

ORIGINALES

Procalcitonina y proteína C reactiva en el diagnóstico de neumonías bacterianas en pacientes de urgencias

Rafael Sánchez^{a,*}, Cristina Gutiérrez^a, M. Ángeles César^b, Rosa Pastor^a y Àngels Vilanova^a

^aServicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona. España

^bServicio de Bioquímica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España

Recibido el 24 de marzo 2008; aceptado el 9 de junio de 2008

PALABRAS CLAVE

Procalcitonina;
Neumonía;
Proteína C reactiva;
Urgencias

Resumen

El diagnóstico de neumonía requiere una radiografía de tórax; no obstante, para determinar el agente etiológico se requiere el estudio microbiológico, pero éste no ofrece un resultado rápido. Proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT) están elevadas en estos procesos patológicos y nos pueden orientar al diagnóstico.

El objetivo de este estudio es comparar la utilidad de la PCR y la PCT en el diagnóstico de neumonía bacteriana en pacientes llegados al servicio de urgencias.

El estudio estuvo compuesto por 40 pacientes con clínica sugestiva, de los cuales se obtuvieron muestras de suero para la determinación de PCR y PCT. También se recogieron muestras de esputo y sangre para el cultivo, y se practicó una radiografía de tórax. Basándose en los datos obtenidos se formó un grupo de pacientes con neumonía confirmada y otro con ausencia de dicha patología.

Recopilados los datos se evaluó el valor pronóstico de PCT y PCR tomando como referencia diagnóstica la radiografía de tórax. Los resultados mostraron que la PCT presentaba una sensibilidad menor que la PCR, pero con una especificidad mucho mayor. Por otro lado, valores > 2 ng/ml de PCT se correspondían con la mayoría de aislamientos bacterianos del cultivo, lo cual, si se toma como referencia diagnóstica la microbiología, incrementa notablemente la sensibilidad de la PCT.

Por tanto, valores elevados de PCT son muy sugestivos de etiología bacteriana, lo cual sería de gran utilidad en urgencias a la hora de enfocar el tratamiento.

© 2008 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor de correspondencia.

Correo electrónico: kirast@hotmail.com (R. Sánchez).

KEYWORDS

Procalcitonin;
Pneumonia;
C-reactive protein;
Emergency

Procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of bacterial pneumonias in patients in the Emergency Department**Abstract**

The diagnosis of pneumonia requires a chest X-ray, however to determine the aetiological agent a microbiological study is required, which slows down the definitive results. Acute phase proteins such as C-reactive protein (CRP) and Procalcitonin (PCT) are elevated in these pathological processes and would help the diagnosis.

The aim of this study was to compare the usefulness of CRP and PCT in the diagnosis of pneumonia in patients admitted to the Emergency unit.

The study was carried out in 40 patients. Serum samples were obtained for measuring CRP and PCT, as well as sputum and blood samples for culture. A chest X-ray was obtained on all patients to classify them in 2 groups, one with proven pneumonia and another without pneumonia.

Once all data was collected, the prognostic value of PCT and CRP was evaluated by taking the chest X-ray as a diagnostic reference. The results showed that PCT had a lower sensitivity than CRP, but had a higher specificity. On the other hand, PCT values above 2 ng/ml correlated with most of the bacterial culture isolations, therefore if we take the microbiology as a reference, PCT sensitivity increases markedly.

In conclusion, increased levels of PCT are possibly suggestive of bacterial aetiology, and may help the physician to choose an appropriate treatment.

© 2008 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La neumonía es una enfermedad muy común; se calcula que en países desarrollados presenta una incidencia de 11-12 casos por cada 1.000 habitantes/año¹. Un gran número de estos pacientes requiere hospitalización, y además es una patología responsable de una elevada mortalidad y morbilidad^{2,3}.

Se presenta como un proceso inflamatorio agudo del parénquima pulmonar que debe ser reconocido por medio de una radiografía de tórax, y que demuestra un amplio espectro de signos y síntomas frecuentemente compartidos por otras patologías^{1,3,4}. El agente responsable nos lo proporciona la microbiología; no obstante los cultivos no ofrecen un diagnóstico rápido, y es un hecho frecuente que la contaminación de las muestras y el tratamiento antibiótico dificultan el aislamiento y reconocimiento del microorganismo^{2,4-6}.

