



NOTA TÉCNICA

Utilidad de dos marcadores biológicos de infección bacteriana en niños menores de 2 años

José Luis Pascual Gómez*, Matilde Palanca Giménez, Francisco Bermudo Guitarte, Miguel Valle Jiménez y Félix Gascón Luna

Servicio de Laboratorio Clínico, Hospital Valle de los Pedroches, Pozoblanco, Córdoba, España

Recibido el 18 de junio de 2008; aceptado el 31 de octubre de 2008

PALABRAS CLAVE

Procalcitonina;
Proteína C reactiva;
Utilidad clínica;
Niños

Resumen

Introducción: la procalcitonina (PCT) es una molécula que aumenta en infecciones bacterianas. La proteína C reactiva (PCR) se eleva en procesos inflamatorios independientemente de su origen. Debido a la vida media más corta y una elevación más rápida, la PCT ofrece potenciales ventajas sobre la PCR en el diagnóstico precoz de infección bacteriana.

Objetivo: evaluar el rendimiento diagnóstico de la PCT y la PCR en infecciones bacterianas en niños menores de 2 años, usando como referencia el cultivo bacteriano positivo.

Material y método: se estudió a 68 niños con síndrome febril y sospecha de infección bacteriana aguda. Al ingreso, se determinó su PCT y su PCR, además de cultivos bacteriológicos, virus respiratorio sincitial, rotavirus y adenovirus.

Resultados: la PCT presentó una sensibilidad del 50%, una especificidad del 70,8%, un valor predictivo positivo (VPP) del 35% y un valor predictivo negativo (VPN) del 70,8%, todos ellos superiores a los de la PCR.

Conclusiones: la PCT presenta una buena especificidad, y una sensibilidad mejorable si su determinación fuese cuantitativa y el valor umbral inferior. Así, se detectarían infecciones localizadas o una generalizada en sus etapas iniciales. En nuestro estudio, la determinación aislada de PCT ofrece más especificidad y sensibilidad que la PCR, si bien respecto a la sensibilidad hay trabajos que la igualan a la de la PCR y otros indican que esta última sería mayor y más practicable. No obstante, la implantación de la PCT como marcador de infección bacteriana en el laboratorio de urgencias nos permitiría descartar las infecciones generalizadas bacterianas en niños gracias a su buen VPN y, por lo tanto, racionalizar el uso de antibióticos, costes de tratamiento y estancias hospitalarias.

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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlpascualgomez@gmail.com (J.L. Pascual Gómez).

KEYWORDS

Procalcitonin;
C reactive protein;
Clinical usefulness;
Children

Use of two bacterial infection biomarkers in children under 2 years old**Abstract**

Introduction: Procalcitonin (PCT) increases in bacterial infections. C reactive protein (CRP) rises in inflammatory processes regardless of origin. Due to its shorter half-life and a more rapid increase, PCT offers potential advantages over CRP in the early diagnosis of bacterial infection.

Objective: To evaluate PCT and CRP diagnostic performance in children under 2 years old. We used positive bacterial culture as gold standard.

Material and method: A total of 68 children with febrile syndrome and a suspected bacterial infection were studied. At admission, PCT and CRP were performed, along with microbiology cultures, respiratory syncytial virus, rotavirus and adenovirus.

Results: PCT had a sensitivity of 50%, a specificity 70.8%, a predictive positive value (PPV) of 35% and a predictive negative value (PNV) of 70.8%. All of them higher than CRP.

Conclusions: PCT had good specificity and an improvable sensitivity with a quantitative determination and a lower threshold value. Thus, we could detect local or generalised infections at initial stages. In our study, isolated PCT determination had a greater specificity and sensitivity than CRP. Although, there are studies that show that CRP is as sensitive as PCT, there are others that show CRP to have a higher and more practicable sensitivity. However, the introduction of PCT as bacterial infection marker at urgency laboratories could rule out generalised bacterial infections in children due to its better PNV, and therefore, could rationalise the use of antibiotics, and reduce treatment costs and hospital admissions.

