

Actualizaciones sobre procalcitonina

Procalcitonin updates.

Raúl Mellado-Orellana,¹ María José Ortega-Chavarría,¹ Alberto Guerrero-Girón,³ Enrique Juan Díaz-Greene,² Federico Leopoldo Rodríguez-Weber²

Resumen

La procalcitonina ha sido objeto de investigación desde hace más de 10 años por discriminar infecciones bacterianas de infecciones no bacterianas y mostrar beneficios en protocolos de administración de antibióticos, incluso en población pediátrica. Aun cuando la procalcitonina no interfiera en el manejo antimicrobiano inicial en un paciente con alta sospecha de infección, su determinación puede influir en la duración del tratamiento. Asimismo, la identificación de la causa de manera oportuna es decisiva para no retrasar el tratamiento indicado o para evitar prolongar terapias innecesarias.

PALABRAS CLAVE: Procalcitonina; infecciones bacterianas; antimicrobiano.

Abstract

Procalcitonin has been the subject of research for more than 10 years for discriminating bacterial infections from non-bacterial infections and showing benefits in antibiotic administration protocols, even in the pediatric population. Even when procalcitonin does not interfere with the initial antimicrobial management in a patient with a high suspicion of infection, its determination may influence the duration of treatment. Likewise, the identification of the cause in a timely manner is decisive so as not to delay the indicated treatment or to avoid prolonging unnecessary therapies.

KEYWORDS: Procalcitonin; Bacterial infections; Antimicrobial.

¹ Residente de Medicina Interna.

² Profesor del curso de Medicina Interna.

Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle. Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

³ Facultad de Medicina, Universidad Anáhuac México Norte, Estado de México.

Recibido: 10 de noviembre 2019

Aceptado: 7 de enero 2020

Correspondencia

Raúl Mellado Orellana
raulmelladoorellana@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Mellado-Orellana R, Ortega-Chavarría MJ, Guerrero-Girón A, Díaz-Greene EJ, Rodríguez-Weber FL. Actualizaciones sobre procalcitonina. Med Int Méx. 2021; 37 (1): 110-115.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i1.3672>

ANTECEDENTES

Aprobada desde febrero de 2017 por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos como el marcador sanguíneo más confiable de infección bacteriana para guiar la terapia con antibióticos en pacientes con infecciones de las vías respiratorias, sepsis y recientemente contra infecciones de las vías urinarias, la procalcitonina ha sido objeto de investigación desde hace más de 10 años por discriminar infecciones bacterianas de infecciones no bacterianas y mostrar beneficios en protocolos de administración de antibióticos, incluso en población pediátrica.¹⁻⁷

La procalcitonina, polipéptido precursor de calcitonina y producida en las células C de la tiroides, se libera por medio de dos mecanismos, principalmente: 1) en respuesta a toxinas bacterianas como el lipopolisacárido (uno de los componentes de la pared celular más importante en patógenos gramnegativos) y 2) en respuesta a mediadores pro-inflamatorios como la IL-6 y el TNF- α .^{1,4,6} Está codificada en un gen llamado CALC-1, ubicado en el cromosoma 11.⁶

Tiene como ventajas sobre otros marcadores de respuesta inflamatoria (leucocitos, proteína C reactiva, citocinas e interleucinas) su rápida producción, mayor vida media, estabilidad de sus concentraciones en pacientes con neutropenia y correlación con la severidad de la infección, entre otros.^{1,5,6} Asimismo, algunas de sus limitaciones incluyen mala regulación en pacientes con un estado de inflamación masivo, como cirugía mayor, posoperatorio inmediato, quemaduras severas, pancreatitis aguda y estado posparo.¹

Algunas de las ventajas más recientes que se encuentran al usar la procalcitonina, es la discriminación de infecciones causadas sobre todo por agentes gramnegativos (enterobacterias) en pacientes con hemocultivos positivos.^{6,8}

Las infecciones bacterianas están entre las causas principales de morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados.^{1,4} Por esta razón la correcta interpretación de este marcador en pacientes con disfunción orgánica como enfermedad renal crónica, insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis y enfermedad pulmonar obstructiva crónica puede representar un reto.¹ El uso de este marcador ha documentado incremento de hasta dos veces el riesgo de mortalidad cuando las concentraciones basales no disminuyen más de 80%.^{4,7} Sin embargo, uno de los impedimentos para utilizar algoritmos basados en las mediciones seriadas de procalcitonina es la falta de estandarización para el valor de corte positivo.⁴

