrementarse también en otros tumores. La concentración de procalcitonina se puede elevar en pacientes con inflamaciones sistémicas con infección o en sepsis, sintetizándose en hígado, riñones, pulmones, tejido graso, músculos y tracto digestivo; en todos estos casos la calcitonina suele encontrarse en valores normales, ya que las células parenquimatosas no neuroendocrinas de estos órganos no tienen la capacidad de

sintetizar esta hormona. En la actualidad no existe ningún método que permita detectar únicamente la molécula de procalcitonina, ya que siempre se produce contaminación con otros precursores de la hormona madura (Becker, Snider, y Nylen, 2008).

El aumento de PCT en casos de infección o cuando hay inflamación sistémica ocurre normalmente en las primeras 3 horas, alcanzando el máximo en su concentración entre las 8 y las 24 horas; los valores se mantienen elevados hasta que el proceso patológico se resuelve. Como se ha dicho anteriormente, el incremento de la procalcitonina puede deberse a: a) Tumores neuroendocrinos: cáncer medular de tiroides, cáncer microcítico de pulmón o tumor carcinoide; b) Infecciones: bacterianas (la elevación de PCT es variable, siendo las concentraciones superiores a 2 ng/mL sugestivas de sepsis o infección grave. La procalcitonina se correlaciona con la gravedad de la infección, siendo los valores de pacientes con shock séptico superiores a los de pacientes con sepsis), víricas (generalmente la PCT es inferior a 1 ng/mL, aunque en algunos casos pueden encontrarse valores superiores), fúngicas (la concentración de PCT aumenta en este tipo de infecciones, aunque mucho menos que en infecciones causadas por bacterias) o causadas por parásitos (el paludismo puede producir incrementos de la PCT de hasta 500 ng/mL); c) Inflamación sistémica no infecciosa: daño de las vías respiratorias por inhalación de tóxicos o aspiración pulmonar, pancreatitis aguda o crónica o infarto agudo de miocardio (IAM); d) Traumatismos: normalmente la elevación se sitúa en torno a los 2-3 ng/mL, aunque si el traumatismo es muy grave la concentración puede llegar a los 20 ng/mL; e) Quemaduras: el incremento es variable, no detectándose en quemaduras leves, mientras que en grandes quemados puede aumentar hasta los 350 ng/mL; f) Cirugía.

La procalcitonina tiene utilidad como marcador inespecífico de infección y sepsis. Aunque la PCR es más sensible en cuadros infecciosos, la PCT es más específica de infecciones bacterianas. También puede ser de utilidad en la distinción de infecciones graves causadas por bacterias e infecciones causadas por otros microorganismos, aunque en estos casos no se puede descartar que la elevación de los niveles de PCT sea debido a infecciones víricas o fúngicas (Prat y Domínguez, 2004).

Además del valor diagnóstico en infecciones y sepsis, la procalcitonina tiene también valor pronóstico en pacientes con sepsis grave, asociándose las concentraciones más elevadas a una menor supervivencia. Las determinaciones seriadas de los niveles de PCT en pacientes sépticos son importantes para conocer la evolución y la respuesta al tratamiento. En los casos en los que la elevación de la procalcitonina no tenga un origen infeccioso, estas determinaciones seriadas también pueden ser de utilidad, debido a que la ausencia de mejoría o el aumento de los niveles de PCT suelen asociarse a la aparición de complicaciones secundarias a la infección y a cuadros sépticos (Fuentes, Castiñeiras, y Queraltó, 1998).

El objetivo de este estudio fue analizar las peticiones con solicitud conjunta de PCR y PCT, e implementar un protocolo con adecuación de la demanda de procalcitonina para evitar la realización de pruebas innecesarias y conseguir un mejor uso de los recursos presentes en el Laboratorio de Urgencias de Bioquímica.

MÉTODO

Estudio descriptivo y retrospectivo de todas las solicitudes conjuntas de PCR y PCT recibidas en el Laboratorio de Urgencias de Bioquímica del Hospital Universitario Virgen de Valme (Sevilla, España) durante el año 2017. Durante este periodo se analizaron 5016 muestras. Las determinaciones de PCR y PCT se realizaron en un analizador Cobas 8000 de Roche Diagnostics por turbidimetría e inmunoensayo, respectivamente. Para el estudio estadístico se utilizó el programa MedCalc v.18.9. Se utilizó la curva ROC para analizar la eficiencia diagnóstica, así como el punto de corte.

RESULTADOS

El estudio incluyó un total de 5016 determinaciones conjuntas de PCR y PCT. De ellas, el diagnóstico de sepsis fue confirmado en el 29.43% de los casos analizados debido a la elevación conjunta de PCR y PCT, y fue descartado en un 21.05% al encontrarse ambas determinaciones en el rango de normalidad. En la mayoría de los casos (49.04%), aunque la PCR era superior al punto de corte establecido, los valores de PCT eran inferiores a 0.5 mg/L, por lo que podemos descartar que los pacientes tuvieran cuadros sépticos.

Solo en 24 de los casos estudiados (0.48%) las concentraciones de PCR estaban dentro del rango de normalidad, mientras que las concentraciones de PCT eran patológicas. En todos estos casos se pudo comprobar, a través de la consulta de las historias clínicas, que los pacientes no sufrieron episodios de sepsis, por lo que la no realización de la determinación de PCT no hubiera supuesto ningún perjuicio a los pacientes.

