

PROCALCITONINA I SÈPSIA EN EL PACIENT CRÍTIC.

Introducció:

La sèpsia es defineix pel consens Sèpsia-3 com la disfunció orgànica potencialment mortal ocasionada per una resposta desregulada de l'hoste a una infecció.

En l'actualitat, la sèpsia representa un problema de salut a nivell mundial, ocupant aproximadament 2% de totes les hospitalitzacions en països desenvolupats, entre el 6% i el 30% dels pacients en unitat de vigilància intensiva i una mortalitat que ronda entre el 28 i el 56%. La incidència de sèpsia ha anat augmentant, això s'atribueix a la combinació de múltiples factors, com l'edat avançada dels pacients, l'augment en número i complexitat de procediments diagnòstics i terapèutics, el major ús de drogues immunosupressores i el creixent nombre d'infeccions per bacteris multiresistents.

Cada hora de retard del diagnòstic, atribuïble a la falta de reconeixement durant l'admissió del pacient, s'associa amb una reducció del 7% en la supervivència.

Les escales SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) i especialment qSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment) i NEWS2, que no inclouen paràmetres de laboratori en el seu càlcul, permeten identificar la disfunció orgànica mitjançant criteris clínics senzills, com a alteracions en la freqüència respiratòria, pressió arterial sistòlica i nivell de consciència. S'utilitzen per a quantificar la gravetat de la disfunció orgànica, correlacionant-se amb un augment del 10% en la mortalitat per cada punt addicional.

La sèpsia pot evolucionar a xoc sèptic. Aquest es caracteritza per hipotensió persistent, necessitat de vasopressors i nivells elevats de lactat ($>2\text{mmol/L}$), i té una mortalitat de fins al 40%.

La desregulació de la resposta immune de la sèpsia produeix:

1. Tempesta de citocines: alliberament massiu de mediadors inflamatoris (IL6, TNF- α) que perpetuen la resposta inflamatòria sistèmica.
2. Alteracions microvasculars: disminució de la perfusió tissular i generació de mal isquèmic.
3. Fallades metabòliques: hipòxia i metabolisme anaerobi, reflectit en nivells elevats de lactat, que contribueixen a la disfunció multiorgànica i un alt risc de mortalitat.

La disfunció orgànica de la sèpsia pot produir alteracions analítiques inespecífiques, que s'han de controlar mitjançant els següents paràmetres:

Catlab Informa

- Glucèmia: pot haver-hi tant hipoglucèmia, per l'augment en la taxa metabòlica, com hiperglucèmia d'estrès.
- Ions (inclòs calci): La hipocalcèmia (calci iònic $< 1,1\text{mmol/L}$ o $< 4,8\text{ mg/dl}$) pot afectar la funció miocàrdica i al to vascular.
- Funció renal, bilirubina total i enzims hepàtics ALT: La seva alteració suggeriria la presència d'afectació renal o hepàtica, respectivament.
- Estudi de coagulació: l'augment en el temps de protrombina (TP) i temps parcial de tromboplastina (aPTT) suggereix la presència de coagulació intravascular disseminada (CID). El descens del fibrinogen i l'augment dels dímers-D dona suport a la presència de coagulopatia de consum i CID. Aquests paràmetres estan inclosos a més dins del Phoenix Sèpsia Score.
- Hemograma: pot haver-hi leucocitosis, un recompte leucocitari normal o leucopènia, relacionant-se aquesta última amb un pitjor pronòstic. També la trombocitopènia (inclosa en el Score SOFA pediàtric) i la neutropènia es relacionen amb pitjor pronòstic.
- Gasometria arterial o venosa: la troballa més habitual és el d'una acidosi metabòlica, secundària a la hipoperfusió tissular.
- Lactat sèric: un lactat inicial $> 2\text{ mmol/L}$ suggereix hipoperfusió i es considera criteri de xoc en el pacient adult. Diferents estudis mostren que valors $>3,5\text{-}4\text{ mmol/L}$ s'associen amb major mortalitat i progressió a disfunció orgànica. Un valor $>5\text{ mmol/L}$ es considera un dels criteris de xoc sèptic d'acord amb el Phoenix Sèpsia Score.

