PROCALCITONINA Y SEPSIS EN EL PACIENTE CRITICO

Introducción

La sepsis se define por el consenso Sepsis-3 como la disfunción orgánica potencialmente mortal ocasionada por una respuesta desregulada del huésped a una infección.

En la actualidad, la sepsis representa un problema de salud a nivel mundial, ocupando aproximadamente 2 % de todas las hospitalizaciones en países desarrollados, 6 a 30 % de los pacientes en unidad de cuidados intensivos y una mortalidad que ronda entre el 28-56 %. La incidencia de sepsis ha ido aumentando, esto se atribuye a la combinación de múltiples factores, como la edad avanzada de los pacientes, el aumento en número y complejidad de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, el mayor uso de drogas inmunosupresoras y el creciente número de infecciones por bacterias multirresistentes.

Cada hora de retraso del diagnóstico, atribuible a la falta de reconocimiento durante la admisión del paciente, se asocia con una reducción del 7 % en la supervivencia.

Las escalas SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) y especialmente qSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment) y NEWS2, que no incluyen parámetros de laboratorio en su cálculo) permiten identificar la disfunción orgánica mediante criterios clínicos sencillos, como alteraciones en la frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica y nivel de conciencia. Se utilizan para cuantificar la gravedad de la disfunción orgánica, correlacionándose con un aumento del 10% en la mortalidad por cada punto adicional.

La sepsis puede evolucionar a shock séptico. Éste se caracteriza por hipotensión persistente, necesidad de vasopresores y niveles elevados de lactato (>2mmol/L), y tiene una mortalidad de hasta el 40%.

La desregulación de la respuesta inmune de la sepsis produce:

1. Tormenta de citocinas: liberación masiva de mediadores inflamatorios (IL-6, TNF-α) que perpetúan la respuesta inflamatoria sistémica.
2. Alteraciones microvasculares: disminución de la perfusión tisular y generación de daño isquémico.
3. Fallos metabólicos: hipoxia y metabolismo anaerobio, reflejado en niveles elevados de lactato, que contribuyen a la disfunción multiorgánica y un alto riesgo de mortalidad.

La disfunción orgánica de la sepsis puede producir alteraciones analíticas inespecíficas, que se han de controlar mediante los siguientes parámetros analíticos:

• Glucemia: puede haber tanto hipoglucemia, por el aumento en la tasa metabólica, como hiperglucemia de estrés.

• Iones, incluido calcio. La hipocalcemia (calcio iónico < 1,1mmol/L o < 4,8 mg/dL) puede afectar a la función miocárdica y al tono vascular.

• Función renal, bilirrubina total y enzimas hepáticas ALT. Su alteración sugeriría la presencia de afectación renal o hepática, respectivamente.

• Estudio de coagulación: el aumento en el tiempo de protrombina (TP) y tiempo parcial de tromboplastina (aPTT) sugiere la presencia de coagulación intravascular diseminada (CID). El descenso del fibrinógeno y el aumento de los dímeros-D apoya la presencia de coagulopatía de consumo y CID. Estos parámetros están incluidos además dentro del Phoenix Sepsis Score.

• Hemograma: puede haber leucocitosis, un recuento leucocitario normal o leucopenia, relacionándose ésta última con un peor pronóstico. También la trombocitopenia (incluida en el Score SOFA pediátrico) y la neutropenia se relacionan con peor pronóstico.

• Gasometría arterial o venosa: el hallazgo más habitual es el de una acidosis metabólica, secundaria a la hipoperfusión tisular.

• Lactato sérico: un lactato inicial > 2 mmol/L sugiere hipoperfusión y se considera criterio de shock en el paciente adulto. Diferentes estudios muestran que valores > 3,5-4 mmol/L se asocian con mayor mortalidad y progresión a disfunción orgánica. Un valor > 5 mmol/L se considera uno de los criterios de shock séptico de acuerdo al Phoenix Sepsis Score.

