

El Rol de Procalcitonina como Biomarcador en Sepsis

Por: Francheska Rivera López, MS, MLS (ASCP)

Objetivos

Al completar el estudio de este artículo el lector podrá:

1. Conocer el término sepsis y el reto para ser diagnosticada oportunamente.
2. Entender el rol de Procalcitonina como herramienta de monitoreo en sepsis.
3. Aprender sobre la estructura molecular y síntesis de Procalcitonina.
4. Conocer sobre la existencia de otros biomarcadores.
5. Conocer las ventajas de la utilización de procalcitonina sobre otros biomarcadores.

Palabras claves:

Procalcitonina, sepsis, Proteína C Reactiva, biomarcador.

Introducción

Sepsis, un término que durante décadas ha sido uno debatible entre la comunidad médica, sin embargo, todos concuerdan sobre el origen de la enfermedad. La palabra sepsis viene de la palabra griega que significa "putrefacción" o "podrirse". En términos médicos, la sepsis se define como "la presencia de organismos patógenos o de sus toxinas en la sangre y los tejidos", o "la condición de envenenamiento ocasionada por la presencia de patógenos o de sus toxinas, tal como en la septicemia".¹

Según el Departamento de Salud en su "Resumen General de la Salud en Puerto Rico" la novena causa de muerte para el año 2014 fue septicemia. La septicemia tuvo un total de 8,784 pacientes, de esta población 4,619 eran mujeres y 4,165 eran hombres. El grupo de edad donde más pacientes hubo fue para 85 años o más.²

SRIS

Presencia al menos de dos de los siguientes cuatro criterios (uno de ellos debe ser temperatura o recuento leucocitario anormal):

1. Temperatura central mayor a 38.5 °C o menor a 36 °C.
2. Taquicardia mayor a dos desviaciones estándar sobre el valor normal o bradicardia.
3. Frecuencia respiratoria mayor a dos desviaciones estándar sobre el valor normal o ventilación mecánica en un proceso agudo
4. Leucocitosis o leucopenia según edad o mayor al 10% de formas inmaduras.

Sepsis

SRIS en la presencia de infección sospechada o probada causada por cualquier patógeno o síndrome clínico asociado con alta probabilidad de infección. La evidencia de infección incluye hallazgos positivos al examen físico, de laboratorio o de imágenes.

Sepsis severa

Sepsis más uno de los siguientes: disfunción cardiovascular o síndrome de distrés respiratorio agudo, o dos o más disfunciones de órganos diferentes a los primeros.

Choque séptico

Sepsis más disfunción cardiovascular.



La sepsis, también conocida como "síndrome de respuesta inflamatoria sistémica" (SIRS, por sus siglas en inglés), es una enfermedad severa causada por la infección del sistema sanguíneo por algún microorganismo como: parásitos, virus, hongos o bacterias. La sepsis pudiese ser de carácter reversible si se diagnostica temprano, pero de no ser así se puede llegar a un *shock séptico*, el cual se caracteriza por el daño y disfunción de algunos órganos vitales y conduce a la muerte del individuo^{3,4} (Tabla. 1).

Generalmente, la sepsis es causada por una infección bacteriana (principalmente por microorganismos *Gram* negativos, originada en cualquier parte del cuerpo (infección primaria), donde el sistema inmune no pudo controlar la infección y evitar la diseminación. Los sitios más comunes de infección primaria son: riñón (infección del tracto urinario), hígado o vesícula biliar, apéndice (peritonitis), piel (celulitis), pulmón (neumonía bacteriana), líquido cefalorraquídeo (meningitis), y otros. En pacientes hospitalizados algunos sitios comunes de infección son: vías intravenosas, heridas y drenajes quirúrgicos, entre otros.⁵

Entre la población más susceptible a contraer sepsis se encuentran: personas en edades extremas (muy joven o muy viejo) debido al pobre desarrollo o envejecimiento, respectivamente, del sistema inmune; pacientes con enfermedades inmunodeficientes, hospitalizados y posquirúrgicos en unidad de cuidados intensivos; además, de personas con infecciones preexistentes a consecuencia de quemaduras, heridas de bala o con tendencia genética a sepsis.⁶

Los pacientes reciben un diagnóstico de sepsis cuando desarrollan manifestaciones clínicas de infecciones o de inflamación sistémica; la sepsis no se diagnostica en función del lugar de la infección ni del nombre del microbio que la cause. Los médicos usan una lista de señales y síntomas para diagnosticar la sepsis, incluyendo alteraciones en la temperatura corporal, el ritmo cardíaco, la frecuencia respiratoria y el conteo de glóbulos blancos en la sangre.

