



## Procalcitonina como marcador diagnóstico en infecciones bacterianas por gramnegativos en pacientes pediátricos

### RESUMEN

**Objetivo:** determinar la utilidad de las concentraciones séricas de procalcitonina para diferenciar las infecciones bacterianas por gramnegativos y grampositivos.

**Material y método:** estudio retrospectivo y observacional que incluyó a pacientes entre 1 mes a 15 años con concentraciones séricas de procalcitonina y hemocultivos positivos el mismo día. Se compararán los valores de procalcitonina en los grupos, según el Gram. Para establecer el mejor punto de corte se utilizará curva ROC. Los datos se acumulan en el programa estadístico SPSS versión 19.

**Resultados:** se incluyeron 89 pacientes con cultivo positivo y valores de procalcitonina, de los que 42 eran niños y 46 niñas. El diagnóstico más frecuente fue neumonía bacteriana (38.2%), seguido de sepsis (30%). De los 89 cultivos, 68% fueron hemocultivos. El principal germen aislado en todos los cultivos fue de la especie *Streptococcus*. Entre los grupos con hemocultivo positivo a grampositivos o gramnegativos ( $p=0.004$ ) se encontró diferencia significativa en las concentraciones de procalcitonina.

**Conclusión:** las concentraciones séricas de procalcitonina permiten distinguir entre bacteriemia por gramnegativos y grampositivos, un dato importante para el tratamiento de pacientes con sepsis.

**Palabras clave:** procalcitonina, gramnegativo, sepsis, marcador diagnóstico

Gutiérrez-Palomares ML,<sup>1,2</sup> Iglesias-Leboreiro J,<sup>1,2</sup> Bernárdez-Zapata I,<sup>1,2</sup> Blanco-Montero A,<sup>1</sup> Rendón-Macías ME<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Residente de Pediatría, Hospital Español de México, División de Pediatría, Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica.

<sup>2</sup> Universidad La Salle, Facultad Mexicana de Medicina, Departamento de Posgrado.

<sup>3</sup> Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.

## Procalcitonin as a diagnostic marker in Gramnegative bacterial infections in children

### ABSTRACT

**Objective:** Consider the usefulness of measuring serum procalcitonin levels to distinguish gram-negative from Gram-positive bacteriemia.

**Material and Method:** The authors retrospectively analyzed data that included patients from 1 month to 15 years-old with serum procalcitonin levels and culture positive results. Comparison was made among PCT levels, culture results and Gram staining. A ROC curve was performed to identify the best cut point using SPSS 19 statistical software.

Recibido: 8 de abril 2016.

Aceptado: 20 de mayo 2016.

### Correspondencia

Dra. María Luisa Gutiérrez Palomares  
luisag152003@hotmail.com

**Results:** 89 patients with positive cultures and PCT levels were included (42 boys and 46 girls). The most frequent diagnosis was bacterial pneumonia (38.2%), followed by sepsis (30%). 68% of cultures were from blood sample and the most frequent isolated pathogen was *Streptococcus*. There was a significant difference in PCT levels between Gram positive and Gram negative bacteriemia groups ( $p=0,004$ ).

**Conclusion:** PCT levels, may differentiate, Gram negative, Gram positive bacteriemia.

**Key words:** Procalcitonin, Gram negative sepsis, diagnostic marker.

## ANTECEDENTES

Las infecciones bacterianas invasivas son un problema común en la atención de pacientes internados en unidades de urgencias y cuidados intensivos pediátricos (UCIP) y de adultos.<sup>1</sup> La detección temprana y el inicio rápido de un tratamiento oportuno y adecuado son decisivos para la supervivencia del paciente.<sup>2-4</sup> Debido a que clínicamente es difícil establecer la causa de las infecciones bacterianas invasivas antes del inicio de su efecto sistémico<sup>2,5</sup> se han buscado marcadores tempranos para determinar su existencia. Estos han pasado por las concentraciones séricas de diversos mediadores inflamatorios, la detección de toxinas bacterianas, proteínas de medición de vías de coagulación y recuento plaquetario, entre otros.<sup>6-8</sup> Entre los marcadores más prometedores se han propuesto: proteína C-reactiva, interleucina-6 y procalcitonina séricas.<sup>2,7,9</sup> En particular, la procalcitonina ha demostrado mayor utilidad en la elección de antimicrobianos a prescribir ante síntomas de respuesta inflamatoria sistémica.<sup>3</sup> Cristo-Crain y sus colegas llevaron a cabo un estudio en pacientes pediátricos de servicio de Urgencias hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad, en quienes midieron las concentraciones de procalcitonina para determinar quiénes tenían infección bacteriana meritoria de tratamiento antimicrobiano y encontraron que