La necesidad de diagnóstico temprano ha llevado a la búsqueda de un biomarcador específico, que además permita estratificación y pronóstico de riesgo y cuya variación permita monitorizar la evaluación posterior. La procalcitonina (PCT), ha revolucionado el manejo de la sepsis, permitiendo un diagnóstico más preciso y una gestión antibiótica más eficiente. Este enfoque, combinado con estrategias clínicas y el rol del laboratorio, ha mejorado significativamente la atención a pacientes críticos

Además de los biomarcadores, hay que mencionar la técnica de referencia para el diagnóstico microbiológico de la sepsis, los **hemocultivos.** Éstos son necesarios para el aislamiento del microorganismo causante y el estudio de la sensibilidad antibiótica. Deberían obtenerse, idealmente, antes del inicio del tratamiento antibiótico, siempre y cuando esto no vaya a suponer un retraso importante en el inicio en la administración del mismo.

También pueden cultivarse otras muestras clínicas (orina, líquidos estériles, secreciones respiratorias, etc.) en función del probable foco de infección.

Biomarcadores principales en sepsis:

Los biomarcadores son herramientas esenciales en el diagnóstico y manejo de la sepsis. Proporcionan información adicional al examen clínico, permitiendo detectar infecciones bacterianas realizando un diagnóstico precoz, cuantificar la gravedad y el riesgo de la infección y monitorizar la evolución de la enfermedad y respuesta y ajuste de los tratamientos.

En la siguiente gráfica se representa la cinética de los distintos biomarcadores relacionados con sepsis e infección.

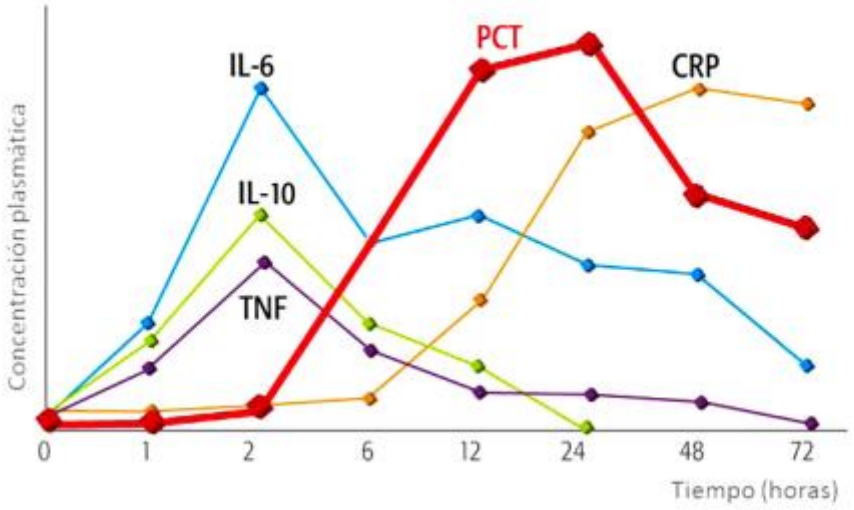

Figura 1. Cinética de los diferentes biomarcadores.

Como se puede observar, las citoquinas como IL-6, IL-10 y TNF tienen una cinética de liberación muy temprana y comienzan a elevarse tan solo una hora después del inicio del proceso. Sin embargo, estos biomarcadores se eliminan muy rápidamente dejándose de detectar poco tiempo después. Además, no son fácilmente medibles y tienen un coste elevado y aunque son indicadores iniciales de respuesta inflamatoria sistémica, cuando se elevan ante una infección no son específicos de etiología bacteriana con afectación sistémica, sino que también pueden elevarse en infecciones víricas o bacterianas localizadas.

Proteína C reactiva y procalcitonina han demostrado ser biomarcadores útiles para identificar riesgo de presentar una infección bacteriana invasiva.

Proteína C reactiva:

Es el biomarcador clásico utilizado.

La PCR es una proteína implicada en la fase aguda de la inflamación. Se trata de una proteína reactante de fase aguda de síntesis hepática en respuesta a cualquier tipo de inflamación o daño tisular, incluyendo infecciones víricas, bacterianas localizadas, traumatismos, neoplasias, quemaduras, infartos tisulares, etc. Aunque la IL-6 es el principal estímulo para la síntesis de PCR, otras citoquinas como la IL-8 e IL-10 también intervienen en su producción.