El diagnóstico tradicional de la sepsis incluye técnicas de cultivo y la clasificación de síntomas sistémicos. Cultivos positivos de sangre, orina, líquido cefalorraquídeo (LCR, por sus siglas en español) o bronquial representan los métodos más certeros de diagnóstico. La utilización de cultivos permite la identificación del agente causal entre organismos: *Gram* positivos, *Gram* negativos, hongos y bacterias anaerobias. Desafortunadamente, los síntomas clínicos con frecuencia se manifiestan por sí mismos en ausencia de un cultivo positivo.

Un diagnóstico oportuno puede reducir sustancialmente la mortalidad relacionada con sepsis, así como los costos de salud mediante reducción en los días de estancia hospitalaria y la administración de tratamientos farmacéuticos (uso de antibióticos) más eficientes.⁷⁻⁹ Por lo tanto, es indispensable contar con parámetros rápidos, sensitivos y específicos que permitan el diagnóstico de SIRS y estados sépticos, basados en la combinación de información clínica y de laboratorio.

Procalcitonina como biomarcador, estructura y síntesis

Desde el 1993 la procalcitonina (PCT, por sus siglas en español) ha despertado un gran interés por el papel que juega como mediador secundario en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), especialmente por su utilidad para el diagnóstico de sepsis.³

La PCT es un péptido de 116 aminoácidos que posee un peso molecular aproximado de 13 kDa y pertenece a la superfamilia de péptidos de la calcitonina. Se deriva directamente de la preprocalcitonina y se encuentra constituida por tres regiones: aminoterminal, media y carboxiterminal (Figura 1).

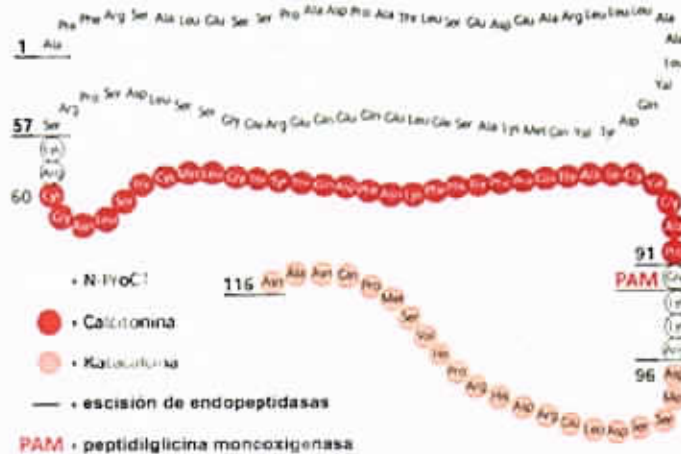


Figura 1. Diagrama de la estructura molecular y síntesis de Procalcitonina. procalcitonina (PCT) es el precursor de la calcitonina. El sitio de desarrollo es gen calc-1 en el cromosoma 11 del genoma humano. Su producción es mediada por la presencia de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs).

En condiciones fisiológicas, el gen CALC-1, ge localizado en el cromosoma 11, codifica el mRNA de l calcitonina y se expresa en las células neuroendocrina localizadas principalmente en las células C de la glándul tiroides y en el pulmón. Sólo una débil transcripció extratiroidea del gen CALC-1 ocurre en ausencia d infección, permanece almacenada en el citosol de la células que la sintetizan hasta que un estímulo metabólic u hormonal induzca su liberación, por lo que, e individuos sanos, a excepción de los primeros días d vida, las concentraciones séricas de procalcitonina e suero son muy bajas, menores de 0.1 ng/mL o, incluso indetectables¹⁰ (Figura 2).