una concentración sérica de procalcitonina mayor de 2 ng/mL, permite identificar a los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad de origen bacteriano.<sup>8</sup> Así mismo, otros estudios también han mostrado que el aumento de las concentraciones de procalcitonina en suero superiores a la concentración mencionada, es un buen predictor de infección bacteriana, pero concentraciones menores a 0.5 ng/mL suelen indicar que una bacteriemia es poco probable, mientras que las concentraciones entre 0.5 y 2 ng/mL muestran una zona indeterminada para su diagnóstico. Las concentraciones plasmáticas de PTC mayores de 10 ng/mL suelen encontrarse en procesos infecciosos que han condicionado insuficiencia orgánica múltiple.<sup>3,7</sup>

Se ha determinado la utilidad de las concentraciones de procalcitonina sérica, para la distinción entre infecciones bacterianas y virales y su relación con el tipo de infección bacteriana; se busca la de mayor sensibilidad y especificidad (88 y 81%, respectivamente) para la detección de infecciones de origen bacteriano.<sup>5</sup>

Las concentraciones de procalcitonina las modifican múltiples factores: variaciones genéticas, tipo de germen, patogenia y severidad del daño. Además, se ha descrito que existen diferencias entre las infecciones por gramnegativos y gram-



positivos, tanto como en el perfil citoquímico, la severidad y mortalidad. Estas diferencias, aunadas a las existentes entre las bacterias gramnegativas y grampositivas, sugieren diferentes vías de activación de la cascada inflamatoria, por lo que es posible encontrar diferentes concentraciones de procalcitonina dependiendo del agente causante de la infección. Es así que en este estudio se evaluará a la procalcitonina como marcador temprano diagnóstico de infecciones bacterianas invasoras por gramnegativos.

### Material y método

Estudio retrospectivo y observacional efectuado en el servicio de Pediatría del Hospital Español de México. Se revisaron los expedientes de pacientes del servicio de Urgencias Pediátricas atendidos entre enero de 2011 y diciembre de 2013. Se incluyeron expedientes de pacientes de entre 1 mes y 15 años de edad, con diagnóstico de infección bacteriana invasora sistémica y que durante su ingreso al servicio de Urgencias se les hayan determinado concentraciones séricas de procalcitonina y hemocultivo positivo el mismo día de la toma de procalcitonina.

Los pacientes incluidos no debían haber iniciado el tratamiento antimicrobiano hasta después de la toma de procalcitonina y el cultivo. Las concentraciones séricas de procalcitonina se determinaron mediante una técnica de quimioluminiscencia con dos anticuerpos monoclonales dirigidos a la catacalcina, que actúa como emisor de luz. Las concentraciones se procesaron en un equipo miniVIDAS de Biomerieux®.

El proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital Español de México.

### Analisis estadístico

El análisis estadístico se procesó con el programa estadístico SPSS versión 19. Las variables con-

tinuas: edad (años y meses), concentraciones séricas de procalcitonina (ng/mL) y leucocitos totales fueron objeto de pruebas de normalidad con el método de Kolmogorof-Smirnov. Todas las variables tuvieron una distribución no paramétrica. Los datos con distribución normal se describieron con media y desviación estandar. Los de distribución no paramétrica se expresaron en mediana y rango intercuartil. Las variables categóricas se reportaron en porcentajes.

Los grupos de estudio con distribución no paramétrica se compararon con una prueba de U de Mann-Whitney o prueba de Kruskal Wallis cuando fue apropiado. Un valor de p menor de 0.05 a dos colas se consideró estadísticamente significativo.

### RESULTADOS

Se revisaron 178 expedientes, de los que 100 cumplieron con los criterios de inclusión. Se excluyeron 11 expedientes porque la información era incompleta. La muestra se integró con 89 sujetos, 42 del sexo masculino, 47 del sexo femenino. La mediana de edad fue de 5 años (13, 0.1-14.) Cuadro 1

Se encontraron 48 pacientes con hemocultivos positivos a gramnegativos y 41 pacientes con hemocultivos a grampositivos, no se encontraron datos de pacientes con cultivos positivos a hongos.

