

Procalcitonina en la valoración del niño con fiebre sin foco

ANNA FERNÁNDEZ, CARLES LUACES Y JORDI POU

Servicio de Pediatría. Unidad Integrada Hospital Sant Joan de Déu-Clínica. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.
annafernandez@hsjdbcn.org

Puntos clave

● La fiebre es uno de los problemas que motiva mayor demanda asistencial en atención primaria y en los servicios de urgencias hospitalarios. A pesar de la vacunación masiva frente a *Haemophilus influenzae* y el inicio de la vacunación frente a *Streptococcus pneumoniae*, el tratamiento de la fiebre sin foco sigue planteando problemas diagnóstico-terapéuticos al pediatra, especialmente en los niños menores de 3 años de edad.

● Un estudio realizado por el Grupo de Trabajo sobre el Niño Febril de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría en niños de estas edades con temperatura rectal superior o igual a 38 °C cifra, en el año 2001, el porcentaje de bacteriemia oculta en el 3,2% y el de los casos de enfermedad bacteriana potencialmente grave en el 20%.

● La bibliografía revisada permite afirmar que la procalcitonina es un excelente marcador bioquímico de infección, aplicable también en edad pediátrica en pacientes con fiebre sin foco, incluso inmunodeprimidos, neutropénicos, oncológicos o trasplantados.

● El Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría para el Estudio de la Procalcitonina ha realizado recientemente un estudio multicéntrico que demuestra que la procalcitonina tiene una mayor rentabilidad diagnóstica que la cantidad de leucocitos totales, el recuento de neutrófilos o la proteína C reactiva para detectar las infecciones bacterianas invasivas en niños entre 1 y 36 meses de edad, incluso de forma temprana si la evolución de la fiebre es inferior a 12 h.

● Existe un test rápido, semicuantitativo y no instrumentado, para la determinación de la procalcitonina que puede ser de gran utilidad en pediatría para la toma de decisiones diagnóstico-terapéuticas cuando no se dispone de la determinación cuantitativa del marcador.

La fiebre es uno de los problemas que motiva una mayor demanda asistencial en atención primaria y en los servicios de urgencias hospitalarios y requiere especial atención en los menores de 3 años de edad por su riesgo más elevado de bacteriemia. En este grupo etario es común no objetivar el foco de la fiebre después de la anamnesis y de la exploración física y puede ser necesario realizar una analítica sanguínea para diferenciar si el niño tiene una infección bacteriana potencialmente grave o no. Los virus y las bacterias pueden ser el origen de síndromes clínicos idénticos y, aunque la mayoría de niños febriles de 3 meses a 3 años tendrán una infección vírica, el riesgo de presentar bacteriemia oculta se ha valorado entre el 1-4%¹. Un estudio realizado por el Grupo de Trabajo sobre el Niño Febril de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP) en 937 pacientes menores de 36 meses con temperatura rectal superior o igual a 38 °C obtuvo un porcentaje de bacteriemia oculta del 3,2% (un 74% por *Streptococcus pneumoniae*)². Además, en este mismo trabajo publicado en el año 2001, se diagnosticó una enfermedad bacteriana potencialmente grave (EBPG) (meningitis bacteriana, sepsis, infección de hueso, articulación o partes blandas, pielonefritis aguda, neumonía o enteritis bacteriana en menores de 3 meses) en el 20% de los casos².

Sin duda, la disponibilidad de la vacuna heptavalente conjugada frente a *Streptococcus pneumoniae* tendrá una importante incidencia sobre este problema y sobre la actitud del pediatra ante la fiebre³. Sin embargo, continuaremos precisando nuevos parámetros bioquímicos de infección que tengan mejor rentabilidad diagnóstica que los actuales y nos permitan diagnosticar de forma más temprana las EBPG. La procalcitonina (PCT) es, posiblemente, el mejor marcador de que disponemos en la actualidad.

Marcadores de infección. ¿Qué es la procalcitonina?