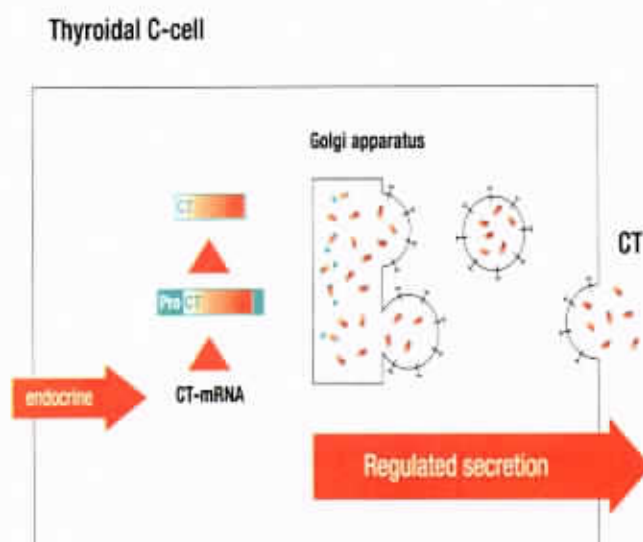


Figura 2. Síntesis de Procalcitonina en condiciones fisiológicas

En presencia de un proceso infeccioso sistémico bacteriano, y en menor medida fúngico, se aumenta la síntesis de PCT, pero no a partir de la tiroides, sino de los monocitos, los macrófagos y los hepatocitos.^{11,12} Está demostrado que el principal estímulo para la secreción de PCT es la endotoxina bacteriana y que las infecciones sistémicas producen un aumento más marcado que las infecciones localizadas (Figura 3). Esto permite utilizar niveles de procalcitonina como biomarcador de inflamación o infección grave, así como de sepsis.

La PCT aumenta moderadamente en las infecciones bacterianas localizadas (neumonía y pielonefritis) y no se modifica ni en las infecciones virales, ni en la colonización bacteriana. El incremento de la PCT aparece en las infecciones bacterianas graves de los recién nacidos, lactantes, niños mayores y adultos. Es considerado en la actualidad el mejor marcador de infección bacteriana, en comparación con el conteo de glóbulos blancos, interleuquinas (IL) o proteína C reactiva (PCR, por sus siglas en español). Éste último puede ser normal en la primera fase de la sepsis grave y puede incrementarse también en algunas infecciones virales.

En las infecciones virales, no se evidencia elevación de los niveles séricos de PCT. Ésto es debido a que el interferón alfa producido inhibe de forma rápida la síntesis del factor α de necrosis tumoral (TNF- α , por sus siglas en inglés) y, por ende, la activación de los macrófagos y monocitos. Por el contrario, en presencia de bacteremia, el pico de elevación de los niveles de PCT es muy alto, principalmente en caso de infección por bacilos *Gram* negativos.^{13,14}

El uso razonable de los biomarcadores en el paciente con sepsis, indiscutiblemente tiene una utilidad que va más allá de ayudar al diagnóstico. Permite dirigir un plan de trabajo y lograr disminuir el uso inadecuado de la terapia de antibióticos.

Funciones biológicas

Para conocer las funciones biológicas de este marcador se han llevado a cabo estudios experimentales que apoyan la hipótesis de un rol inmunomodulador de la procalcitonina en la infección bacteriana.

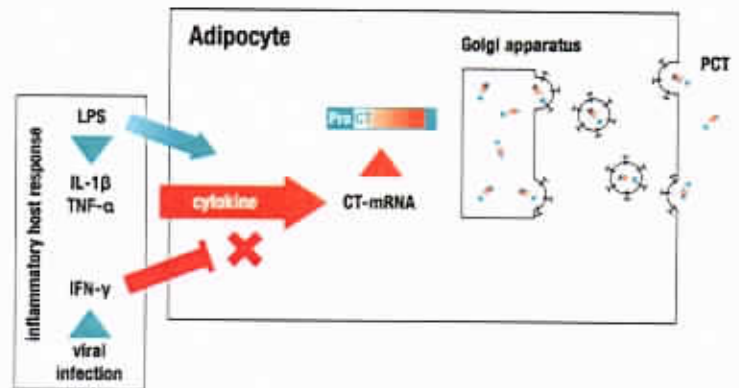


Figura 3: Síntesis de Procalcitonina en condiciones patológicas

También se han documentado propiedades relacionadas con la quimiotaxis de los monocitos, estimulación en la producción de cAMP en los monocitos e inducción de su migración, reducción del estrés oxidativo via modulación de la emisión de óxido nítrico, roles en la actividad citotóxica de los macrófagos, entre otros.¹⁵

Niveles de procalcitonina y la cinética

La PCT es un polipéptido sérico que se encuentra en cantidades mínimas de aproximadamente $< 0,1$ ng/mL en individuos sanos y se eleva intensamente a las pocas horas de la administración de endotoxina, así como en las infecciones bacterianas sistémicas graves (sepsis, *shock* séptico y meningitis). En la Figura 4 se presenta la relación entre la concentración de PCT y el riesgo de sepsis.