Las especies bacterianas aisladas en los cultivos fueron: *Streptococcus* (26), *Escherichia coli* (17), *Staphylococcus aureus* (9), *Pseudomonas aeruginosa* (4), *Enterococcus* (6) y *Klebsiella pneumoniae* (8). Cuadro 2

Las concentraciones de procalcitonina tuvieron una mediana de 7.2 ng/mL y se compararon por grupos, según el gram y el agente aislado. Los resultados de las concentraciones de procalci-

**Cuadro 1.** Características demográficas

Característica (n=89)	Valor
Edad (meses)	60 (166, 2-160)
Edad (años)	5 (13.8, 0.16-14)
Sexo	
Femenino	47 (52.8%)
Masculino	42 (47.1%)
Diagnóstico principal	
Neumonía bacteriana	31 (35%)
Sepsis	29 (32%)
Neuroinfección	10 (11%)
Infección cardíaca	8 (9%)
Peritonitis	8 (9%)
Otro	5 (6%)

Valores presentados en: mediana (RIC, min-máx.). Frecuencia absoluta (%).

tonina en cada grupo se exponen en el Cuadro 2. La mediana de procalcitonina en pacientes con hemocultivos positivos a gramnegativos fue de 5.1 (1.78-28.8) mientras que la mediana en pacientes con hemocultivos positivos a agen-

tes grampositivos fue de 4.05 (0.23-28.87). La diferencia entre ambos grupos resultó estadísticamente significativa ( $p=0.004$ ).

Se realizó una curva ROC para la procalcitonina en el diagnóstico de infecciones por gramnegativos, que demostró un área bajo la curva de 0.719. Figura 2 En nuestro grupo de estudio el punto de corte óptimo para la detección de una infección bacteriana por gramnegativos fue de 5 ng/mL, con una sensibilidad de 67% y especificidad de 68%.

### DISCUSIÓN

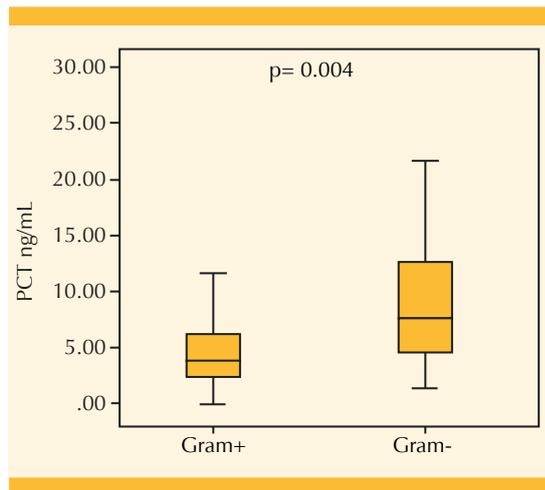
La procalcitonina se ha estudiado como marcador diagnóstico de procesos infecciosos *versus* no infecciosos. Su utilidad se ha demostrado en el diagnóstico de infecciones bacterianas, con resultados prometedores.<sup>3,11</sup>

En los últimos años se ha evaluado su utilidad en la distinción de infecciones bacterianas por grampositivos y gramnegativos, sobre todo por

**Cuadro 2.** Concentraciones de procalcitonina según grupos por sexo y germen aislado

Característica	Media	Mediana	p
Sexo			
Femenino	6.66 ( $\pm 5.2$ )	.17 (25.4, 0.04-25.4)	*0.72
Masculino	7.73 ( $\pm 7.2$ )	5.38 (29, 0.98-30)	
Hemocultivo positivo			
Grampositivo (n=41)	5.61( $\pm 5.21$ )	4.05 (28.6, 0.23-28.87)	*0.004
Gramnegativo (n=48)	9.88( $\pm 7.25$ )	5.1 (27.09, 1.78-28.8)	
Especie bacteriana			
<i>Streptococcus spp</i> (n=33)		4.5 (27.6, 0.23-28.87)	$\square 0.08$
<i>Staphylococcus spp</i> (n=11)		4.3 (14.7, 1.98-16.7)	
<i>Enterococcus spp</i> (n=8)		5.84 (8.1, 0.98-9.12)	
<i>Escherichia spp</i> (n=22)		7.05 (8.13, 2.45-30)	
<i>Klebsiella spp</i> (n=11)		9.05 (25.8, 3.05-28.9)	
<i>Pseudomonas spp</i> (n=4)		6.39 (13.8, 1.78-13.7)	