La respuesta del microorganismo al daño tisular es compleja. Las enfermedades inflamatorias e infecciosas se caracterizan por la elevación de proteínas hepáticas de fase aguda, entre ellas la proteína C reactiva (PCR)^{1,4}. La determinación de la concentración sérica de esta proteína se emplea en el diagnóstico y monitorización de diferentes procesos inflamatorios. No obstante, muchas enfermedades se caracterizan por una elevación significativa de la PCR en suero; es por esto que la PCR se nos muestra como un parámetro altamente inespecífico^{1,3,7}.

Por otro lado, entre los más recientes biomarcadores de infección, la procalcitonina (PCT) se nos muestra como un buen indicador de causa bacteriana. Las infecciones bacterianas generalizadas con manifestaciones sistémicas están asociadas a incrementos de la PCT sérica; no así infecciones virales, infecciones bacterianas localizadas o

reacciones inflamatorias de origen no infeccioso⁵⁻⁸. La PCT es una proteína hormonalmente inactiva (prohormona), constituida por 116 aminoácidos, que es precursora de la hormona calcitonina (32 aminoácidos)^{2,6,7,9}. La calcitonina es producida exclusivamente por las células C de la glándula tiroides como respuesta a estímulos hormonales, mientras que la PCT puede ser sintetizada por células de diferentes tipos (entre ellas las células pulmonares neuroendocrinas del epitelio bronquial) como respuesta a estímulos proinflamatorios, particularmente por productos bacterianos^{2,6,7,10}. En estos casos es posible encontrar PCT sin lizar en sangre.

Debido a que la evolución en pacientes con neumonía de origen bacteriano se puede mejorar significativamente si se inicia la terapia adecuada de forma precoz^{2,4,6}, la PCT se nos muestra como un parámetro susceptible de estudio dadas sus amplias perspectivas diagnósticas.

El objetivo de este estudio es evaluar el valor diagnóstico de los valores séricos de PCR y PCT con relación al diagnóstico diferencial de neumonía de origen bacteriano en pacientes llegados al servicio de urgencias con sospecha de neumonía.

Pacientes y métodos**Población**

Durante los meses de enero a mayo del 2006 se evaluaron un total de 59 sujetos, llegados al Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona con posible diagnóstico de neumonía. Todos los sujetos eran de origen caucásico.

Los criterios de inclusión fueron la presencia de clínica compatible (hipertermia de inicio brusco, dolor torácico, expectoración purulenta, leucocitosis) y la aparición de condensación lobar en radiografía de tórax.

Se recogieron muestras de suero y se almacenaron a -20°C durante un periodo no superior a 5 meses, hasta el posterior análisis de los valores de PCR y PCT. También se recogieron muestras de esputo y sangre para el aislamiento del posible agente microbiológico implicado.

Posteriormente se procedió al estudio de las historias clínicas para analizar la evolución del diagnóstico inicial de los pacientes, y establecer así los grupos de estudio. Se obtuvieron 20 pacientes con neumonía confirmada por aislamiento microbiológico, o sin aislamiento etiológico pero con mejora con terapia antimicrobiana (80% varones y 20% mujeres; media de edad: 64,4 años; desviación estándar [DE]: 19,38 años), y 20 sujetos control en los que el diagnóstico inicial de neumonía en urgencias evolucionó a otra patología responsable del proceso pulmonar (55% varones y 45% mujeres; media de edad: 63,7 años; DE: 18,36 años). Se excluyeron del estudio 19 pacientes, 10 por haber recibido terapia antimicrobiana en los días anteriores a la toma de muestras, y 9 por la imposibilidad de obtener la historia clínica.

El Comité Ético del Hospital aprobó el estudio y se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes.

Método analítico

La PCT se midió mediante ensayo inmunoluminométrico con el luminómetro Lumat LB 9507 y el kit BRAHMS PCT LIA (Brahms Diagnóstica, Berlín, Alemania). La PCR se midió por ensayo inmunonefelométrico usando el Behring Nephelometer Analyzer (BNA, Behring, Marburg, Alemania) y el kit para PCR Ultrasensible CardioPhase[®]hsCRP.

El límite de detección del luminómetro es 0,08 ng/ml; a los valores inferiores se les asignó un valor arbitrario de 0,001 ng/ml a efectos de poder realizar los cálculos estadísticos.

Los valores de referencia establecidos fueron: para la PCT $< 0,5$ ng/ml y para la PCR < 3 mg/l.