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

Introducción

La procalcitonina (PCT) es un propéptido producido en condiciones metabólicas normales en el interior de las células C del tiroides. Ésta, tras una proteinólisis intracelular específica, se transforma en calcitonina activa y a continuación es secretada a la circulación, por lo que normalmente la PCT en sangre es muy escasa ($<0,05\text{ ng/ml}$). Aumenta en estados de inflamación sistémica, probablemente originada por macrófagos y monocitos de diversos órganos y tejido parenquimatoso. Es una molécula muy estable, con una vida media de 24–30 h. Se puede detectar a las 2–3 h de inicio de la infección, con un máximo a las 6–12 h. Si no persisten estímulos posteriores, los valores se normalizan en 3 días, mientras que la proteína C reactiva (PCR) se detecta a las 12 h siguientes al inicio de la infección y tarda de 2 a 7 días en normalizarse¹.

La PCT aumenta en infecciones bacterianas, pero no aumenta en infecciones virales ni en procesos inflamatorios no infecciosos. En las infecciones fúngicas no está claro el papel de dicho propéptido, ya que los estudios existentes han sido realizados con series de pacientes pequeñas^{2,3}.

Cuando una infección bacteriana ocurre, se produce un incremento significativo del valor de PCT ($>0,5\text{ ng/ml}$)^{4,5}. La PCR también aumenta en procesos inflamatorios independientemente de la causa que los produzca y su concentración puede permanecer alta incluso después de que la infección sea controlada ($>40\text{ mg/l}$)⁶. Debido a la vida media más corta y una elevación más rápida, la PCT ofrece potenciales ventajas sobre la PCR. Es un marcador de infección bacteriana específico y sensible que nos permite distinguir entre infecciones bacterianas y virales o cualquier

otra afección que origine una respuesta inflamatoria sistémica.

El objetivo de este trabajo es evaluar el rendimiento diagnóstico de la PCT y la PCR en infecciones bacterianas en lactantes, usando el cultivo bacteriano como referencia.

Material y método

Instrumental y reactivos

Se determinó la PCT y la PCR a todos los pacientes. Además, se realizaron cultivos bacteriológicos de sangre, orina, heces, fluido cerebroespinal y exudado faríngeo. Se descartó el cultivo específico en medios selectivos de hongos por las dudosas sensibilidad y especificidad de la PCT en el diagnóstico de infección fúngica invasiva⁷. Se realizó determinación de virus respiratorio sincitial (VRS), ya que es el más frecuentemente aislado en la población pediátrica; también de rotavirus y adenovirus en heces; se estudió el primero en muestras directas por un test manual de 10 min por inmunocromatografía NOW RSV® (Inverness medical, Maine, Estados Unidos) y el segundo mediante test manual de 10 min por inmunocromatografía VIKIA® Rota-Adeno (bioMérieux SA, Lyon, Francia). La PCT se analizó semicuantitativamente mediante un test manual por inmunocromatografía BRAHMS PCT-Q® (BRAHMS, Hennigsdorf, Alemania), con un tiempo de ejecución de 30 min, y la PCR, cuantitativamente por química seca en un analizador automático Vitros 250® (Ortho-Clinical Diagnostics, Estrasburgo, Francia) y tiempo de ejecución de 7,5 min. Las unidades utilizadas fueron ng/ml y mg/l respectivamente.

Para evitar posibles interferencias analíticas en la prueba, se descartaron los sueros hemolizados que podrían restringir la exactitud de lectura de ambos tests. La lipemia y la ictericia no influyen en el resultado de estas mediciones, por lo que no se las incluyó entre los criterios de rechazo.

Muestras y procedimientos empleados

El trabajo se ha realizado en el Laboratorio Clínico del Hospital Comarcal Valle de los Pedroches. La duración ha sido de 8 meses. Se estudió a 68 niños hospitalizados con síndrome febril y sospecha de infección bacteriana aguda, de edades comprendidas entre 1 y 23 meses (se excluyó a los neonatos por la posibilidad de que tuvieran la PCT falsamente elevada).

