

Carrera de Posgrado

Especialización en Clínica Médica

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.

UTILIDAD DE LA PROCALCITONINA COMO BIOMARCADOR EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y SOSPECHA DE INFECCIÓN.

Alumno: Francisco Javier Consiglio.

Tutores: Mariana Lagrutta. Roberto Parodi.

Servicio de Clínica Médica.

Hospital provincial del Centenario.



CENTENARIO
HOSPITAL PROVINCIAL



ÍNDICE

1) Resumen.	página 4.
2) Palabras clave.	página 4.
3) Introducción, hipótesis y objetivos.	página 5.
4) Material y métodos.	página 5.
5) Resultados.	página 7.
6) Discusión.	página 17.
7) Conclusiones.	página 19.
8) Anexo: consentimiento informado.	página 20.
9) Bibliografía	página 22.

RESUMEN

Introducción:

En pacientes con enfermedades autoinmunes (EA) resulta importante distinguir entre interconurrencia infecciosa y reactivación dado que éstas conllevan diferente pronóstico, terapéutica y seguimiento. La procalcitonina (PCT) se ha propuesto como biomarcador y su utilización se ha estudiado en enfermedades autoinmunes, particularmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) para contribuir en el diagnóstico diferencial.

Materiales y Métodos:

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con EA evaluados por sospecha de infección o reactivación, de manera prospectiva desde julio 2012 a abril 2014 en el Hospital Provincial Centenario. Se realizaron los cuidados estándares, incluyendo la determinación de PCT, proteína C reactiva (PCR), velocidad de eritrosedimentación (VES) y conteo de glóbulos blancos (GB). Para el análisis se utilizaron tests no paramétricos y se consideró estadísticamente significativo una $p < 0,05$.

Resultados:

Se analizaron 34 historias clínicas, de 29 pacientes. La edad promedio 37 años, 79% mujeres. La EA prevalente fue LES (52%). Se agruparon los pacientes en infectados ($n=15$), reactivados ($n=15$), y diagnóstico indefinido ($n=4$). Dentro del grupo reactivados dos subgrupos: con sospecha inicial de infección ($n=7$), y sin sospecha inicial de infección ($n=8$). Los GB, la VES y la PCR no mostraron diferencias entre los grupos. La PCT arroja diferencias estadísticamente significativas entre los infectados con una media de $22,42 \pm 48,22$ ng/mL comparado con los reactivados, y sus subgrupos (con y sin sospecha de infección). Con un punto de corte (pc) de 0,2 ng/mL se obtuvo una sensibilidad (S) de 67%, una especificidad (E) de 93%, un valor predictivo positivo (VPP) de 90,5%, y un valor predictivo negativo (VPN) de 73,8% en detección de infecciones. En infecciones bacterianas no localizadas la

PCR es significativamente más elevada que en reactivaciones, con pc 41,5 ng/dL, S 67%, E 77%. La PCT en este grupo es más elevada, respecto de los reactivados. Con pc 0,25 ng/mL S 88%, E 94%, VPN 93% y VPP 90%. En el subgrupo prevalente LES ($n=18$) sólo la PCT mostró diferencias significativas entre los infectados versus reactivados ($p=0,05$).

Conclusión:

En pacientes con EA la VES no contribuyen en diagnóstico diferencial. Los GB y la PCR se encuentran aumentados en los pacientes infectados, y si bien en algunos subgrupos muestran diferencias significativas de acuerdo a la S, la E, y los valores predictivos no permiten diferenciar pacientes con claridad. La PCT ha mostrado estar elevada con diferencias significativas en los infectados versus reactivados, y de acuerdo a los valores de S, E y los valores predictivos permitiría en pacientes EA aumentar la probabilidad del diagnóstico de infecciones bacterianas no localizadas.

PALABRAS CLAVE

Procalcitonina. Enfermedades autoinmunes. Infección. Reactivación.

INTRODUCCIÓN

En pacientes con EA sistémicas u órgano-específicas que presentan síndrome febril, o sospecha de infección resulta importante distinguir entre intercurrentia infecciosa y reactivación de la enfermedad de base, dado que éstas conllevan diferente pronóstico, terapéutica y seguimiento, además de representar un real desafío para el médico internista. En este contexto los biomarcadores son útiles herramientas para el razonamiento clínico. Se conoce que los escalofríos, la leucocitosis, y la PCR elevada constituyen marcadores de infección (1), sin embargo la PCR y la VES también pueden estar elevados durante las reactivaciones. Por otro lado en casos de pacientes con infección pueden no presentar la leucocitosis como efecto de la terapia inmunosupresora (2). La procalcitonina (PCT) se ha propuesto como biomarcador de infecciones y su utilización se ha estudiado en EA, particularmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) (3,4, 5).