La necessitat d'un diagnòstic primerenc ha portat a la cerca d'un biomarcador específic, que a més permeti estratificació i pronòstic de risc i la variació del qual permeti monitorar l'avaluació posterior. La procalcitonina (PCT), ha revolucionat el maneig de la sèpsia, permetent un diagnòstic més precís i una gestió antibiòtica més eficient. Aquest enfocament, combinat amb estratègies clíniques i el rol del laboratori, ha millorat significativament l'atenció a pacients crítics.

A més dels biomarcadors, cal esmentar que la tècnica de referència per al diagnòstic microbiològic de la sèpsia són els hemocultius. Aquests són necessaris per a l'aïllament del microorganisme causant i l'estudi de la sensibilitat antibiòtica. Haurien d'obtenir-se, idealment, abans de l'inici del tractament antibiòtic, sempre que això no vagi a suposar un retard important en l'inici en l'administració d'aquest.

També poden cultivar-se altres mostres clíniques (orina, líquids estèrils, secrecions respiratòries, etc.) en funció del probable focus d'infecció.

Catlab Informa

Biomarcadors principals en sèpsia:

Els biomarcadors són eines essencials en el diagnòstic i maneig de la sèpsia. Proporcionen informació addicional a l'examen clínic, permetent detectar infeccions bacterianes realitzant un diagnòstic precoç, quantificar la gravetat i el risc de la infecció i monitorar l'evolució de la malaltia i resposta i ajust dels tractaments.

En el següent gràfic es representa la cinètica dels diferents biomarcadors relacionats amb sèpsia i infecció.

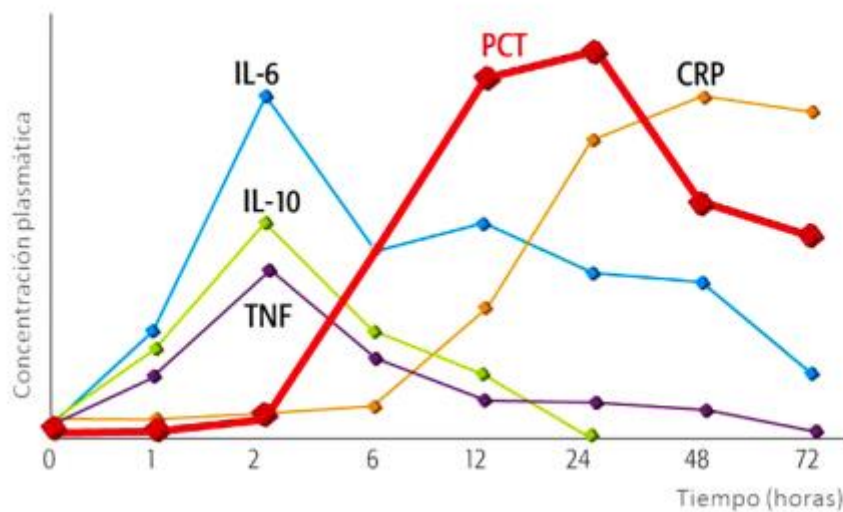


Figura 1. Cinètica dels diferents biomarcadors.

Com es pot observar, les citocines com IL-6, IL-10 i TNF tenen una cinètica d'alliberament ràpida i comencen a elevar-se en només una hora després de l'inici del procés. No obstant això, aquests biomarcadors s'eliminen molt ràpidament, deixant-se de detectar en poc temps. A més, no són fàcilment mesurables i tenen un cost elevat i, encara que són indicadors inicials de resposta inflamatòria sistèmica, quan s'eleva davant una infecció no són específics d'etiologia bacteriana amb afectació sistèmica, sinó que també poden elevar-se en infeccions víriques o bacterianes localitzades.

Proteïna C reactiva i procalcitonina han demostrat ser biomarcadors útils per a identificar risc de presentar una infecció bacteriana invasiva.

Proteïna C reactiva:

És el biomarcador clàssic utilitzat.