Al ingreso del paciente, tras valoración clínica y antes de recibir tratamiento antimicrobiano alguno, se le realizaba una única extracción para la determinación de PCT. En cada solicitud, el servicio de pediatría debía cumplimentar una hoja de petición en la que se informaba de los datos demográficos, edad, si había fiebre o no y si había un foco de infección localizada o no. Los niños con tratamiento antimicrobiano previo, fiebre de más de 8 días de duración o con alguna inmunodeficiencia conocida fueron excluidos del estudio.

Tratamiento estadístico

Se utilizó el paquete estadístico SPSS® versión 13.1 de Windows, con el que se registraron las variables: número de historia clínica, edad, valor de PCT, valor de PCR, cultivos bacterianos, VRS, rotavirus y adenovirus. Se elaboraron unas tablas de contingencia para el procesamiento de los casos. El cálculo de parámetros de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) se realizó en Microsoft Excel® 2003 de Windows.

Resultados

Del total de 68 niños, 18 fueron descartados del análisis final por falta de pruebas microbiológicas completas. De los 50 restantes, 14 presentaron un cultivo bacteriano positivo (3 con infección sistémica y 11 localizada), 10 una infección por VRS y 2 por rotavirus, y 24 cursaron con cultivo bacteriano, estudio de VRS y rotavirus y adenovirus negativos. En ninguno de los 50 casos se observó crecimiento de hongos en las placas de cultivo.

De los 14 cultivos positivos, el 50% mostró un test PCT positivo con valores que fueron todos $>0,5\text{ ng/ml}$; de estos positivos, 2 lo fueron a un valor de $\text{PCT} \geq 2$ y $<10\text{ ng/ml}$ y 5

con $\text{PCT} >0,5$ y $<2\text{ ng/ml}$. El otro 50% presentó valores de $\text{PCT} <0,5\text{ ng/ml}$; entre ellos había 1 caso de infección sistémica y otras 6 localizadas (faringe, orina y heces). La PCR fue todavía menos sensible, positiva sólo en un 35,7% de los niños con infección generalizada o localizada.

De los 24 niños que presentaron un cultivo bacteriano negativo, en un 70,8% de los casos la PCT fue negativa, y la PCR, en un 62,5%.

La sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN de la PCT, la PCR y la combinación de ambas se resumen en la tabla 1. La combinación de ambas técnicas no mejoró los resultados de detección de la infección y la combinación mostró mejores resultados de sensibilidad que el test de PCR solo.

De los 12 niños infectados por VRS y rotavirus, no se obtuvieron resultados positivos de PCT en ninguno, pero sí un 16,7% de PCR positivas.

Discusión

Salvando las limitaciones de este estudio, como han sido el número de niños relativamente bajo (50) y la determinación incompleta de etiología viral (no se han buscado virus parainfluenza, rinovirus, enterovirus, virus de la gripe, etc.), la sensibilidad de la PCT al valor de 0,5 ng/ml es baja para una probable infección bacteriana localizada positiva; a pesar de ello, presenta una buena especificidad. Concentraciones $<0,5\text{ ng/ml}$ no permiten descartar una infección, ya que algunas infecciones localizadas pueden relacionarse con estas concentraciones bajas o una infección generalizada en sus etapas iniciales ($<6\text{ h}$); hay estudios que proponen reducir el umbral de positividad para ser capaces de detectar en una fase temprana infecciones bacterianas localizadas que no elevan el valor de la PCT por encima de 0,5 ng/ml⁸. Por lo tanto, si el valor umbral fuese más bajo, se podría incrementar la sensibilidad de esta técnica^{9,10}. Sería aconsejable usar un método cuantitativo que ofreciera un valor de discriminación más bajo. En nuestro estudio, 6 de los niños con infecciones bacterianas localizadas y 1 con infección sistémica escaparon a la PCT. Para la PCR, escaparon 8 con infección localizada y 1 con sistémica. En nuestro estudio con niños menores de 2 años, la PCR parece ser peor marcador bioquímico por su sensibilidad, su especificidad, su VPP y su VPN menores que la PCT. No podemos afirmar que se haya observado una asociación clara entre infección sistémica y mayores valores de PCT; no obstante, en 2 de los 3 hemocultivos positivos, la PCT fue $>0,5\text{ ng/ml}$, si bien la bibliografía hace pensar en que esta asociación efectivamente se produce⁹⁻¹¹.