De manera general y en pacientes sin alguna comorbilidad específica, puede considerarse positiva a la prueba, cuando las concentraciones de procalcitonina se encuentran por arriba de 0.25 ng/mL, recomendando altamente la administración de antibióticos cuando estos valores son mayores de 0.5 ng/mL.⁹ De forma similar, los estudios que proponen algoritmos para la administración de antibióticos basados en las concentraciones de procalcitonina se oponen a la administración inicial de los mismos cuando las concentraciones séricas son menores de 0.25 ng/mL y al cese de los antibióticos cuando las concentraciones han disminuido por debajo de 0.1 ng/mL.⁹ **Cuadros 1 y 2**

En la práctica clínica, existen dos factores a considerar para optimizar la precisión diagnóstica cuando se utiliza la prueba. El primero es su sensibilidad, que depende de la marca utilizada y el segundo, el valor de corte utilizado en el contexto de cierta población de pacientes.⁴ Por ejemplo, en pacientes con enfermedad renal crónica las concentraciones de procalcitonina se elevan mientras disminuye la función renal. Por otro lado, en pacientes con enfermedad renal crónica tratados con terapias de sustitución

Cuadro 1. Algoritmo modificado de procalcitonina para pacientes en estado grave con riesgo moderado de infección bacteriana⁴

	Evaluación inicial			
Concentración de procalcitonina (µg/L)	< 0.1	0.1-0.25	0.25-0.5	> 0.5
Recomendación	No dar antibiótico	No dar antibiótico	Antibiótico	Antibiótico
	Evaluación cada dos o tres días			
Concentración de procalcitonina (µg/L)	< 0.1 o disminución de más de 90%	0.1-0.25	0.25-0.5	> 0.5
Recomendación	Suspender antibióticos	Suspender antibiótico	No suspender antibiótico	No suspender antibiótico

Cuadro 2. Algoritmo modificado de procalcitonina para pacientes en estado crítico con riesgo alto de infección bacteriana⁴

	Evaluación inicial			
Concentración de procalcitonina (µg/L)	< 0.25	0.25-0.5	0.5-1.0	> 1.0
Recomendación	Iniciar antibióticos en todos los pacientes (altamente recomendable)			
	Evaluación cada uno o dos días			
Concentración de procalcitonina (µg/L)	< 0.25 o disminución de más de 90%	0.25-0.5 o disminución de más de 80%	0.5-1.0	> 1.0
Recomendación	Suspender antibióticos	Suspender antibiótico	No suspender antibiótico	No suspender antibiótico

renal, las concentraciones de procalcitonina disminuyen aproximadamente en 21 a 83%.¹

La procalcitonina sola o en combinación con otros biomarcadores deben considerarse una herramienta para la comprensión del diagnóstico, causa, progresión y resultados obtenidos a partir del régimen de tratamiento establecido.^{7,8}

En el análisis del estudio ProACT (*Procalcitonin Antibiotic Consensus Trial*) se observó que una de las razones más importantes para no apegarse a los protocolos de terapia antibiótica guiada por procalcitonina en pacientes con sospecha de infección de las vías respiratorias inferiores fue la alta creencia de que una infección bacteriana estaba presente, a pesar de concentraciones bajas de procalcitonina.⁵

En pacientes con insuficiencia cardiaca, la descompensación aguda y la neumonía pueden producir los mismos signos y síntomas (disnea, malestar general, hallazgos radiológicos) o estar presentes al mismo tiempo.¹ Un análisis multicéntrico encontró que las concentraciones de procalcitonina están más elevadas en pacientes con insuficiencia cardiaca compensada en comparación con pacientes sanos y que la ligera elevación de este marcador está más relacionada con descompensación de la insuficiencia cardiaca que con infección.^{1,7}

En el contexto de pacientes cirróticos con hepatitis alcohólica aguda o hepatitis viral, la elevación mayor de 0.5 ng/mL puede esperarse sin estar relacionada con una infección bacteriana.¹ Por otro lado, en los pacientes con enfermedad pul-

monar obstructiva crónica es difícil diferenciar una exacerbación no bacteriana de una neumonía bacteriana porque ambas comparten, como en la insuficiencia cardiaca, múltiples características clínicas. Por esta razón es importante tomar en cuenta que las concentraciones de este marcador entre 0.25 y 0.50 ng/mL no son confiables para detectar exacerbaciones bacterianas vs exacerbaciones virales.^{1,8}

Es evidente que reducir la administración inapropiada de antibióticos disminuye costos, efectos adversos (gastrointestinales, nefrotoxicidad, efectos neuropsiquiátricos, etc.) y resistencia bacteriana, lo que continúa siendo un problema de salud pública así como de interés global.^{3,4,10} Hasta 30% de los antibióticos prescritos en consulta externa son innecesarios, así como la selección y duración del tratamiento son inapropiados.^{7,10}