Hasta hace pocos años, cuando era preciso realizar una analítica sanguínea en un niño febril se disponía exclusivamente de la cantidad de leucocitos, del recuento de neutrófilos inmaduros y de la elevación de la proteína C reactiva (PCR) como marcadores de infección bacteriana. Sin embargo, la

cantidad de leucocitos y la fórmula leucocitaria tienen por sí solos una escasa rentabilidad diagnóstica^{4,5}. La PCR es una proteína, de fase aguda inflamatoria, que presenta múltiples inconvenientes por la falta de especificidad al elevarse en ciertas infecciones víricas o menores y en enfermedades reumatólogicas^{6,7}. Su elevación se produce tardíamente, a partir de las 12 h de la inyección de endotoxinas en el torrente sanguíneo y, en ocasiones, con posterioridad a las manifestaciones clínicas (como en infecciones tan graves como la enfermedad meningocócica)^{8,9}. La PCR ha sido útil en adultos para evaluar la respuesta terapéutica en diversas afecciones como la artritis séptica o el factor de riesgo coronario, pero, en niños, no es el marcador óptimo para realizar un diagnóstico temprano de las infecciones bacterianas graves¹⁰⁻¹². Utilizada como único parámetro conlleva una sobreprescripción antibiótica, como se ha demostrado en la bibliografía^{12,13}.

La PCT es la prohormona de la calcitonina y se describió como un nuevo e innovador parámetro de infección en adultos en 1993¹⁴. En individuos sanos las concentraciones séricas son muy bajas (< 0,5 ng/ml) y en infecciones graves asciende hasta 1.000 ng/ml sin cambios en la calcitonina plasmática¹⁵. Petijean y Assicot investigaron su biosíntesis, estructura molecular y secuencia de aminoácidos y los estudios de Becker, Meisner et al la han relacionado con otras citocinas proinflamatorias (interleucina-6 [IL-6] y factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α])^{8,16}. Se ha demostrado una rápida inducción a partir de las 3 h de la inyección de endotoxina en el torrente sanguíneo de individuos sanos, con un pico a las 6 h y una vida media corta de 25-30 h^{16,17}. Los mismos autores demostraron que la PCR no se había incrementado a las 6 h de la inyección de endotoxina con un descenso más tardío que la PCT en estos pacientes.

La determinación de la PCT se realiza en el laboratorio por análisis inmunoluminométrico, precisa 20 μ l de suero o plasma y está disponible con una metodología totalmente automatizada que la equipara actualmente a la determinación de la PCR¹⁵. Existe un test rápido que permite obtener en 30 min el valor semicuantitativo del marcador en la cabecera del enfermo. Este test precisa 250 μ l de suero o plasma y diferencia 4 valores semicuantitativos de la PCT sin necesidad de instrumentación (< 0,5 ng/ml, 0,5-2 ng/ml, 2-10 ng/ml y > 10 ng/ml)¹⁵.

Por su vida media más corta y su ascenso más temprano, la PCT ha aparecido en los últimos años como un prometedor marcador de infección bacteriana invasiva, con ventajas respecto a la PCR y con un amplio abanico de posibles aplicaciones en la valoración del niño con fiebre sin foco.

Referencias bibliográficas en edad pediátrica

En 1995 se publicaron los primeros hallazgos de valores elevados de PCT en un niño de 4 años trasplantado y afectado de una candidiasis sistémica¹⁸. Posteriormente, otros autores revisaron las posibles aplicaciones de este marcador en niños^{17,19-21} y Gendrel et al²² demostraron el ascenso de la PCT en las meningitis bacterianas. En 1999, Hatherill et al²³ estudiaron a 175 niños menores de 3 años de edad y demostraron que la PCT tenía una rentabilidad diagnóstica