Sin embargo, diversos desórdenes extratiroideos no malignos, como son insuficiencia renal crónica, quemaduras por inhalación, infecciones bacterianas agudas severas, golpes de calor, meningococcemia infantil fulminante y sepsis, también se asocian con incremento en los niveles de PCT.

Se ha demostrado una rápida inducción de 3 a 4 horas después de la inyección de endotoxina en el torrente sanguíneo de individuos sanos, alcanzando un pico hacia las 12 a 24 horas, y permanece elevada mientras persista el estímulo. La vida media de la PCT se ha calculado entre 24 a 30 horas. Por su semivida más corta y un ascenso más precoz, la PCT puede ofrecer ventajas respecto a la Proteína C Reactiva (PCR) en el diagnóstico diferencial del síndrome febril en niños¹⁶ (Figura 5).

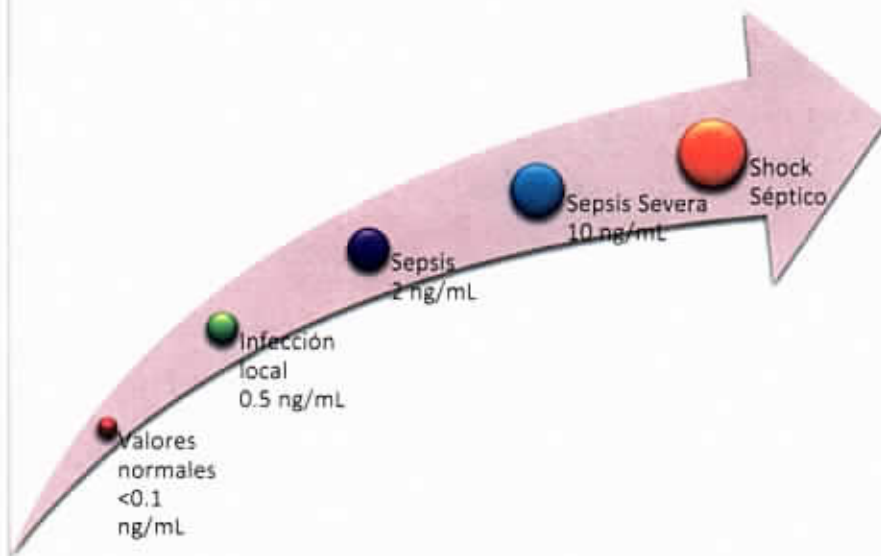
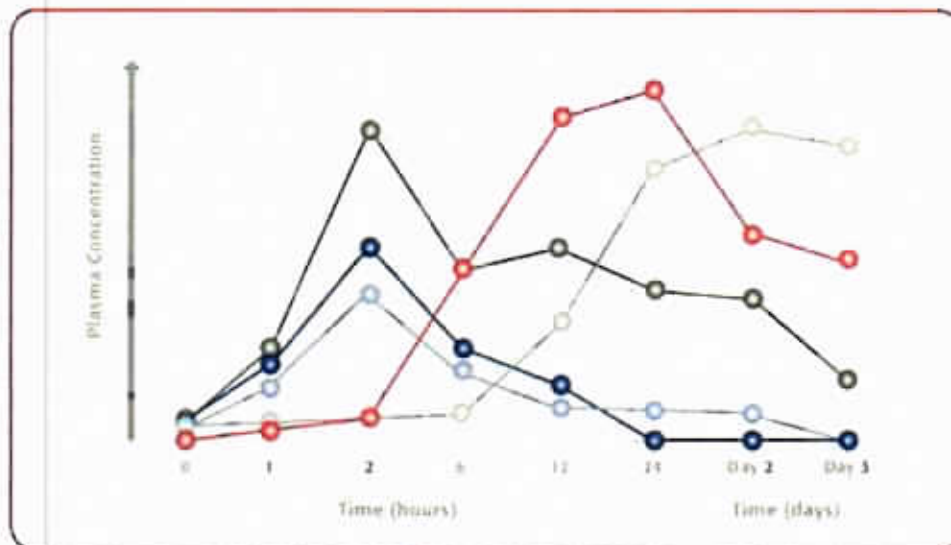


Figura 4: Concentración de PCT y el riesgo a sepsis



PCT's unique kinetics following a bacterial challenge make it a rapid and specific marker of sepsis.