Catlab Informa

La PCR és una proteïna implicada en la fase aguda de la inflamació. Es tracta d'una proteïna reactant de fase aguda de síntesi hepàtica en resposta a qualsevol tipus d'inflamació o mal tissular, incloent-hi infeccions víriques, bacterianes localitzades, traumatismes, neoplàsies, cremades, infarts tissulars, etc. Encara que la IL-6 és el principal estímul per a la síntesi de PCR, altres citocines com la IL-8 i IL-10 també intervenen en la seva producció.

A més de per la seva baixa especificitat, la utilitat de la PCR per al diagnòstic precoç d'infecció està limitada per la seva cinètica, ja que comença a elevar-se a les 12 hores, i aconsegueix la seva concentració màxima a les 48 hores, amb posterioritat a l'elevació d'uns altres biomarcadors de major utilitat diagnòstica com la procalcitonina (PCT). A més, el fetge continua sintetitzant PCR durant diversos dies, fins i tot quan l'estímul inflamatori ha desaparegut, per la qual cosa la seva concentració pot estar elevada encara que la infecció estigui remitent, circumstància que limita el seu possible valor pronòstic i la seva utilització per a guiar la teràpia antibiòtica. Malgrat les limitacions citades, la PCR és una magnitud inclosa en pràcticament tots els catàlegs de proves dels laboratoris d'urgències del nostre país i la mesura del qual es manté en les recomanacions de determinades societats, probablement pendents de revisió sobre la base dels nous coneixements relatius a marcadors biològics d'infecció.

Procalcitonina:

La PCT és el precursor polipeptídic de la calcitonina (CT), hormona implicada en l'homeòstasi del calci i que és sintetitzada a partir del gen CALC-I situat en el cromosoma 11. En condicions fisiològiques la transcripció del gen i formació de l'àcid ribonucleic missatger (ARNm) ocorre selectivament en determinades cèl·lules: les cèl·lules C de la tiroide i algunes cèl·lules neuroendocrines del pulmó. A partir d'aquest ARNm es sintetitza la preprocalcitonina, formada per 141 aminoàcids, precursor de la PCT, un pèptid de 116 aminoàcids. La PCT està constituïda per una regió aminoterminal de 57 aminoàcids (N-PCT), una regió mitjana, la calcitonina de 32 aminoàcids (CT), i una regió carboxiterminal amb 21 aminoàcids, la katacalcina o peptido-I carboxiterminal de CT (CCP-I). Per acció de la prohormona convertasa, la PCT es fragmenta en NPCT i el conjugat CT- CCP-I que novament per proteòlisis es transforma en CT immadura, que després d'un procés de amidació en els grànuls C de les cèl·lules del tiroide es converteix en CT madura, i CCP-I lliure. Atès que la conversió de la PCT en CT es produeix abans de la secreció al torrent sanguini, i que només una feble transcripció extratiroidea del gen CALC-I ocorre en absència d'infecció, la concentració de PCT en individus sans és molt baixa i valors inferiors a 0,05 *ng/ml són considerats normals.

En situacions d'inflamació sistèmica es produeix una activació generalitzada de l'expressió del gen CALC-I, de manera que tot l'organisme es comporta com una glàndula

Catlab Informa

endocrina. Si en condicions normals només es detecta el ARNm de la calcitonina en tiroide i pulmó, en les sèpsies pot trobar-se en teixits i òrgans tan dispars com la melsa, fetge, testicles, greix o cervell. L'elevació de les concentracions de precursors de CT en sang durant la infecció es produeix gairebé exclusivament a costa de les cèl·lules extratiroideas, actuant com a estímuls les endotoxines bacterianes i les citocines proinflamatòries. No obstant això, pràcticament no hi ha increment de la CT madura en sang, atès que fora del sistema neuroendocrí les cèl·lules manquen dels grànuls i enzims necessaris per al seu processament. A més, els propis senyals secretats durant la infecció bacteriana, que actuen com a estímuls de la síntesi de PCT, inhibeixen la seva conversió en CT. No obstant això, en la infecció vírica la concentració de PCT és baixa, a causa de l'acció de l'interferó-gamma (IFN- γ), citocina alliberada durant aquesta.