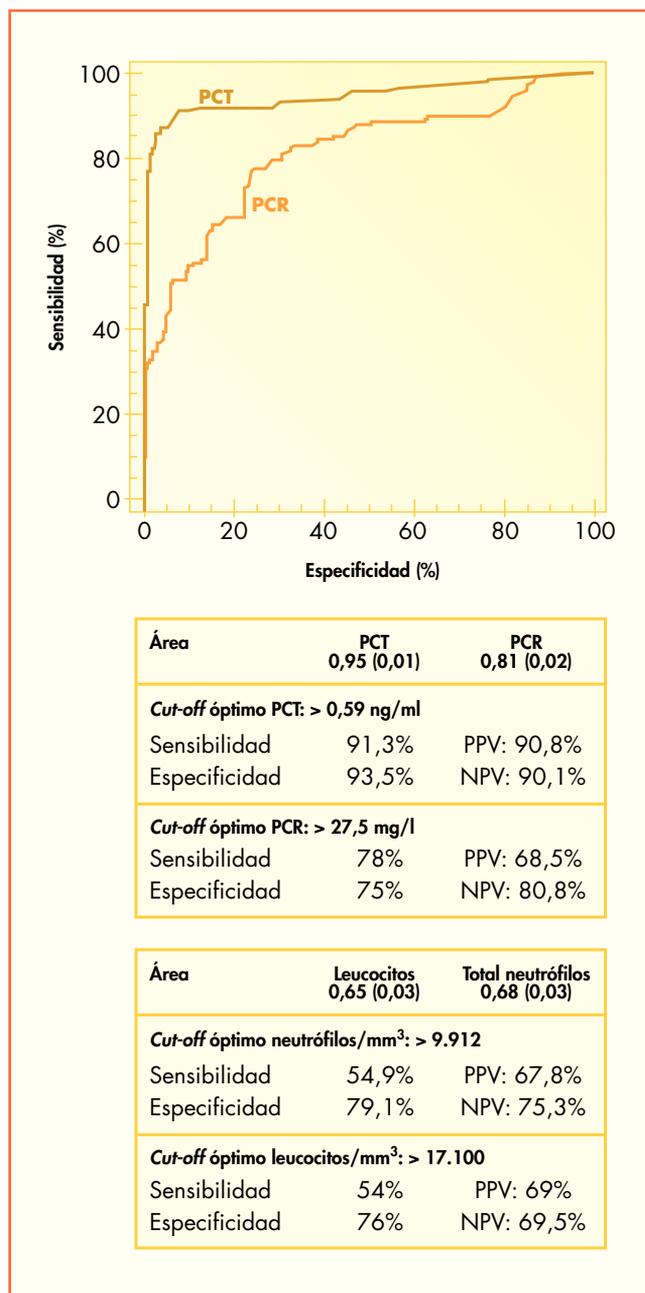


Figura 1. Curvas ROC para la PCR y la PCT en la detección de infecciones bacterianas invasivas en niños febriles menores de 3 años de edad. Comparación con el valor total de leucocitos y recuento de neutrófilos. (Tomada de Fernández et al⁵.)
 PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina.

muy superior a la PCR y la cantidad de leucocitos para detectar las infecciones bacterianas invasivas. Obtuvo un área bajo la curva ROC de 0,96 para PCT, 0,83 para PCR y 0,51 para leucocitos. En el 2001, los resultados del estudio de Laccour et al²⁴ en 124 niños con fiebre sin foco coincidieron en que la PCT era más sensible y específica que la PCR, IL-6 e IL-8 para detectar las enfermedades bacterianas invasivas. La PCT también ha sido estudiada con excelentes resultados en niños con enfermedad meningocócica y sepsis para la detección temprana y como factor pronóstico²⁵⁻²⁷. En España, el grupo de Trabajo de la SEUP para el Estudio de la PCT en Urgencias⁵ ha realizado un estudio multicéntrico en 445 niños menores de 3 años de edad que se ha publicado en el