Además de por su baja especificidad, la utilidad de la PCR para el diagnóstico precoz de infección está limitada por su cinética, ya que comienza a elevarse a las 12 horas, y alcanza su concentración máxima a las 48 horas, con posterioridad a la elevación de otros biomarcadores de mayor utilidad diagnóstica como la procalcitonina (PCT). Además, el hígado continúa

sintetizando PCR durante varios días, incluso cuando el estímulo inflamatorio ha desaparecido, por lo que su concentración puede estar elevada aun cuando la infección esté remitiendo, circunstancia que limita su posible valor pronóstico y su utilización para guiar la terapia antibiótica. A pesar de las limitaciones citadas, la PCR es una magnitud incluida en prácticamente todos los catálogos de pruebas de los laboratorios de urgencias de nuestro país y cuya medida se mantiene en las recomendaciones de determinadas sociedades, probablemente pendientes de revisión en base a los nuevos conocimientos relativos a marcadores biológicos de infección.

Procalcitonina:

La PCT es el precursor polipeptídico de la calcitonina (CT), hormona implicada en la homeostasis del calcio y que es sintetizada a partir del gen CALC-I situado en el cromosoma 11. En condiciones fisiológicas la transcripción del gen y formación del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) ocurre selectivamente en determinadas células: las células C de la tiroides y algunas células neuroendocrinas del pulmón. A partir de este ARNm se sintetiza la preprocalcitonina, formada por 141 aminoácidos, precursor de la PCT, un péptido de 116 aminoácidos. La PCT está constituida por una región aminoterminal de 57 aminoácidos (N-PCT), una región media, la calcitonina de 32 aminoácidos (CT), y una región carboxiterminal con 21 aminoácidos, la katacalcina o peptido-I carboxiterminal de CT (CCP-I). Por acción de la prohormona convertasa, la PCT se fragmenta en NPCT y el conjugado CT- CCP-I que nuevamente por proteólisis se transforma en CT inmadura, que tras un proceso de amidación en los gránulos C de las células del tiroides se convierte en CT madura, y CCP-I libre. Dado que la conversión de la PCT en CT se produce antes de la secreción al torrente sanguíneo, y que sólo una débil transcripción extratiroidea del gen CALC-I ocurre en ausencia de infección, la concentración de PCT en individuos sanos es muy baja y valores inferiores a 0,05 ng/mL son considerados normales.

En situaciones de inflamación sistémica se produce una activación generalizada de la expresión del gen CALC-I, de manera que todo el organismo se comporta como una glándula endocrina. Si en condiciones normales sólo se detecta el ARNm de la calcitonina en tiroides y pulmón, en las sepsis puede encontrarse en tejidos y órganos tan dispares como el bazo, hígado, testículos, grasa o cerebro. La elevación de las concentraciones de precursores de CT en sangre durante la infección se produce casi exclusivamente a expensas de las células extratiroideas, actuando como estímulos las endotoxinas bacterianas y las citoquinas proinflamatorias. Sin embargo, apenas hay incremento de la CT madura en sangre, dado que fuera del sistema neuroendocrino las células carecen de los gránulos y enzimas necesarios para su procesamiento. Además, las propias señales secretadas durante la infección bacteriana, que actúan como estímulo de la síntesis de PCT, inhiben su conversión en CT. Sin embargo, en la infección vírica la concentración de PCT es baja, debido a la acción del interferón-gamma (IFN-γ), citoquina liberada durante la misma.

Respecto a su cinética, la inducción de la PCT es rápida, detectándose a las 3-6 horas tras el estímulo bacteriano, alcanzando el pico a las 12-24 horas y con una vida media de 24-36 horas (Figura 1). En ausencia de estímulo, los niveles se normalizan en 72 horas mientras que, si la concentración de PCT se mantiene elevada, es indicativo de mal pronóstico. Un valor aislado de PCT se relaciona con la gravedad del proceso y su determinación seriada es útil para predecir la

evolución clínica y tiene valor predictivo de mortalidad. La no disminución del 80% del valor inicial a 4 días supone una ratio de mortalidad de prácticamente el doble que su disminución en un 80%.