Figura 5: Cinética de Procalcitonina y otros biomarcadores

Limitaciones de la procalcitonina

La procalcitonina no está indicada para usarse como un ensayo de diagnóstico independiente para determinar el riesgo de mortalidad. El aumento de los niveles de PCT puede no siempre estar relacionado con una infección sistémica.¹⁷ Estos incluyen, pero no están limitados a:

- Pacientes con trauma importante y/o procedimiento quirúrgico reciente que incluye circulación extracorpórea o quemaduras.
- Pacientes sometidos a tratamiento con anticuerpos OKT3, OK-432, IL, TNF- α y otros fármacos que estimulan la liberación de citoquinas pro-inflamatorias o que resultan en anafilaxis.
- Pacientes diagnosticados con carcinoma medular de células C activo, carcinoma de pulmón de células pequeñas o carcinoma bronquial.

- Pacientes con hepatitis viral aguda o crónica y/o cirrosis hepática grave descompensada (Child-Pugh Class C).
- Pacientes con *shock* cardiogénico prolongado con anomalías prolongadas de perfusión orgánica prolongada después de la reanimación de un paro cardíaco.
- Pacientes que reciben diálisis peritoneal con tratamiento de hemodiálisis; pacientes con pancreatitis biliar, neumonitis química o golpe de calor.
- Pacientes con infecciones fúngicas invasivas (por ejemplo, candidiasis o aspergilosis), o ataques agudos de malaria por *Plasmodium falciparum*.
- Neonatos durante los primeros dos días de vida.

Los resultados de la prueba de procalcitonina deben evaluarse con todos los resultados de laboratorio y hallazgos clínicos del paciente.

Otros biomarcadores

Hasta el momento, junto con el conteo de glóbulos blancos (en especial de neutrófilos y bandas), se ha utilizado el valor de la Proteína C Reactiva (PCR) como reactante de fase aguda y marcador de infección bacteriana. Sin embargo, las opiniones varían sobre la interpretación de las pruebas. La PCR puede elevarse de forma moderada en algunas infecciones menores o virales y no siempre permite asegurar la gravedad de una infección en las primeras horas del proceso, ya que se trata de una proteína con inducción lenta (9-12 horas) y síntesis hepática tras el estímulo de IL-6, además de que tanto PCR como IL-6 no permiten la diferenciación de la naturaleza (*Gram* positivos versus *Gram* negativos) del microorganismo responsable de la infección.¹⁰

La PCR (la cual incrementa considerablemente entre las 24 y 48 horas de iniciada la inflamación) ha sido útil para discriminar entre sepsis y otras infecciones. En estudios recientes, citoquinas inflamatorias (IL-6, IL-8, TNF- α) y receptores solubles de citoquinas se han identificado como marcadores tempranos y sensibles de infecciones severas.

Por otra parte, la medición de los niveles de lactato puede ser de gran ayuda en la valoración de la gravedad de una disfunción orgánica y en el diagnóstico de la sepsis junto con la PCT. El lactato es un metabolito de la glucosa producido por los tejidos corporales en condiciones de suministro insuficiente de oxígeno. El lactato suele eliminarse a través del hígado y los riñones, y la concentración de lactato en sangre en pacientes que no presentan alteraciones es de 1-1.5 mmol/L. Sin embargo, en pacientes en estado crítico, el lactato suele presentar niveles altos de más de 2 mmol/L. Unos niveles elevados de lactato indican un desequilibrio y se asocian a una mayor mortalidad en caso de sepsis.¹⁸⁻²⁰

En la Tabla 2 se presentan las características generales de cada uno de los biomarcadores que se han asociado a sepsis. Se considera la PCT como el más sensitivo para infección y menos sensitivo para inflamación.²¹

Conclusión:

El método más común de diagnóstico en casos de sepsis actualmente es el cultivo de sangre. La principal desventaja de este método es que los resultados pueden tardar hasta una semana. Debido a lo imperativo de iniciar el tratamiento lo más pronto posible sería de gran beneficio contar con un método diagnóstico más rápido y específico, de ahí surge la utilización de PCT.