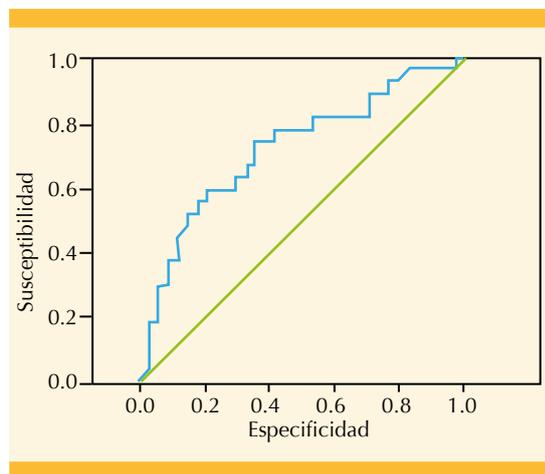
Valores en: media ( $\pm DS$ ), mediana (RIC, min-máx), frecuencia absoluta (%). \* Prueba de U de Mann-Whitney.  $\square$  Prueba de Kruskal Wallis



**Figura 1.** Concentraciones de procalcitonina según el resultado del hemocultivo. procalcitonina procalcitonina, grampositivo, hemocultivo con aislamiento de bacteria grampositiva; gramnegativo, hemocultivo con aislamiento de bacteria gramnegativa.

la repercusión en la elección del tratamiento inicial.<sup>12</sup>

Shun Yun y su grupo reportaron que la procalcitonina es útil en el diagnóstico de bacteriemia por



**Figura 2.** Curva ROC para PCT (AUC 0.718), PCT procalcitonina. Sensibilidad 67%, y especificidad 68% para concentraciones de procalcitonina mayores de 5 ng/mL.

gramnegativos,<sup>13</sup> un resultado muy importante en el abordaje diagnóstico de sepsis. A su vez, Helena Broská y sus coautores realizaron un estudio retrospectivo en pacientes adultos que demostró la utilidad de la procalcitonina en el diagnóstico de infecciones sistémicas invasivas por gramnegativos.<sup>14</sup>

Si bien ya se han reportado resultados similares en otros estudios, además de muchos estudios que demuestran su utilidad como biomarcador de infecciones bacterianas, no se ha reportado la utilidad de este marcador para infecciones por gramnegativos en población pediátrica.

Los resultados de este estudio sugieren resultados similares a los reportados en población adulta. En nuestro grupo de estudio existió ligero predominio del grupo de gramnegativos (54%) versus grampositivos (46%), distribución que se asemeja a los resultados publicados. No se registraron cultivos positivos a hongos, descritos en otros estudios; sin embargo, puesto que se trata de cultivos tomados al inicio del cuadro durante su ingreso al servicio de Urgencias de Pediatría, se considera un reporte esperable. En este caso, tampoco se reportaron posteriormente infecciones fúngicas.

El germen más aislado en los pacientes estudiados fue del grupo de *Streptococcus* (29%), seguido de *Escherichia coli* (19%) y *Staphylococcus* (10%), lo que ha sido descrito de manera semejante en otros estudios.<sup>13</sup>

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa de concentraciones séricas de procalcitonina entre pacientes con bacteriemia por grampositivos y gramnegativos ( $p=0.004$ ). No así entre los diferentes focos infecciosos ( $p=0.18$ ). Los pacientes con hemocultivo positivo a *E coli*; *Klebsiella* spp, y *Pseudomonas* spp tuvieron las concentraciones más altas de procalcitonina con 7.05 ng/mL, 9.05 ng/mL, y 6.39 ng/mL, respecti-

vamente, lo que sugiere que las infecciones por gramnegativos tienen concentraciones más altas de procalcitonina.

Por último, se compararon los pacientes según su estado de inmunocompetencia, sin encontrarse diferencia ( $p=0.25$ ), por lo que se sugiere que el inmunocompromiso no afecta el resultado de este marcador, lo que demuestra su utilidad como marcador diagnóstico en pacientes inmunocomprometidos, aunque deben realizarse más estudios, específicos para llegar a una conclusión.

Nuestros resultados demuestran que la procalcitonina podría ser útil en el diagnóstico temprano de infecciones bacterianas invasivas por gramnegativos en pacientes pediátricos; el punto de corte más óptimo es 5 ng/mL. Estos datos son de gran importancia durante la elección de la terapia antimicrobiana inicial.