OBJETIVOS

El propósito de este estudio es evaluar la utilidad de la PCT como herramienta para distinguir entre infección o reactivación en pacientes enfermedades autoinmunes.

HIPÓTESIS

La PCT aumentaría sus valores en infecciones bacterianas, pudiéndose utilizar como una herramienta más para el diagnóstico diferencial en pacientes con EA tanto sistémicas como órgano-específicas con sospecha de infección versus reactivación.

MATERIALES Y MÉTODOS

PACIENTES:

Criterios de Inclusión:

Ingresaron a protocolo de estudio pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de EA que se atendieron en sala de internación o de emergencias del Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Argentina, por sospecha de infección o reactivación de enfermedad autoinmune, desde el mes de julio 2012 hasta el mes de abril 2014.

Criterios de exclusión:

Aquellos pacientes que ingresaron con sospecha de EA que no fue confirmada durante la internación fueron excluidos del estudio.

Grupo control:

Son pacientes con EA sin fiebre, que presentan una reactivación de la EA y se atendieron en sala de internación o de emergencias del hospital.

Protocolo:

Se le realizó la historia clínica habitual, radiografía de torax, laboratorio básico e ingresaron hemocultivos. Al momento de la evaluación inicial se determinaron valores de PCT, PCR, VES y conteo de GB. A su vez se solicitaron los estudios inmunológicos (FAN, ANCA, complemento, DNA nativo, FR) acorde a la patología de base. Otros estudios y cultivos según requerimiento de cada paciente. Todos los procedimientos fueron los estándares para la atención de estos pacientes, incluyendo las determinaciones de los biomarcadores.

Este estudio cuenta con la aprobación del comité de bioética del Hospital Provincial del Centenario, y previo a la inclusión se obtuvo el consentimiento informado.

La determinación de PCT se realizó con electroinmuno-

luminometría (VIDAS B.R.A.H.M.S PCT), una prueba automatizada mediante el uso de la técnica ELFA (Enzyme-Linked Fluorecent Assay) en suero de paciente estudiado, siendo necesaria la congelación de muestras en algunas oportunidades.

El límite de detección es 0,05 ng/ml, y la sensibilidad funcional de esta prueba es 0,09 ng/ml.

Definiciones de variables:

- **Fiebre:** se consideró paciente con fiebre cuando al examen físico se constató una temperatura axilar mayor a 38°C.
- **Infección definitiva:** se consideró aquellos pacientes con cultivos positivos, y/o evidencia clínica clara (infección de piel y partes blandas) y/o estudios por imágenes compatibles con infección (coleciones, abscesos).
- **Reactivación definitiva:** se consideró reactivación definitiva según criterio de evaluación integral del médico tratante, en todos los lúpicos se realizó el score de SLEDAI.
- **Diagnóstico indefinido:** Se incluyeron en este grupo aquellos pacientes en los cuales no se pudo definir luego de la valoración integral si se trató de una infección o una reactivación de la EA.

Los valores de procalcitonina no fueron utilizados para clasificar a los pacientes en estos grupos de pacientes.

Grupos de pacientes:

Se clasificaron según:

- **Infección definitiva (n=15):** confirmada según lo antedicho: estos pacientes pueden tener reactivación de la enfermedad o no.
- **Reactivación definitiva (n=15):** manifestaciones de reactivación según lo antedicho.
Se clasifican en dos subgrupos:

A. Reactivación con sospecha inicial de infección (n=7): Incluye los pacientes que ingresan con fiebre, y/o sospecha de infección por otro motivo en la evaluación inicial.

B. Reactivación sin sospecha inicial de infección (n=8): Son los pacientes reactivados sin signos que hagan sospechar de infección. Todos estos pacientes son el grupo control.

- **Diagnóstico indefinido (n=4):** según lo antedicho, no se pudo diferenciar infección ó reactivación con certeza.

Tres pacientes presentaban infecciones definitivas y a su vez reactivación de su enfermedad de base. Fueron incluidos para el análisis en el grupo infección.