Método estadístico

El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS/PC+ (versión 11.5 para Windows, SPSS Inc., Chicago, IL). Los datos descriptivos para la PCT y la PCR se expresaron como mediana (rango) debido a la distribución no paramé-

trica de los valores de las variables. Por otro lado, las diferencias en los valores entre los grupos se compararon usando el test de Mann-Whitney. La comparación entre variables cuantitativas se realizó mediante el test de correlación de Pearson.

Se muestran curvas ROC con el fin de evaluar los puntos de corte utilizados en el estudio de las variables categóricas.

Resultados

En el diagnóstico etiológico del grupo “neumonía” se aislaron e identificaron 11 patógenos bacterianos incluyendo: *Streptococcus pneumoniae* (n = 5), *Staphylococcus aureus* (n = 3), enterobacterias (n = 2) y *Pseudomonas aeruginosa* (n = 1). Todos estos aislamientos se obtuvieron de las muestras de esputo, los hemocultivos fueron negativos. En 9 cultivos no se obtuvo crecimiento.

La mediana de los valores de PCT y de PCR obtenidos de todos los sujetos del estudio fue de 0,78 ng/ml (rango: 0,001-45 ng/ml) y de 73,8 mg/l (rango: 2,92-478 mg/l), respectivamente. Estos valores presentaron una correlación positiva ($r = 0,512$; $p < 0,0001$).

De los 40 pacientes, 39 presentaban valores de PCR elevados, no siendo así con la PCT, que presentaba valores elevados en sólo 20 de los 40 pacientes.

Se han calculado los valores de la mediana para la PCR y la PCT en ambos grupos (“neumonía” y “no neumonía”) tomando como referencia diagnóstica, por un lado, la radiografía de tórax y, por otro, la clínica y el cultivo microbiológico (tabla 1).

Se han realizado curvas ROC (fig. 1) tanto para la PCT como para la PCR, tomando como referencia diagnóstica, por un lado, la clínica y la radiografía de tórax y, por otro, el cultivo microbiológico. Para la PCT se han utilizado 2 puntos de corte, uno coincidente con el valor normal (PCT $\leq 0,5$ ng/ml) y un segundo punto situado en 2 ng/ml. Este último punto se ha definido basándose en las curvas ROC, de manera que pudiese ofrecer las mejores condiciones de sensibilidad y especificidad para ambos criterios diagnósticos (clínica-radiografía y cultivo). En el caso de la PCR el punto de corte utilizado fue el valor de referencia (PCR ≤ 3 mg/l) ya que el análisis de las curvas ROC no ofreció un punto mejor.

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, tanto para PCT como para PCR, se calcularon, por un lado, tomando como referencia los criterios diagnósticos (imagen radiológica compatible y clínica sugestiva de neumonía) y, por otro, el resultado del cultivo microbiológico (tabla 2).

Tabla 1 Valores de mediana (rango) para procalcitonina (PCT) y proteína C reactiva (PCR) para los grupos “neumonía” y “no neumonía” tomando como referencia diagnóstica la radiografía de tórax/sintomatología por un lado y el cultivo por otro

Referencia diagnóstica	Radiografía de tórax/sintomatología			Cultivo		
	Neumonía (n = 20)	No neumonía (n = 20)	p	Neumonía (n = 11)	No neumonía (n = 29)	p
PCT (ng/ml)	5,35 (0,001-45)	0,15 (0,001-1,28)	$< 0,005$	23 (0,61-45)	0,17 (0,001-1,7)	$< 0,0005$
PCR (mg/l)	15,2 (3,78-33,6)	9,24 (3,71-20,6)	$< 0,005$	15,6 (5,47-33,6)	10,3 (3,71-20,6)	$< 0,005$