Las causas de esta elevación mayor de las concentraciones de procalcitonina en infecciones por gramnegativos aún no se han definido, aunque se han sugerido algunas explicaciones. Abe y colaboradores concluyeron que la bacteriemia inducida por gramnegativos genera una respuesta inflamatoria mayor que la producida por grampositivos, lo que determina la diferencia de concentraciones de procalcitonina.<sup>13</sup> Estas diferencias están influidas, desde el inicio, por las vías de activación de la respuesta inflamatoria. Está demostrado que los patógenos o sus partes (patrones moleculares asociados con patógenos, PAMP's) tienen receptores específicos del tipo *Toll Like receptors* (TLR) y que los lipopolisacáridos de los gérmenes gramnegativos son reconocidos por TLR4, mientras que el ácido lipoteicoico de los grampositivos es reconocido por el TLR2, que inician vías distintas de activación de la cascada inflamatoria.<sup>14</sup>

La producción de procalcitonina, que se produce en respuesta a las endotoxinas o a mediadores

de tipo IL-1b, TNF- $\alpha$  e IL-6, se ve afectada por el tipo de vía activada. Se ha reportado mayor producción de IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10 en sepsis por gramnegativos lo que indirectamente refleja mayor producción de procalcitonina.<sup>14</sup> La sobreexpresión de la procalcitonina es atenuada por el interferón gamma (INF-g), una citocina que se libera en respuesta a las infecciones virales, motivo por el que la procalcitonina se considera específica para las infecciones bacterianas y poco útil en las infecciones virales.<sup>15</sup> Con estas premisas se sugiere que la procalcitonina sérica se eleva en mayor proporción en infecciones bacterianas por gramnegativos.

## CONCLUSIONES

Las concentraciones de procalcitonina son consistentes con el tipo de infección, sobre todo en pacientes con bacteriemia por gramnegativos, por lo que podría considerarse como marcador diagnóstico en pacientes con sospecha de infecciones sistémicas por gramnegativos y determinar la elección del esquema antimicrobiano inicial, aunque deben realizarse más estudios.

## REFERENCIAS

1. Lawrence K. Pediatric sepsis and multiorgan dysfunction syndrome: progress and continued challenges. *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* 2011;23:323-37.
2. Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. *Crit. Care Clin.* 2011;27:253-63.
3. Pavic M, Bronic A, Milevoj Kopcinovic L. Procalcitonin in systemic and localized bacterial infection. *Biochem. Medica.* 2010;236-41.
4. 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. *Lancet.* 2004;363:600-7.
5. 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.
6. Díaz García R, Ojuo Izcue P, Guevara Ramírez P, Guillén Campuzano E, Marín Soria JL, Muñoz Pérez M, et al. Procal-



- citonina: utilidad y recomendaciones para su medición en el laboratorio [Internet]. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular; 2011. Available from: [http://www.seqc.es/es/Publicaciones/2/10/Comision\\_de\\_Magnitudes\\_biologicas\\_relacionadas\\_con\\_la\\_urgencia\\_medica\\_-\\_Documentos\\_definitivos\\_/](http://www.seqc.es/es/Publicaciones/2/10/Comision_de_Magnitudes_biologicas_relacionadas_con_la_urgencia_medica_-_Documentos_definitivos/)
7. Fernández Lopez A, Luaces Cubells C, García García JJ, Fernández Pou J, Spanish Society of Pediatric Emergencies. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2003;22:895-903.
  8. Crespo-Marcos D, Rey-Galán C, López-Herce-Cid J, Crespo-Hernández M, Concha-Torre A, Pérez-Solís D. [Kinetics of C-reactive protein and procalcitonin after paediatric cardiac surgery]. *An. Pediatria Barc. Spain* 2003. 2010;73:162-8.
  9. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J. Intern. Med.* 2013;28:285-91.
  10. Luong Ba K, Harbarth S, Carballo S. [Procalcitonin: should it be measured systemically. *Rev. Médicale Suisse.* 2013;9:1881-2, 1884-5.
  11. Mehanic S, Baljic R. The importance of serum procalcitonin in diagnosis and treatment of serious bacterial infections and sepsis. *Mater. Socio-Medica.* 2013;25:277-81.
  12. Brodska H, Malickova K, Adamlova V, et. al. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram negative sepsis from gram negative and fungal sepsis. *Clin Exp Media.* 2013; 13(3):165-70.
  13. Abe R, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Tateishi Y. Gram negative Bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than gram positive bacteremia. *Crit Care.* 2010.14:R27
  14. Gao H, Evans TW, Finney SJ. Bench-to-bedside review: Sepsis, severe sepsis and septic shock –does the nature of the infecting organism matter? *Crit Care.* 2008. 12(3):213.
  15. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med* 2011;9:107.