La PCT se muestra como un excelente marcador de infección grave aplicable a pacientes de cualquier edad. Permite detectar las infecciones bacterianas invasivas y diferenciarlas de las localizadas y de las virales. Presenta una rentabilidad diagnóstica superior a la de PCR, incluso de forma precoz si la evolución de la fiebre es inferior a 12 horas.¹⁰

En un estudio realizado por Muller y colaboradores en unidades de cuidado intensivo, los investigadores concluyeron que las concentraciones del precursor de calcitonina en suero son más sensibles y son marcadores específicos de sepsis, en comparación con los niveles séricos de PCR (responde a estímulos inflamatorios no infecciosos), IL-6 (vida media muy corta) y niveles de lactato.

Por lo que podemos concluir que la procalcitonina junto con los hallazgos clínicos del paciente y resultados de laboratorio permiten:

1. Aumentar la precisión del diagnóstico clínico en situaciones de infección (sepsis por bacterias relevantes).
2. Mejorar las decisiones clínicas y la intervención sobre el paciente.
3. Correlacionar que el aumento en la concentración de PCT es proporcional a la gravedad de la infección bacteriana.
4. Observar un pico entre las 12 a 24 horas y permanecer elevada mientras persiste el estímulo.
5. Considerarla como un biomarcador altamente sensible de inflamación e infecciones graves.
6. Sensible para ayudar a diagnosticar (o descartar) la sepsis bacteriana, con un valor predictivo negativo superior al 95 %.

Biomarkers	Specific for infection	Sensitive to inflammation	Advantages	Disadvantages
Fever	+	++++	Simple, sensitive	Non-specific
WBC	+	+++	Simple, sensitive	Non-specific
Cytokines	+	+++	Sensitive Rapid onset (1-3h) Also increase in local effusions	highly variable short half life Expensive
C-reactive Protein (CRP)	++	++	Inexpensive, moderate specific to sepsis	Slow onset and reduction (peak > 24h) No correlation with severity
Procalcitonin	++++	+	Specific Rapid onset (6-12h) Correlate with disease severity and reflect treatment effectiveness	Low sensitivity for localized infection Need education
Lactate	+	+	Marker of impaired oxidative metabolism and perfusion abnormalities	Not early indicator of sepsis lacks specificity

Tabla 2: Comparación de biomarcadores clínicos en sepsis

Referencias

1. <https://www.sepsis.org/>
2. www.salud.gov.pr Departamento de Salud. (2014). Resumen General de la Salud en Puerto Rico. San Juan, Puerto Rico.
3. Assicot M, Gendrel D, Carsin H et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-18.
4. Sánchez-Garduño J. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica Médica de Laboratorio*. 2016; 63 (3): 148-154
5. <https://www.researchgate.net/publication/256940904>
Utilidad de la procalcitonina en pacientes adultos con neoplasias hematológicas y neutropenia febril posquimioterapia Estado del arte [accessed Aug 02 2018].
6. <https://www.researchgate.net/publication/268180300>
Estudio de la prueba BRAHMS PCT en el diagnóstico precoz de sepsis causada por bacteriemia en pacientes procedentes del laboratorio del Hospital de Clínicas Caracas [accessed Aug 02 2018].
7. Morgenthaler N. et al, *Clinical Laboratory* 2002, 48:263 – 270.
8. Chan T, Gu F. Early diagnosis of sepsis using serum bio-markers. *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 2011;11(5):487-96. <http://doi.org/ch8tdt>.
9. Van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Pro-calcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet. Infect. Dis.* 2004;4(10):620-30.
10. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis.* 1998; 26 (3): 664-672.
11. Pacifico L, Osborn JF, Natale F, Ferraro F, De Curtis M, Chiesa C. Procalcitonin in pediatrics. *Adv. Clin. Chem.* 2013;59:203-63.
12. Von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004; 23:539-44.
13. Kim MH, Lim G, Kang SY, Lee WI, Suh JT, Lee HJ. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever. *Yonsei Med J.* 2011;52:276-81.
14. Ortiz-Ruiz G, Dueñas-Castell C (2018) *Sepsis*. (3rd Edn.), Springer Science.
15. Barzegar E, Nouri M, Mousavi S, Ahmadi A, Mojtahedzadeh M (2018) Vasopressin in septic shock; assessment of sepsis biomarkers: A randomized, controlled trial. *Indian J Crit Care Med* 22: 78-84.
16. Brunkhorst FM et al, *Intensive Care Medicine* (1998) 24; 888 – 892.
17. Elecys Brahms PCT package Insert. Indianapolis, Ind: Roche Diagnostics; 2007.
18. Riedel S, et al. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. *Am J Clin Pathol* 2011; 135:182-89.
19. Corina Seeger et al. *Manual sobre pruebas de atención crítica* 2014.
20. Andersen et al. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88(10): 1127-1140.
21. Muller B, et, al. *Crit Care Med.* 2000 Apr; 28(4):977-83.
22. http://www.nebraskamed.com/app_files/pdf/careers/education-programs/asp/pctslides.pdf, [accessed Aug 02 2018].