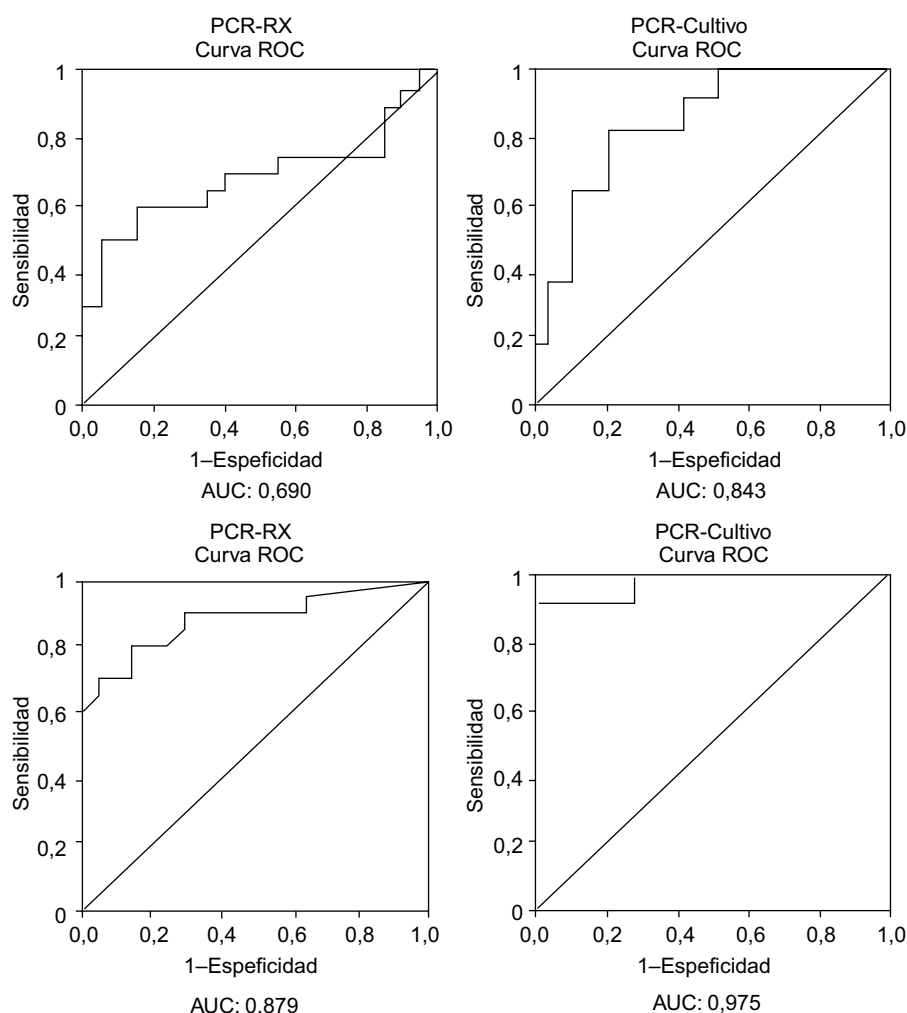


Figura 1 Curvas ROC de proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) tomando como referencia el diagnóstico de neumonía por radiografía de tórax (RX) o cultivo microbiológico.

Tabla 2

Parámetro punto de corte	PCT 0,5 ng/ml (%)	PCT 2 ng/ml (%)	PCR 3 mg/l (%)
<i>(A) Valor diagnóstico de procalcitonina (PCT) y proteína C reactiva (PCR) tomando como referencia el diagnóstico de neumonía por radiografía de tórax y clínica sugerente</i>			
Sensibilidad	80	45	100
Especificidad	80	100	5
Valor predictivo positivo	80	100	51
Valor predictivo negativo	80	64	100
<i>(B) Valor diagnóstico de PCT y PCR tomando como referencia el diagnóstico de neumonía por cultivo microbiológico</i>			
Sensibilidad	100	91	100
Especificidad	70	100	3
Valor predictivo positivo	55	100	28
Valor predictivo negativo	100	97	100

Discusión

Tanto la PCT como la PCR son parámetros que se presentan elevados en pacientes con neumonía. Utilizando como referencia diagnóstica la clínica y la radiografía de tórax, nuestros

resultados muestran a la PCT con una elevada especificidad pero una menor sensibilidad al compararla con la PCR, cuya sensibilidad es muy elevada pero, como es sabido, aumenta en numerosas patologías tanto inflamatorias como infecciosas, lo cual la convierte en un marcador altamente inespecífico⁹.