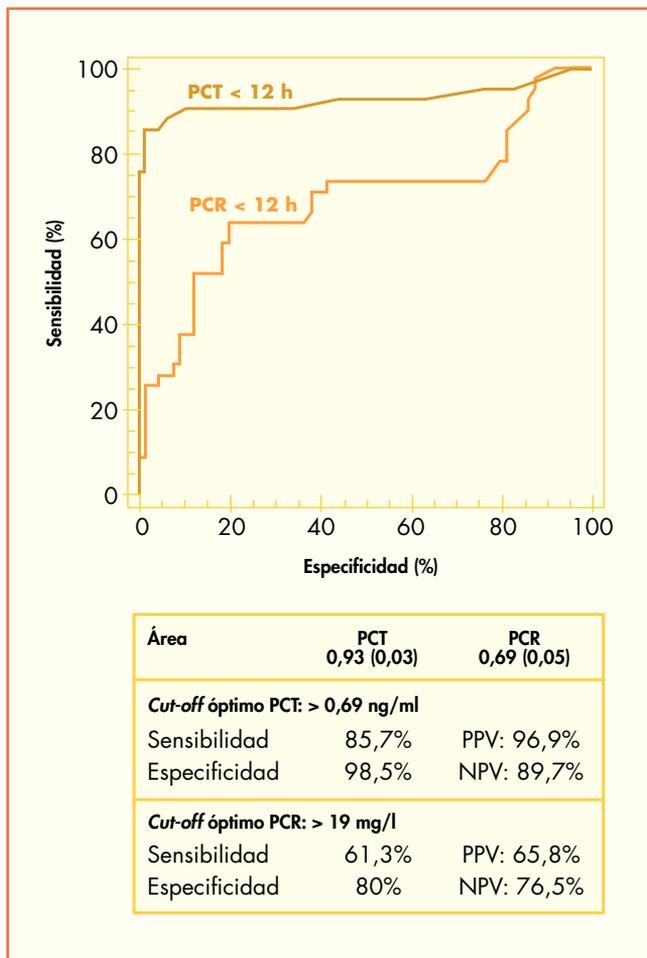


Figura 2. Curvas ROC para la PCR y PCT en la detección de infecciones bacterianas invasivas en niños con evolución de la fiebre inferior a 12 h. (Tomada de Fernández et al.)
 PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina.

2003. Este estudio concluye que la PCT tiene una mayor rentabilidad diagnóstica que la PCR para detectar las infecciones bacterianas invasivas, incluso de forma temprana si la evolución de la fiebre es inferior a 12 h. Se ha obtenido para la PCT un área bajo la curva de 0,95 (sensibilidad: 91,3%; especificidad: 93,5%; *cut-off* óptimo: 0,59 ng/ml), significativamente superior ($p < 0,001$) a la obtenida para la PCR, valor total de leucocitos por mm^3 o recuento de neutrófilos (figuras 1 y 2). Además, se ha comprobado una buena correlación entre el valor cuantitativo de la PCT y el test rápido cualitativo citado con anterioridad en el 87% de los casos (índice kappa: 0,8), con sensibilidad del 90,6% y especificidad del 83,6% para el *cut-off* > 0,5 ng/ml⁵. Con posterioridad se ha publicado otro trabajo que aplica este test rápido para PCT en 99 niños con fiebre sin foco y que también ha obtenido mejor sensibilidad (93%) y valor predictivo negativo (96%) frente a la PCR, IL-6, recuento leucocitario y escala observacional de Yale²⁸.

El problema de la fiebre sin foco ofrece mayores dificultades diagnósticas en pacientes pediátricos oncológicos, neutropénicos, inmunodeprimidos o trasplantados, porque su respuesta inmunológica puede estar alterada y, en ocasiones, no se observa la elevación del valor de leucocitos o neutrófilos en caso de infección. Incluso la PCR puede no elevarse si existe

una afectación hepática, pues es una proteína sintetizada en este órgano. La determinación de la PCT permite detectar también de forma temprana las infecciones bacterianas sistémicas en estos niños, se correlaciona con la gravedad de la infección y permite identificar a los pacientes con alto riesgo de morbilidad y mortalidad²⁹⁻³¹.