La vía específica de eliminación de la PCT no ha sido establecida, aunque probablemente sea degradada por proteólisis. Según los estudios realizados por Meisner y cols., la excreción renal de PCT es minoritaria, aproximadamente un tercio de la concentración plasmática. Aun así, la insuficiencia renal puede disminuir el aclaramiento de PCT, alargando su vida media y, por tanto, afectando a la concentración en sangre.

No se puede afirmar que la PCT sea el biomarcador ideal de infección, ya que se pueden observar incrementos de su concentración en condiciones no infecciosas.

Falsos positivos:

- En los neonatos se encuentran concentraciones elevadas de forma fisiológica en sus primeras 48 horas de vida, período que algunos autores amplían hasta las 60 horas, con concentraciones incluso más elevadas en prematuros.

- Situaciones críticas, como politraumatismos, quemaduras graves, pancreatitis, cirugía mayor, shock cardiogénico prolongado, enfermedades autoinmunes, neoplasias, etc.,

Falsos negativos:

- Infecciones localizadas

- Neutropenia grave

A pesar de ello, en la actualidad es el biomarcador más útil en el diagnóstico de la infección y predicción de bacteriemia, la valoración de la severidad, la toma de decisiones respecto a la instauración del tratamiento antibiótico y una herramienta útil en su monitorización.

Indicaciones e Interpretación de valores de PCT:

La determinación de la PCT nos ayuda a predecir infección bacteriana, distinguiendo esta de infecciones víricas y otros procesos inflamatorios, y a diferenciar entre infección bacteriana localizada y sistémica.

Es importante destacar que la procalcitonina no debe ser utilizada de manera aislada, sino en combinación con la evaluación clínica y otros datos microbiológicos para tomar decisiones terapéuticas.

Tiene gran utilidad en el pronóstico, incluyendo a pacientes ancianos, onco-hematológicos, neutropénicos.

De esta manera la medición de un valor aislado de PCT nos dará una idea de la gravedad del proceso.

La interpretación de los valores de PCT obtenidos puede hacerse de la siguiente manera:

- < 0,5 ng/mL: Individuos sanos, procesos inflamatorios crónicos, infecciones víricas e infecciones bacterianas localizadas. La presencia de sepsis, sepsis severa o shock séptico son improbables.

- 0,5-2 ng/mL: Infecciones víricas e infecciones bacterianas localizadas. La presencia de shock séptico es improbable, pero la sepsis es posible. Se recomiendo hacer determinaciones seriadas.

- 2-10 ng/mL: Infección bacteriana sistémica (sepsis) muy probable. Se aconseja iniciar tratamiento antibiótico.

- > 10 ng/mL: Sepsis severa o shock séptico muy probables, existe riesgo de desarrollar fallo multiorgánico. Es necesario iniciar tratamiento antibiótico.

De una manera similar, en la siguiente tabla (Tabla 1) se hace referencia a las principales aplicaciones de la PCT, así como los valores para su interpretación en cada caso.

Sanos < 0,05
Posible infección bacteriana > 0,1
Probable infección bacteriana > 0,25
Posible sepsis (gravedad clínica) > 0,5
Probable bacteriemia > 1-2
Posible SG-SS> 5-10 ng/ml *SG: sepsis grave; SS: shock séptico.*
Pacientes con infección viral < 0,5
Pacientes con infección bacteriana localizada < 0,5
Inflamación crónica y enfermedades autoinmunes < 0,5

Tabla 1: Resumen interpretación de valores de PCT (ng/mL) obtenidos.

La **desescalada de antibióticos basada en niveles de procalcitonina** es una estrategia recomendada en el manejo de la sepsis y el shock séptico. Según las guías de la Surviving Sepsis Campaign, publicadas por la Society of Critical Care Medicine, el American College of Chest Physicians y la Infectious Diseases Society of America, el uso de procalcitonina puede guiar la duración del tratamiento antimicrobiano en pacientes con sepsis.