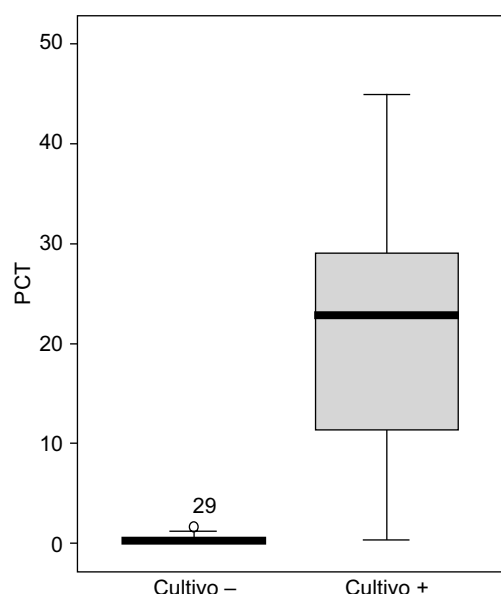


Figura 2 Distribución de los valores de procalcitonina (PCT) de los pacientes con cultivo negativo y cultivo positivo.

En este estudio se puede observar que los valores más altos de PCT coincidían prácticamente con todos los cultivos en los que se aisló el agente etiológico (10 de los 11 cultivos positivos) (fig. 2), y esto incrementa notablemente su sensibilidad si tomamos como referencia diagnóstica el cultivo microbiológico (sensibilidad = 91%).

En 9 de los 20 casos diagnosticados de neumonía, que presentaban valores bajos de PCT, no se ha encontrado documentación bacteriológica que confirme la etiología bacteriana del proceso; y si bien es cierto que las neumopatías por gérmenes intracelulares (a excepción de *Legionella*) son de gravedad inferior que las causadas por gérmenes extracelulares⁵ (lo cual podría explicar los bajos valores de PCT), en estos casos no se puede dar una explicación concluyente a dichos valores de PCT, puesto que no disponemos de los medios adecuados para asegurar que la causa sea viral o por otro agente intracelular. Por lo tanto, no sería correcto en este estudio tomar como referencia diagnóstica el cultivo microbiológico. No obstante aporta una información valiosa, y es que los valores más elevados de PCT presentan una alta probabilidad de estar asociados a causa bacteriana (PCT \geq 2 ng/ml, valor predictivo positivo = 100%).

La utilización en la evaluación del estudio de 2 puntos de corte permite, aparte de ver el comportamiento de la PCT respecto a los valores normales, disponer de datos de sensibilidad y especificidad a valores más altos; ya que en este estudio se trata de ver el comportamiento de PCT y PCR

en pacientes que acuden a urgencias con una patología de base (ya sea inflamatoria o infecciosa).

En el diagnóstico de neumonía de origen bacteriano en pacientes que se trasladan al servicio de urgencias, la PCT aparece como un marcador muy específico pero poco sensible, que utilizado unido a la determinación de PCR podría suplir la falta de especificidad de ésta. Esta elevada especificidad sería de gran utilidad al clínico a la hora de enfocar el tratamiento en pacientes de urgencias, por ser la determinación de esta proteína una técnica rápida que contrasta con la lentitud en la obtención de resultados del cultivo microbiológico.

En este estudio se ha determinado que valores \geq 2 ng/ml de PCT presentan una probabilidad muy elevada de que la neumonía presente un origen bacteriano (especificidad = 100%; valor predictivo positivo = 100%). Por encima de este valor, la PCT se muestra como un marcador más fiable que la PCR. Sin embargo, con valores inferiores, la PCT reforzaría la utilidad de la PCR compensando su falta de especificidad.

Bibliografía

- Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: Correlation with etiology and prognosis. *Infection* 2000;28:68-73.
- Schneider HG, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Pathology* 2007;39:383-90.
- Brunkhorst FM, Al-Nawas B, Krummenauer F, Forycki ZF, Shah PM. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:93-100.
- Simon L, Gauvin F, Amre DK, 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;39:206-17.
- Martinot M, Hansmann Y, De Martino S, et al. Procalcitonin in pyelonephritis and acute community-acquired pneumonia in adults. *Presse Med* 2001;30:1091-6.
- Aplicación clínica de la PCT en el diagnóstico y monitorización de la sepsis. Ficha técnica (BRAHMS Diagnostica).
- Holm A, Pedersen SS, Nexoe J, Obel N, Nielsen LP, Koldkjaer O, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care. *BR J Gen Pract* 2007;57:550-60.
- Toikka P, Irjala K, Juven T, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:598-602.
- Beovic B, Kreft S, Osredkar J, Kese D, Bonac-Tuma B. Serum procalcitonin levels in patients with mild community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:1048-54.
- Nylen E, Snider R, Thompson K, Rohatgi P, Becker K. Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia. *Am J Med Sci* 1996;312:12-8.