Análisis estadístico:

Se calcularon las medidas estadísticas de resumen para los grupos estudiados. Se realizaron las comparaciones entre los grupos aplicando análisis estadísticos no paramétricos. Se consideró como estadísticamente significativa una probabilidad asociada menor que 0,05.

RESULTADOS

Se analizaron 37 episodios de 32 pacientes. 3 pacientes se excluyeron debido a que presentaron un diagnóstico final no compatible con enfermedad autoinmune (HIV-SIDA; hemorragia pulmonar no inmune; leucemia linfática aguda). Así el número de historias clínicas analizadas fue 34, de 29 pacientes.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA, Y EN RELACIÓN A LA ENFERMEDAD AUTOINMUNE

De los 34 episodios analizados 27 eran mujeres (79%) (Gráfico 1), la edad promedio fue 37 (18-65) años.



Gráfico 1. Distribución de la muestra por sexo.

La enfermedad autoinmune de base en 18 casos (52%) fue lupus eritematoso sistémico, además se incluyeron 3 pacientes con hepatitis autoinmune, 2 pacientes con artritis reumatoidea, dos casos con artritis idiopática juvenil, dos casos con eritrodermia psoriásica, un paciente con enfermedad de Still, un paciente con poliangeítis microscópica, una paciente con esclerodermia, una paciente con neuritis óptica bilateral autoinmune, una

paciente con enfermedad de Behçet, una paciente con síndrome antisintetasa, y una paciente con dermatomiositis. (Gráfico 2).