En conclusión, la bibliografía revisada permite afirmar que la PCT es un excelente marcador bioquímico de infección aplicable también en edad pediátrica. Junto con otros instrumentos, como la aplicación de nuevas escalas para la fiebre sin foco del lactante, la determinación de este parámetro haría posible reducir el número de hospitalizaciones y días de estancia hospitalaria por esta afección, porque permitiría demostrar que el niño no tiene una infección bacteriana invasiva y podría ser controlado ambulatoriamente por su pediatra.

Bibliografía



● Importante ● Muy importante

■ Metaanálisis
 ■ Ensayo clínico controlado
 ■ Epidemiología

1. Korta J, Lasarte JR, Lertxundi M, Alústiza J. Manejo del lactante febril sin foco. *Bol S Vasco Nav Pediatr* 2000;34:124-31.
2. ●● El niño febril. Resultados de un estudio multicéntrico. Grupo de Trabajo sobre el Niño Febril. Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. *An Esp Pediatr* 2001;55:5-10.
3. Lee GM, Fleisher GR, Harper MB. Management of febrile children in the age of the conjugate pneumococcal vaccine: a cost-effectiveness analysis. *Pediatrics* 2001;108:833-44.
4. Lorrot M, Moulin F, Coste J, Ravilly S, Guérin S, Lebon P, et al. Procalcitonine aux urgences pédiatriques: comparaison avec la protéine C réactive, L'interleukine-6 et l'interféron-alpha pour la différenciation des infections bactériennes et virales. *La Presse Médicale* 2000;29:128-34.
5. ●● Fernández A, Luaces C, García JJ, Pou J and the working group of the Spanish Society of Pediatric Emergencies (SEUP) for the study of procalcitonin in emergency departments. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants. Results of a multicentre study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:895-903.
6. AL Nawas B, Shah PM. Procalcitonin, a new diagnostic and prognostic marker for severe infections. *Clin Microbiol Infect* 1998;4:237-41.
7. Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guérin S, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin-6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:875-81.
8. Petijean S, Mackensen A, Engelhardt R, Bohuon C, Assicot M. Induction de la procalcitonine circulante après administration intraveineuse d'endotoxine chez l'homme. *Acta Pharm Biol Clin* 1994;6:265-8.
9. Fernández A, Luaces C, Valls C, Ortega J, García JJ, Mira A, et al. Procalcitonina para el diagnóstico precoz de infección bacteriana invasiva en el lactante febril. *An Esp Pediatr* 2001;55:321-8.
10. Tovar JV, Giner V, Navarro F, Pascual E. Uso de la proteína C reactiva en la evaluación de la respuesta terapéutica en artritis séptica. *Med Clin (Barc)* 1987;88:432.
11. García-Moll X, Guindo J, Kaski JC. Proteína C reactiva como factor de riesgo coronario. *Med Clin (Barc)* 2001;117:303-8.
12. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:735-47.
13. Ochoa C, Inglada L, Erois J, Solis G, Vallano A, Guerra L. Appropriateness of antibiotic prescriptions in community-acquired acute pediatric respiratory infections in Spanish emergency rooms. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:751-8.
14. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8.
15. Meisner M. Laboratory issues: the laboratory determination of PCT. En: Meisner M, editor. Procalcitonin. A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2000; p. 162-81.
16. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;93:54-8.