Educación Continua

El Rol de Procalcitonina como Biomarcador en Sepsis

Por: Francheska Rivera López, MS, MLS (ASCP)

Envíe la hoja de preguntas debidamente contestadas, e identificada con su nombre y número de licencia, por correo a la siguiente dirección:

Colegio de Tecnólogos Médicos de Puerto Rico
Programa de Educación Continua
F-1 Ave. San Patricio
Guaynabo, PR 00968-3205

O via fax al (787) 792-6627; por correo electrónico: educación@ctmpr.com

Para otorgar 0.2 UEC, usted deberá obtener un 80% o más. Fecha de efectividad: 30 de septiembre de 2018.

Nombre: _____ Número de licencia: _____

Cierto o Falso:

1. La desventaja que tiene el cultivo de sangre sobre la prueba de procalcitonina es el tiempo que puede tardar el resultado.
2. Es preferible utilizar la procalcitonina como un ensayo de diagnóstico independiente para determinar el riesgo de mortalidad.
3. La PCT puede ser detectada en plasma a las 5 horas de la inyección de endotoxina, alcanzando un pico hacia las 12 a 24 horas, y permanece elevada mientras persista el estímulo.
4. La PCT es un péptido de 116 aminoácidos que posee un peso molecular aproximado de 13 kDa.
5. La PCT está constituida por sólo dos regiones importantes aminoterminal y carboxiterminal.
6. El gen CALC-1, gen localizado en el cromosoma 11, codifica el mRNA de la calcitonina y se expresa en las células neuroendocrinas localizadas principalmente en las células C de la tiroides y en el pulmón en condiciones fisiológicas.
7. Podemos definir sepsis como una enfermedad severa causada por la infección del sistema sanguíneo por parásitos, virus, hongos o bacterias.
8. La sepsis se produce a consecuencia de una infección por bacterias *Gram* positiva, originada en cualquier parte del cuerpo (infección primaria), donde el sistema inmune no pudo controlar la infección y evitar la diseminación.
9. Los niveles de PCT son confiables en neonatos durante los primeros dos días de vida.
10. El uso de los biomarcadores en el paciente con sepsis, indiscutiblemente tiene una utilidad que va más allá de ayudar al diagnóstico, además de disminuir el uso inadecuado de antibióticos.
11. La endotoxina bacteriana es el principal estímulo para la secreción de PCT.
12. Podemos decir que en las infecciones sistémicas se produce un aumento significativo de PCT en comparación con las infecciones localizadas.
13. La PCT se puede considerar como un biomarcador de sepsis, inflamación o infección grave.
14. El *shock* séptico se caracteriza por el daño y disfunción de algunos órganos vitales y conduce a la muerte del individuo.
15. Alteraciones en la temperatura corporal, el ritmo cardíaco, la frecuencia respiratoria y el conteo de glóbulos blancos en la sangre son síntomas que pueden ayudar a diagnosticar la sepsis.
16. La meta clínica es contar con parámetros rápidos, sensibles y específicos que permitan el diagnóstico de SIRS y estados sépticos.
17. En las infecciones virales no se detectan niveles de PCT, esto debido a que el interferón α producido, inhibe la síntesis de TNF- α produciendo un aumento en monocitos y macrófagos.
18. Las citoquinas, la PCR y el lactato son biomarcadores que se ha demostrado son sensitivos a inflamación.
19. La población más susceptible a contraer sepsis es en adultos en general sin importar el sexo.
20. Un resultado de PCT con valores mayores de 2.0 ng/mL en adulto puede relacionarse con sepsis.