Aunque su administración en múltiples estudios y metanálisis no ha probado disminución en la mortalidad, la terapia antimicrobiana que depende de las concentraciones de procalcitonina ha mostrado disminuir los días de antibiótico cuando se utilizan protocolos para su prescripción.^{2,3,4,7,8}

En un metanálisis en el que se incluyeron pacientes con infección de las vías respiratorias superiores y en el que se distribuyeron al azar los pacientes a recibir terapia antimicrobiana guiada por procalcitonina contra terapia antimicrobiana guiada por clínica, la determinación de procalcitonina mejoró la supervivencia de los pacientes, disminuyó la exposición a antibióticos y los efectos adversos.²

En uno de los estudios con más pacientes en el que se incluyeron pacientes con neumonía adquirida en la comunidad y en quienes se utilizó un algoritmo de tratamiento antimicrobiano basado en las concentraciones de procalcitonina, la duración media de antibióticos fue de 8 días.³

Aunque en otros estudios con las mismas características la duración del tratamiento antimicrobiano guiado por clínica no tuvo diferencia significativa comparada con la terapia guiada por procalcitonina,⁵ la capacitación del personal de salud para el manejo de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad con base en criterios clínicos demostró disminución en la duración del tratamiento antibiótico (40%), eficacia y seguridad similares a una estrategia guiada por procalcitonina.^{3,4} Tomando en cuenta lo anterior, la medición de las concentraciones de procalcitonina no debe reemplazar, sino añadir importancia a la valoración clínica.⁴ El uso de las concentraciones séricas de este biomarcador en combinación de otros, como el 1-(3) β -D-glucano o la proteína C reactiva, puede ser útil en estados críticos para reconocer pacientes con alto riesgo de candidiasis invasiva, así como para diferenciar infecciones por agentes gram-positivos.^{6,8} **Figura 1**

No obstante, en la mayor parte de los estudios, la terapia guiada por procalcitonina establece recomendaciones y protocolos principalmente para la suspensión de los mismos cuando las concentraciones de procalcitonina han disminuido 80-90% o se encuentran por debajo de 0.5 ng/mL.⁴ Es importante realizar mediciones seriadas cada 24-72 horas, especialmente en pacientes que persistan con deterioro clínico sin haber iniciado antibióticos, puesto que las concentraciones de procalcitonina pueden encontrarse falsamente negativas en el contexto de una enfermedad temprana o infección local.⁴ Varios estudios han reportado que las concentraciones de procalcitonina se elevan rápidamente en las primeras 2 a 6 horas, logrando un pico máximo desde las 6 a 24 horas durante infecciones bacterianas severas.⁶

Las últimas guías de *Surviving sepsis campaign* sugieren que las concentraciones de procalcitonina pueden usarse para suspender