17. ●● Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:679-87.
18. Gerad Y, Hober D, Petitjean S, Assicot M, Bohuon C, Mouton Y, et al. High serum procalcitonin level in a 4-year old liver transplant recipient with disseminated candidiasis. *Infection* 1995;23:310-1.
19. Chiesa C, Pacifico L, Mancuso G, Panero A. Procalcitonin in Pediatrics: Overview and Challenge. *Infection* 1998;4:236-41.
20. Casado Flores J, Blanco Quirós A. Procalcitonina: un nuevo marcador de infección bacteriana. *An Esp Pediatr* 2001;54:69-73.
21. Name O, Fernández A, Luaces C. Procalcitonina: una nueva herramienta diagnóstica en la infección bacteriana. *Med Clin (Barc)* 2002;119:707-14.
22. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1240-2.
23. ● Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leukocyte count. *Arch Dis Child* 1999;81:417-21.
24. ● Lacour AG, Gervais A, Zamora SA, Vadas L, Lombard PR, Dayer JM, et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr* 2001;160:95-100.
25. Carrol ED, Newland P, Riordan FA, Thomson AP, Curtis N, Hart CA. Procalcitonin as a diagnostic marker of meningococcal disease in children presenting with fever and a rash. *Arch Dis Child* 2002;86:282-5.
26. Van der Kaay DC, De Kleijn ED, De Rijke YB, Hop WC, De Groot R, Hazelzet JA. Procalcitonin as a prognostic marker in meningococcal disease. *Intensive Care Med* 2002;28:1606-12.
27. Casado J, Blanco A, Asensio J, Arranz E, Garrote JA, Nieto M. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: a comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:264-6.
28. ● Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervais A. Bedside procalcitonin and C-Reactive Protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics* 2003;112:1054-60.
29. Fleischhack G, Cipic D, Juettner J, Hasan C, Bode U. Procalcitonin. A sensitive inflammation marker of febrile episodes in neutropenic children with cancer. *Intens Care Med* 2000;2:203-11.
30. Barnes C, Ignjatovic V, Newall F, Carlin J, Ng F, Hamilton S, et al. Change in serum procalcitonin predicts the clinic outcome of children admitted with febrile neutropenia. *Br J Haematol* 2002;118:1197-8.
31. Sauer M, Tiede K, Fuchs D, Gruhn B, Berger D, Zintl F. Procalcitonin, C-reactive protein, and endotoxin after bone marrow transplantation: identification of children at high risk morbidity and mortality from sepsis. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:1137-42.

Bibliografía recomendada

Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leukocyte count. *Arch Dis Child* 1999;81:417-21.

Estudio en 175 pacientes (media de 16 meses de edad) que ingresan en una unidad de cuidados intensivos con infecciones víricas, bacterianas localizadas sin shock, meningitis bacterianas y shock séptico. Los autores concluyen que, en niños críticamente enfermos, determinar la procalcitonina en el ingreso es un mejor marcador que la proteína C reactiva o el recuento leucocitario y proponen un cut-off de 2 ng/ml para diferenciar las infecciones bacterianas graves en niños.

Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:679-88.

Completa revisión sobre la procalcitonina donde, de forma breve, se sintetizan los aspectos más importantes de las 94 citas que incluye. Hace referencia al descubrimiento, características de la molécula y relación con otras citocinas, con especial énfasis en las aplicaciones en pediatría. Describe su utilidad en enfermedades inflamatorias, trasplantes, infecciones bacterianas graves (meningitis, sepsis y malaria), período neonatal y cuidados intensivos (shock, trauma, distrés respiratorio y seguimiento posquirúrgico).

Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin in pediatrics for differentiation of bacterial and viral infections. *Intensive Care Med* 2000;26:178S-81S.

Este estudio incluye a 450 niños entre 1 mes y 12 años de edad, con fiebre superior a 38,5 °C. Se concluye que la procalcitonina tiene mejor sensibilidad y especificidad que la proteína C reactiva, la IL-6 o el interferón-alfa para diferenciar las infecciones víricas y bacterianas. También es mejor marcador del origen bacteriano de las meningitis frente al estudio del líquido cefalorraquídeo, proteína C reactiva o IL-6 y es un indicador de la eficacia de la antibioticoterapia durante el tratamiento.

Lacour AG, Gervais A, Zamora SA, Vadas L, Lombard PR, Dayer JM, et al. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr* 2001;160:95-100.

Estudio realizado en 124 niños entre 7 días y 36 meses de edad con fiebre sin foco. El 23% presentó una enfermedad invasiva. La procalcitonina mostró una sensibilidad del 93% y una especificidad del 78% (89 y 75% para proteína C reactiva). En comparación con el score McCarthy, recuento leucocitario, IL-6, IL-8, antagonista del receptor de IL-1 y proteína C reactiva, la procalcitonina ofrece mejores resultados para detectar infecciones bacterianas invasivas en estos niños.