Respecte a la seva cinètica, la inducció de la PCT és ràpida, detectant-se a les 3-6 hores després de l'estímul bacterià, aconseguint el pic a les 12-24 hores i amb una vida mitjana de 24-36 hores (Figura 1). En absència d'estímul, els nivells es normalitzen en 72 hores mentre que, si la concentració de PCT es manté elevada, és indicatiu de mal pronòstic. Un valor aïllat de PCT es relaciona amb la gravetat del procés i la seva determinació seriada és útil per a predir l'evolució clínica i té valor predictiu de mortalitat. La no disminució del 80% del valor inicial a 4 dies suposa una ràtio de mortalitat de pràcticament el doble que la seva disminució en un 80%.

La via específica d'eliminació de la PCT no ha estat establerta, encara que probablement és degradada per proteòlisi. Segons els estudis realitzats per Meisner i col·ls., l'excreció renal de PCT és minoritària, aproximadament un terç de la concentració plasmàtica. Així i tot, la insuficiència renal pot disminuir l'aclariment de PCT, allargant la seva vida mitjana i, per tant, afectant la concentració en sang.

No es pot afirmar que la PCT sigui el biomarcador ideal d'infecció, ja que es poden observar increments de la seva concentració en condicions no infeccioses.

Falsos positius:

- En els nounats es troben concentracions elevades de manera fisiològica en les seves primeres 48 hores de vida, període que alguns autors amplien fins a les 60 hores, amb concentracions fins i tot més elevades en prematurs.
- Situacions crítiques, com a politraumatismes, cremades greus, pancreatitis, cirurgia major, xoc cardiogènic perllongat, malalties autoimmunes, neoplàsies, etc.,

Catlab Informa

Falsos negatius:

- Infeccions localitzades
- Neutropènia greu

Malgrat això, en l'actualitat és el biomarcador més útil en el diagnòstic de la infecció i predicció de bacterièmia, la valoració de la severitat, la presa de decisions respecte a la instauració del tractament antibiòtic i una eina útil en el seu monitoratge.

Indicacions i interpretació de valors de PCT:

La determinació de la PCT ens ajuda a predir infecció bacteriana, distingint aquesta d'infeccions víriques i altres processos inflamatoris, i a diferenciar entre infecció bacteriana localitzada i sistèmica.

Té gran utilitat en el pronòstic, incloent-hi pacients d'edat avançada, onco-hematològics, neutropènics.

D'aquesta manera la mesura d'un valor aïllat de PCT ens donarà una idea de la gravetat del procés.

La interpretació dels valors de PCT obtinguts pot fer-se de la manera següent:

- < 0,5 ng/mL: Individus sans, processos inflamatoris crònics, infeccions víriques i infeccions bacterianes localitzades. La presència de sèpsia, sèpsia severa o xoc sèptic són improbables.
- 0,5-2 ng/mL: Infeccions víriques i infeccions bacterianes localitzades. La presència de xoc sèptic és improbable, però la sèpsia és possible. Es recomana fer determinacions seriades.
- 2-10 ng/mL: Infecció bacteriana sistèmica (sèpsia) molt probable. S'aconsella iniciar tractament antibiòtic.
- > 10 ng/mL: Sèpsia severa o xoc sèptic molt probables, existeix risc de desenvolupar fallada multiorgànica. És necessari iniciar tractament antibiòtic.

D'una manera similar, en la següent taula (Taula 1) es fa referència a les principals aplicacions de la PCT, així com els valors per a la seva interpretació en cada cas.

Catlab Informa

Sanos < 0,05
Posible infecció bacteriana > 0,1
Probable infecció bacteriana > 0,25
Posible sepsis (gravetat clínica) > 0,5
Probable bacterièmia > 1-2
Posible SG-SS> 5-10 ng/ml <i>SG: sepsis grave; SS: shock séptico.</i>
Pacientes con infecció viral < 0,5
Pacientes con infecció bacteriana localitzada < 0,5
Inflamació crònica y enfermedades autoimmunes < 0,5

Taula 1: Resum interpretació de valors de PCT (ng/mL) obtinguts.