La evidencia de 14 ensayos clínicos aleatorizados (n = 4,499 pacientes) sugiere que el manejo basado en procalcitonina puede mejorar la mortalidad (RR 0.89; IC 95%, 0.80 a 0.99) y reducir la

exposición a antibióticos, aunque no afecta la duración de la estancia en UCI o en el hospital. Sin embargo, la calidad general de la evidencia se considera baja debido a la variabilidad en los algoritmos de tratamiento, la frecuencia de monitoreo de procalcitonina y los umbrales para la discontinuación de antibióticos.

En resumen, la desescalada de antibióticos basada en niveles de procalcitonina es una práctica respaldada por la Surviving Sepsis Campaign, con beneficios potenciales en la reducción de la mortalidad y la exposición a antibióticos, aunque la evidencia es de baja calidad y se necesita más investigación para estandarizar su uso.

Indicaciones e interpretación de procalcitonina en pacientes pediátricos:

- Síndrome febril de menos de 24 horas de evolución (priorizar en menores de 36 meses de edad con fiebre sin foco si indicado según protocolo específico).

- Sospecha de sepsis

- Diagnóstico diferencial de patologías graves: Pielonefritis aguda (PNA)/cistitis, meningitis vírica/bacteriana, neumonía vírica/bacteriana, artritis séptica/sinovitis, etc.

- Seguimiento de la evolución de un proceso infeccioso para valorar la retirada precoz de antibiótico.

Puntos de corte:

- Fiebre sin foco < 36 meses, PNA, bronquiolitis febril, neumonía, artritis: > 0’5 ng/mL

- Meningitis, sepsis: > 1 ng/mL

- Drepanocitosis con fiebre sin foco: > 2 ng/mL

<u>Código sepsis intrahospitalario:</u>

El protocolo intrahospitalario para la sepsis prioriza la detección precoz, inicio inmediato de terapia antibiótica y soporte hemodinámico al paciente.

Los elementos clave del código sepsis se basan en la identificación de los signos clínicos de sepsis/shock séptico: Frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, presión arterial sistólica, frecuencia cardiaca, nivel o estado de alerta y temperatura.

Biomarcadores como procalcitonina, PCR y lactato sirven para reforzar el diagnóstico inicial. Una intervención temprana iniciando el tratamiento antibiótico en las primeras 4 – 6 horas debe incidir en la reducción de la mortalidad y del tiempo de hospitalización de los pacientes con sepsis.

Conclusiones:

La sepsis representa un desafío clínico y analítico que requiere una estrategia multidisciplinaria.

La integración de la procalcitonina como biomarcador esencial en el manejo de la sepsis ha mejorado significativamente los resultados clínicos. Su capacidad para diferenciar infecciones bacterianas, guiar la terapia antibiótica y monitorizar la evolución del paciente la convierte en una herramienta indispensable en la práctica clínica. Sin embargo, su uso debe estar respaldado por una evaluación clínica integral, algoritmos bien definidos y el soporte constante de los laboratorios clínicos para maximizar su efectividad en pacientes críticos.

Paloma Salas Gómez-Pablos
Responsable Laboratori Urgències CST
CATLAB
Tel. 93.731.00.07 - ext. 7121 / 609016262
psalas@catlab.cat

Ana Pardo
Responsable Lab. Urgències Hospital Mútua de Terrassa
CATLAB
Tel. 93.736.50.50 - ext. 19403 / 608.36.70.36
apardo@catlab.cat

Diana Visiedo
Responsable Lab. Urgències Martorell
CATLAB
Tel. 93.774.20.20 - ext. 15000 / 630.994.729
dvisiedo@catlab.cat

Bibliografía:

Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. Clin Chem Lab Med. 2019 Aug 27;57(9):1308-1318

Philipp Schuetz. How to best use procalcitonin to diagnose infections and manage antibiotic treatment. Clin Chem Lab Med 2023; 61(5): 822–828

Kevin J. Downes, Julie C. Fitzgerald, Scott L. Weiss Utility of Procalcitonin as a Biomarker for Sepsis in Children

Laura Molina, Julia García. Nuevos marcadores de sepsis. Código sepsis. Formación continuada AEFA 2022

Laura Evans, Andrew Rhodes Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Critical Care Medicine November 2021 • Volume 49 • Number 11

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021 Critical Care Medicine 49(11):p e1063-e1143, November 2021. | DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337