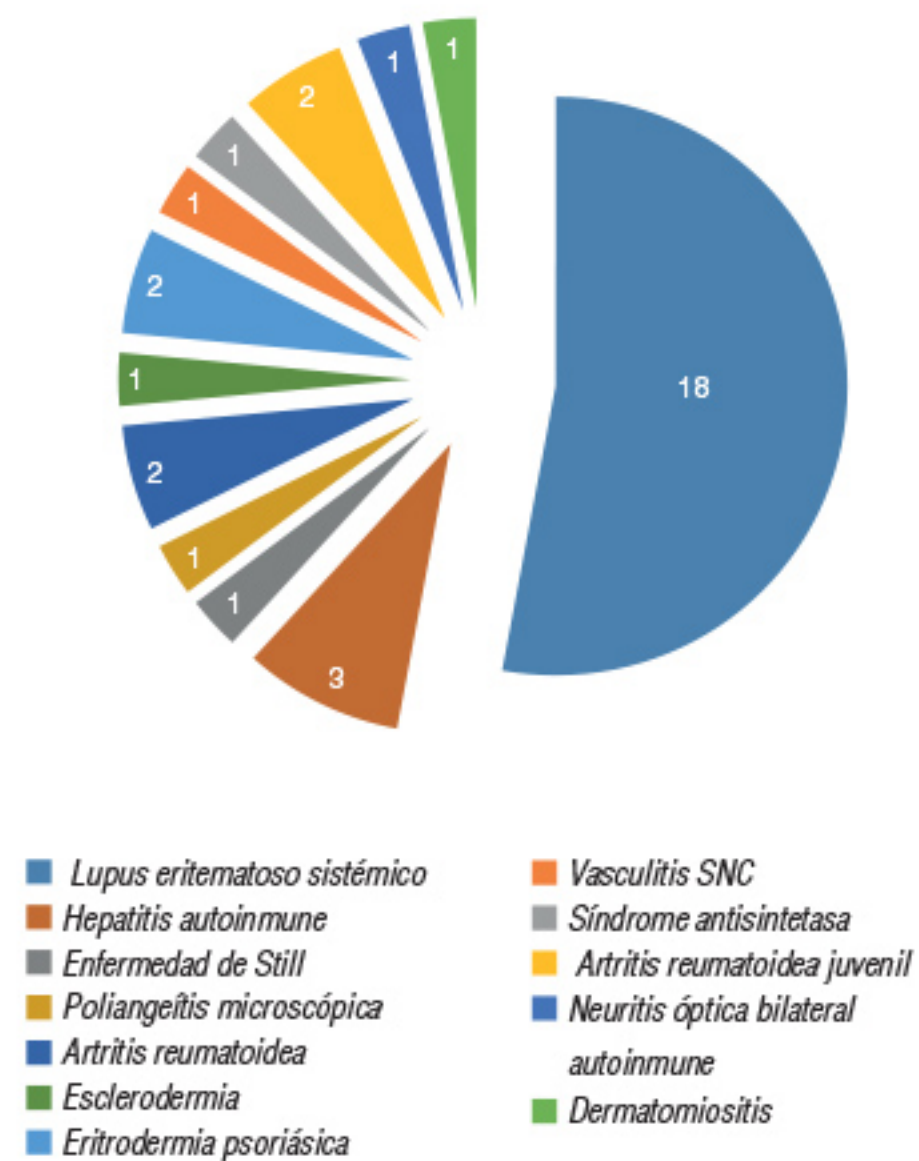
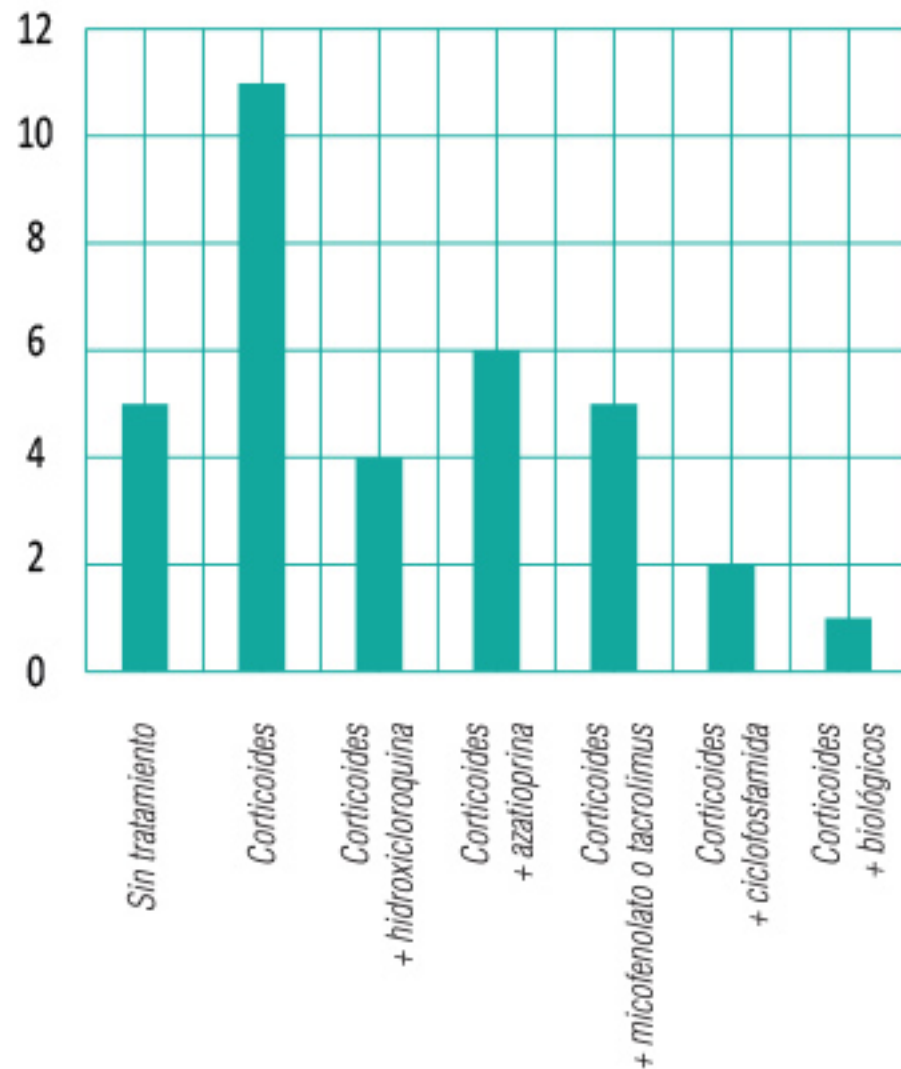


Gráfico 2. Distribución por enfermedades autoinmunes.

En cuatro pacientes se realizó diagnóstico de enfermedad autoinmune durante la internación, el resto ya presentaba el diagnóstico previo. Respecto del tratamiento 5 pacientes (14%) no recibían tratamiento para su enfermedad, 4 casos por debut de EA, 1 caso por abandono de la terapéutica. Todos los pacientes en tratamiento por EA recibían corticoides, 11 casos como único tratamiento inmunosupresor (32%), 6 casos con azatioprina (17%), 5 pacientes asociado a micofenolato o tacrolimus (14%), 4 casos asociado a hidroxicloroquina (12%), 2 pacientes combinado con ciclofosfamida (6%), y un paciente con biológicos (3%) (Gráfico 3).