La combinación de ambas técnicas no mejora los resultados en la detección de infecciones en comparación

Tabla 1 Rendimiento diagnóstico de la PCT y la PCR en la detección de infecciones bacterianas (sistémicas o localizadas)

Marcador	Sensibilidad, %	Especificidad, %	VPP, %	VPN, %
PCT	50	70,8	35	70,8
PCR	35,7	62,5	31	62,5
Ambas	50	—	32	—

PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

con la PCT sola; sin embargo, otros estudios recientes no llegan a esta conclusión, siempre que los tests además se combinen con la valoración clínica¹¹.

Por todo esto, se puede concluir que la determinación aislada de PCT tiene más especificidad y sensibilidad que la PCR para el diagnóstico de infección bacteriana^{12,13}, por lo menos sin ayuda de la evaluación clínica, y presenta un mayor rendimiento diagnóstico en la detección precoz de infección bacteriana en niños febriles.

Otros estudios coinciden en afirmar que la PCT tiene más especificidad que la PCR en el diagnóstico precoz de infección bacteriana invasiva (meningitis, infecciones graves, etc.)^{8,9,14}, si bien respecto a la sensibilidad de la PCT sobre la PCR no hay una opinión clara: unos la igualan a la PCR y otros indican que en ésta sería mayor y más practicable¹⁵.

La implantación de la técnica de medición cuantitativa de la PCT y la disminución del valor umbral podrían permitirnos detectar la mayoría de las infecciones generalizadas y localizadas en niños y, por lo tanto, racionalizar el uso de antibióticos¹⁶ y disminuir el desarrollo de resistencias, el coste del tratamiento y la estancia hospitalaria.

Bibliografía

1. Isaacs D, Moxon ER. Handbook of neonatal infections—a practical guide. London: WB Saunders; 1999.
2. Dornbusch HJ, Strenger V, Kerbl R, Lackner H, Schwinger W, Sovinz P, et al. Procalcitonin—a marker of invasive fungal infection? *Support Care Cancer*. 2005;13:343–6.
3. Christofilopoulou S, Charvalos E, Petrikos G. Could procalcitonin be a predictive biological marker in systemic fungal infections? *Eur J Intern Med*. 2002;13:493–5.
4. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Köhl J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med*. 2000;28:2793–8.
5. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin and pneumonia: is it a useful marker? *Curr Infect Dis Rep*. 2007;9:233–40.
6. Bamonde Rodríguez L, Caamaño Santos B, Alonso Martín MR. La procalcitonina como marcador de infección. Una revisión desde atención primaria. *Revista Pediatría de atención primaria*. 2002;4:622–70.
7. Huber W, Schweigart U, Bottermann P. Failure of PCT to indicate severe fungal infection in two immunodeficient patients. *Infection*. 1997;25:377–8.
8. Fernández López A, Luaces Cubells C, Valls Tolosa C, Ortega Rodríguez J, García García JJ, Mira Vallet A, et al. Procalcitonina para el diagnóstico precoz de infección bacteriana invasiva en el lactante febril. *An Pediatr*. 2001;55:321–8.
9. Hausfater P, Garric S, Ayed SB, Rosenheim M, Bernard M, Riou B. Usefulness of procalcitonin as a marker of systemic infection at emergency department patients: a prospective study. *Clin Infect Dis*. 2002;35:1275–6.
10. Polzin A, Pletz M, Erbes R, Raffenberg M, Mauch H, Wagner S, et al. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur Respir J*. 2003;21:939–43.
11. Simon L, Saint-Louis P, Amre DK, Lacroix J, Gauvin F. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in critically ill children at onset of systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2008; 9:407–13.
12. Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med*. 2003;31:1737–41.
13. Köksal N, Harmancı R, Cetinkaya M, Hacimustafaoglu M. Role of procalcitonin and CRP in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr*. 2007;49:21–9.
14. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Avenel S, Lefèvre H, Ravilly S, et al. Procalcitonin, C-reactive protein and interleukin 6 in bacterial and viral meningitis in children. *Presse Med*. 1998;27:1135–9.
15. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:672–7.
16. Christ-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 [carta]. *Lancet*. 2004;363:1555.