Tabla 1. Resultados del estudio

| | PCR < 20 mg/L | PCR ≥ 20 mg/L |
|----------------|---------------|---------------|
| PCT < 0.5 mg/L | 1056 (21.05%) | 2460 (49.04%) |
| PCT ≥ 0.5 mg/L | 24 (0.48%) | 1476 (29.43%) |
| Total: 5016 | | |

El estudio estadístico mediante el análisis de la curva ROC (AUC: 0.814) presenta, para un valor de corte de 20 mg/L de PCR, una sensibilidad del 96.80% (IC95%: 92.0-99.1) y una especificidad del 33.45% (IC95%: 28.1-39.2); el valor predictivo positivo es del 13.9% y el valor predictivo negativo del 98.9%.

Los resultados del análisis estadístico demostraron que, si la realización de la PCT se realizaba de forma exclusiva en aquellos pacientes con valor de PCR superior o igual a 20 mg/L, se conseguía reclutar a todos los pacientes susceptibles de proceso séptico, comprobando así la validez del protocolo planteado.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Basándonos en la evidencia científica publicada, concluimos que es necesaria la implementación de un protocolo de adecuación de la demanda para evitar la realización de pruebas innecesarias y hacer un uso racional de los recursos del laboratorio (Pérez et al., 2015). Debido a esto, proponemos que la determinación de procalcitonina no se debería realizar si no existiera un valor de PCR superior a 20 mg/L (Julián et al., 2009), excepto en los casos en los que exista sospecha clínica de sepsis y el médico solicitara específicamente la necesidad de conocer la concentración de este marcador bioquímico.

También sería necesaria la realización de la determinación de PCT, independientemente de la concentración de la proteína C reactiva, en los siguientes casos: a) En neonatos, ya que en una gran proporción de estos pacientes no se cumple la relación entre los niveles de PCR y PCT; b) En las muestras procedentes de la Unidad de Cuidados Intensivos, ya que en estos casos se utiliza el valor de los niveles de procalcitonina para monitorizar la eficacia del tratamiento antibiótico administrado a los pacientes.

En los meses estudiados se deberían haber anulado en nuestro hospital, teniendo en cuenta el punto de corte calculado para PCR, 1080 solicitudes de PCT (21.53%). Esto hubiera supuesto un ahorro económico importante, ya que la determinación de la procalcitonina es una de las pruebas con mayor coste en nuestro laboratorio. Además, la no realización de esta prueba mejoraría el tiempo de respuesta del Laboratorio de Urgencias, ya que la determinación de PCT es una de las pruebas que más tiempo tarda en realizarse, retrasando así la entrega de los resultados a los médicos solicitantes.

REFERENCIAS

Becker K.L., Snider R., y Nylen E.S. (2008). Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection and sepsis: clinical utility and limitations. *Critical Care Medicine*, 36(3), 941-952.

- Caw, A., Covfan, R.A., O'Reilly, D., Stewart M.J., y Shepherd, J. (2001). *Bioquímica Clínica*. Barcelona: Harcourt.
- Cuadra, R., Ramos, R., Moreno, M., Gómez, M., y Liétor, J.A. (2011). *Sepsis grave y shock séptico. Manual de Urgencias*. Barcelona: Reverté.
- Dellinger, R.P., Levy, M.M., Carlet, J.M., y Bion, J. (2008). Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Critical Care Medicine*, 36(1), 296-327.
- Dot, D., Guillén, E., Huguet, J., Marín, J.L., Noguera, A., Padrós, G.,... Velasco, J. (1999). Magnitudes biológicas que tiene interés medir de modo urgente. *Química Clínica*, 18(5), 282-286.
- Fuentes, X., Castiñeiras, M.J., y Queraltó, J.M. (1998). *Bioquímica Clínica y Patología Molecular*. Barcelona: Reverté.
- Julián, A., Palomo, M.J., Ortiz, R., Pedrosa, A., Parejo, R., y Salcedo, R. (2009). Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias. *Emergencias*, 21, 23-27.
- Pepys, M.B., y Hirschfield, G.M. (2003). C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation*, 111(12), 1805-1812.
- Pérez, M., Palacios, A., Saucedo, A., Aguirre, J., y Franco J. (2015). Índice procalcitonina/proteína C reactiva (PCT/PCR) como predictor de mortalidad en pacientes con choque séptico. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*, 29(2), 64-69.
- Prat, C., y Domínguez, J. (2004). Procalcitonina y marcadores de infección. *Educación Continuada. en el Laboratorio Clínico*, 7, 38-43.
- Prieto, J.M., y Yuste, J.R. (2010). *Balcells. La clínica y el laboratorio: interpretación de análisis y pruebas funcionales, exploración de los síndromes, cuadro biológico de las enfermedades*. Barcelona: Elsevier Masson.
- Talan, D.A., Moran, G.J., y Abrahamian, F.M. (2008). Severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Infectious Disease Clinics of North America*, 22(1), 1-31.
- Wilson, A.M., Ryan, M.C., y Boyle, A.J. (2006). The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen. *International Journal of Cardiology*, 106(3), 291-297.

Recibido: 17 de septiembre de 2019

Recepción Modificaciones: 30 de septiembre de 2019

Aceptado: 8 de octubre de 2019