La desescalada d'antibiòtics basada en nivells de procalcitonina és una estratègia recomanada en el maneig de la sèpsia i el xoc sèptic. Segons les guies de la Surviving Sepsis Campaign, publicades per la Society of Critical Care Medicine, el American College of Chest Physicians i la Infectious Diseases Society of America, l'ús de procalcitonina pot guiar la durada del tractament antimicrobià en pacients amb sèpsia.

L'evidència de 14 assajos clínics aleatoritzats (n = 4,499 pacients) suggereix que el maneig basat en procalcitonina pot millorar la mortalitat (RR, 0.89; IC 95%, 0.80 a 0.99) i reduir l'exposició a antibiòtics, encara que no afecta la durada de l'estada en UCI o a l'hospital. No obstant això, la qualitat general de l'evidència es considera baixa a causa de la variabilitat en els algorismes de tractament, la freqüència de monitoratge de procalcitonina i els llindars per a la discontinuació d'antibiòtics.

En resum, la desescalada d'antibiòtics basada en nivells de procalcitonina és una pràctica recolzada per la Surviving Sepsis Campaign, amb beneficis potencials en la reducció de la mortalitat i l'exposició a antibiòtics, encara que l'evidència és de baixa qualitat i es necessita més recerca per a estandarditzar el seu ús.

Indicacions i interpretació de procalcitonina en pacients pediàtrics:

- Síndrome febril de menys de 24 hores d'evolució (prioritzar en menors de 36 mesos d'edat amb febre sense focus si indicat segons protocol específic).
- Sospita de sèpsia

Catlab Informa

- Diagnòstic diferencial de patologies greus: Pielonefritis aguda (PNA)/cistitis, meningitis vírica/bacteriana, pneumònia vírica/bacteriana, artritis sèptica/sinovitis, etc.

- Seguiment de l'evolució d'un procés infecciós per a valorar la retirada precoç d'antibiòtic.

Punts de tall:

- Febre sense focus < 36 mesos, PNA, bronquiolitis febril, pneumònia, artritis: > 0'5 ng/mL

- Meningitis, sèpsia: > 1 ng/mL

- Drepanocitosi amb febre sense focus: > 2 ng/mL

Codi sèpsia intrahospitalari:

El protocol intrahospitalari per a la sèpsia prioritza la detecció precoç, l'inici immediat de teràpia antibiòtica i el suport hemodinàmic al pacient.

Els elements clau del codi sèpsia es basen en la identificació dels signes clínics de sèpsia/xoc sèptic: freqüència respiratòria, saturació d'oxigen, pressió arterial sistòlica, freqüència cardíaca, nivell o estat d'alerta i temperatura. Biomarcadors com a procalcitonina, PCR i lactat serveixen per a reforçar el diagnòstic inicial. Una intervenció primerenca iniciant el tractament antibiòtic en les primeres 4 – 6 hores ha d'incidir en la reducció de la mortalitat i del temps d'hospitalització dels pacients amb sèpsia.

Conclusions:

La sèpsia representa un desafiament clínic i analític que requereix una estratègia multidisciplinària.

La integració de la procalcitonina com a biomarcador essencial en el maneig de la sèpsia ha millorat significativament els resultats clínics. La seva capacitat per a diferenciar infeccions bacterianes, guiar la teràpia antibiòtica i monitorar l'evolució del pacient la converteix en una eina indispensable en la pràctica clínica. No obstant això, el seu ús ha d'estar recolzat per una avaluació clínica integral, algorismes ben definits i el suport constant dels laboratoris clínics per a maximitzar la seva efectivitat en pacients crítics.

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

Catlab Informa

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

Catlab Informa

Bibliografia:

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. Weissb,Utility of Procalcitonin as a Biomarker for Sepsis in Children

Laura Molina, Julia García. Nuevos marcadores de sepsis. Código sepsis. Fonmación 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