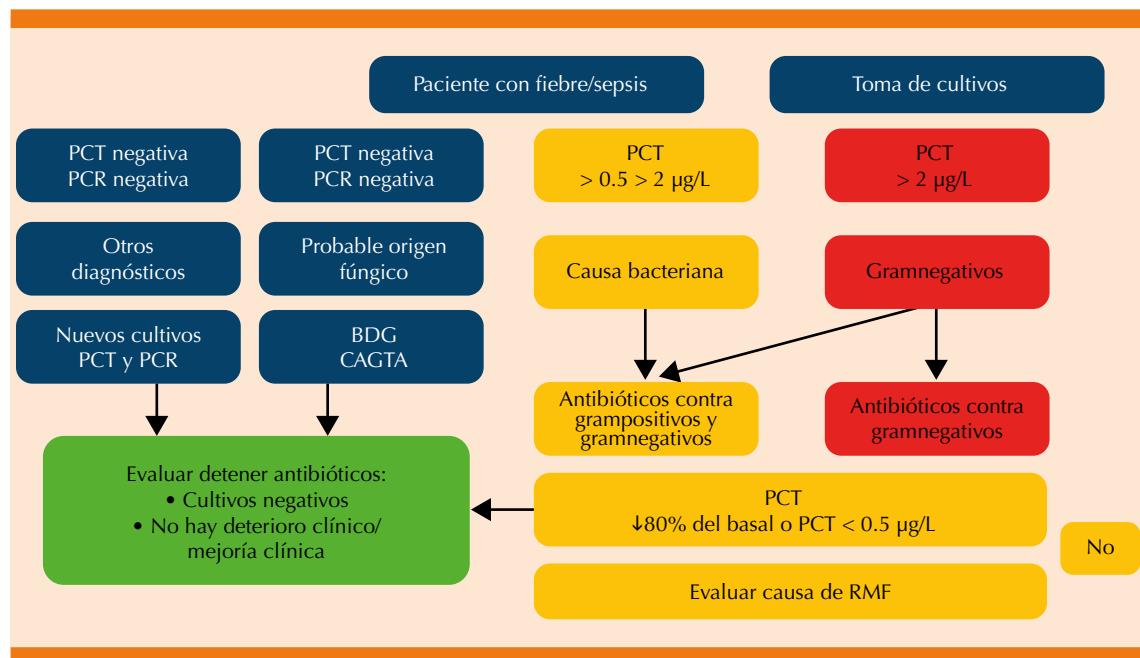


Figura 1. Algoritmo modificado de procalcitonina para diferenciar origen bacteriano infeccioso. RMF: resistente a múltiples fármacos; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva; BDG: β-D-glucano; CAGTA: *Candida albicans germ-tube antibody*.⁴

la administración empírica de antibióticos iniciados en pacientes con sospecha de sepsis, tomando en cuenta la clínica por sensibilidad y especificidad para este estado inflamatorio de 89 y 94%, respectivamente.^{4,8,11}

La administración innecesaria de antibióticos es un problema de salud pública asociado con el incremento de resistencias bacterianas, incrementos en el costo de la atención médica e incidencia de los efectos adversos relacionados con su administración.⁵ Esta administración se asocia no solo con las resistencias individuales, sino también con resistencias a nivel poblacional. La probabilidad de encontrar patógenos resistentes aumenta más de dos veces en los pacientes que han recibido antibióticos recientemente.¹⁰

Cambiar la microbiota mediante la administración prolongada de antibióticos a temprana edad se relaciona con enfermedades, como artritis idiopática juvenil, enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes y alergias alimenticias.⁸

CONCLUSIONES

Aunque el uso de procalcitonina ha demostrado disminuir la administración innecesaria de antibióticos en el contexto de pacientes con infección bacteriana, su uso está aún limitado por la falta de capacitación del personal para manejar pacientes con sospecha de sepsis.

Aun cuando la procalcitonina no interfiera en el manejo antimicrobiano inicial en un paciente

con alta sospecha de infección, su uso puede influir en la duración del tratamiento. Asimismo, la identificación de la causa de manera oportuna es decisiva para no retrasar el tratamiento indicado o prolongar terapias innecesarias.

Saber la utilidad clínica, ventajas y debilidades de la procalcitonina como biomarcador relacionado con los procesos infecciosos en el contexto de ciertos pacientes es indispensable para su utilización racional en la práctica clínica cotidiana.

REFERENCIAS

1. Choi JJ, McCarthy MWI. Novel applications for serum procalcitonin testing in clinical practice. *Expert Rev Mol Diagn* 2018; 0 (0). doi. 10.1080/14737159.2018.1407244.
2. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018; 95-107. doi. 10.1016/S1473-3099(17)30592-3.
3. Montassier E, Javaudin F, Moustafa F, Nandjou D. Guideline-based clinical assessment versus procalcitonin-guided antibiotic use in pneumonia: a pragmatic randomized trial. 2019: 1-12. doi. 10.1016/j.annemerg-med.2019.02.025.
4. Schuetz P, Bretscher C, Bernasconi L, Mueller B. Overview of procalcitonin assays and procalcitonin-guided protocols for the management of patients with infections and sepsis. *Expert Rev Mol Diagn* 2017; 0 (0). doi. 10.1080/14737159.2017.1324299.
5. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, Brown AM, et al. Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection. 2018; 379: 236-249. doi. 10.1056/NEJMoa1802670.
6. Bassetti M, Russo A, Righi E, Dolso E, et al. Role of procalcitonin in bacteremic patients and its potential use in predicting infection etiology infection etiology. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2019; 00 (00): 1-7. doi. 10.1080/14787210.2019.1562335.
7. Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med* 2017: 1-11. doi. 10.1186/s12916-017-0795-7.
8. Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, et al. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. 2017: 1-7. doi. 10.1186/s40560-017-0246-8.
9. Schuetz P, Bolliger R, Merker M, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms for different types of acute respiratory infections based on previous trials. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2018; 16 (7): 555-564. doi. 10.1080/14787210.2018.1496331.
10. King LM, Fleming-Dutra KE, Hicks LA. Advances in optimizing the prescription of antibiotics in outpatient settings. 2018. doi. 10.1136/bmj.k3047.
11. Rhodes A, Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017. doi. 10.1097/CCM.0000000000002255.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.