Gráfico 3. Enfermedad autoinmune: terapéutica al ingreso.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

Grupos de pacientes (gráfico 4):

- **Infección definitiva (n=15):** confirmada según lo antedicho: estos pacientes pueden tener reactivación de la enfermedad o no.

- **Reactivación definitiva (n=15):** manifestaciones de reactivación según lo antedicho. Se clasifican en dos subgrupos:

A. Reactivación con sospecha inicial de infección (n=7): Incluye los pacientes que ingresan con fiebre, y/o sospecha de infección por otro motivo en la evaluación inicial.

B. Reactivación sin sospecha inicial de infección (n=8): Son los pacientes reactivados sin signos que hagan sospechar de infección. Todos estos pacientes son el grupo control.

- **Diagnóstico indefinido (n=4):** según lo antedicho, no se pudo diferenciar infección ó reactivación con certeza.

Tres pacientes presentaban infecciones definitivas y a su vez reactivación de su enfermedad de base. Fueron incluidos para el análisis en el grupo infección.

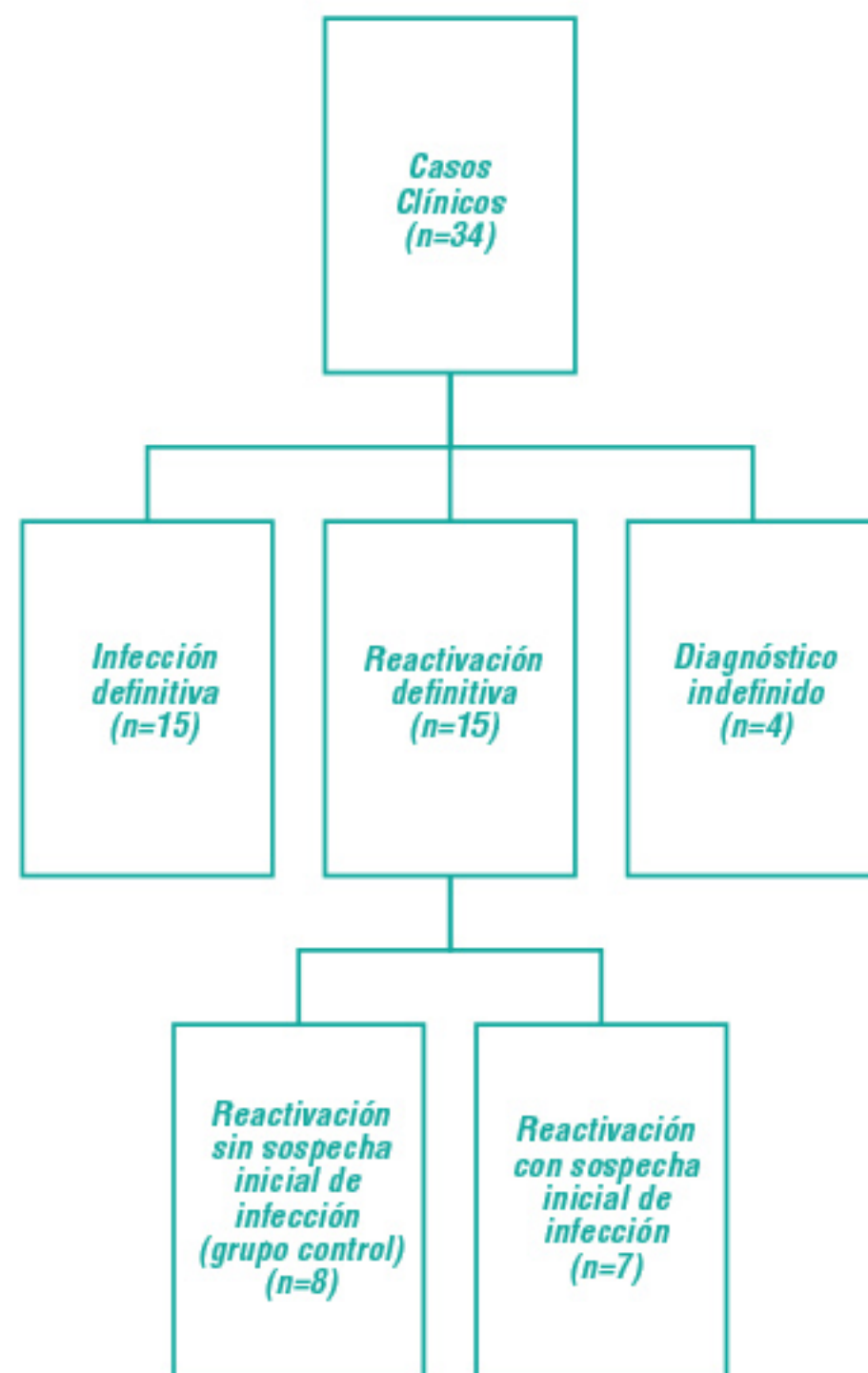


Gráfico 4. Grupos de pacientes.

ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON RESPECTO A ETIOLOGÍA INFECCIOSA

De los 34 casos analizados en 15 pacientes no se constató infección. 15 pacientes (44%) presentaban infección definitiva, y 4 casos se clasificaron con diagnóstico indefinido (Gráfico 5).

Del grupo de pacientes con infección se reconocen tres pacientes con etiología viral: dos pacientes con LES con Herpes zoster con afectación multimetamérica, presentaban una media de PCT de 0,20 ng/mL. La tercera paciente que presentó una infección viral, por citomegalovirus, también es una paciente con LES, trasplantada renal e inmunosuprimida, que se trató con antibióticos por sospecha de infección bacteriana sobreañadida, que no se pudo confirmar por cultivos. En este caso la PCT fue 78 ng/mL.

Por último cabe destacar que en esta serie también tuvimos una enfermedad pelviana inflamatoria aguda (EPIA), y tres infecciones de piel y partes blandas (IPPB), todas con colección que requirieron drenaje.

Se describen en el gráfico 6 las etiologías de las infecciones definitivas.

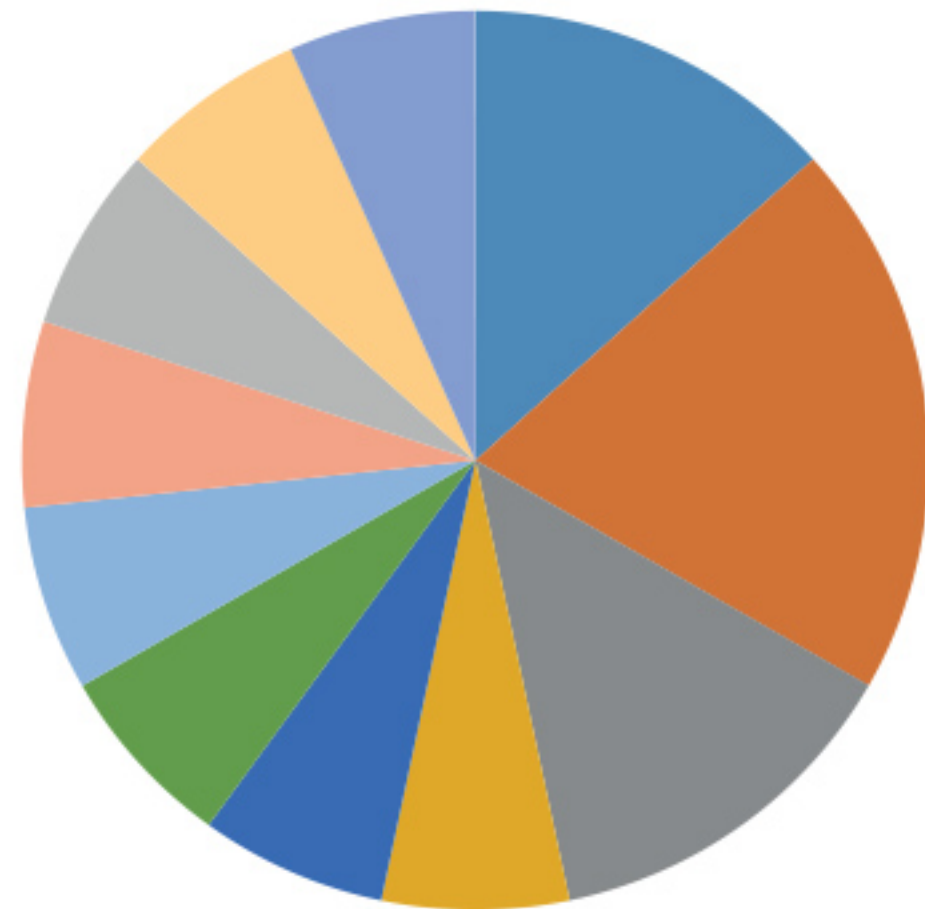
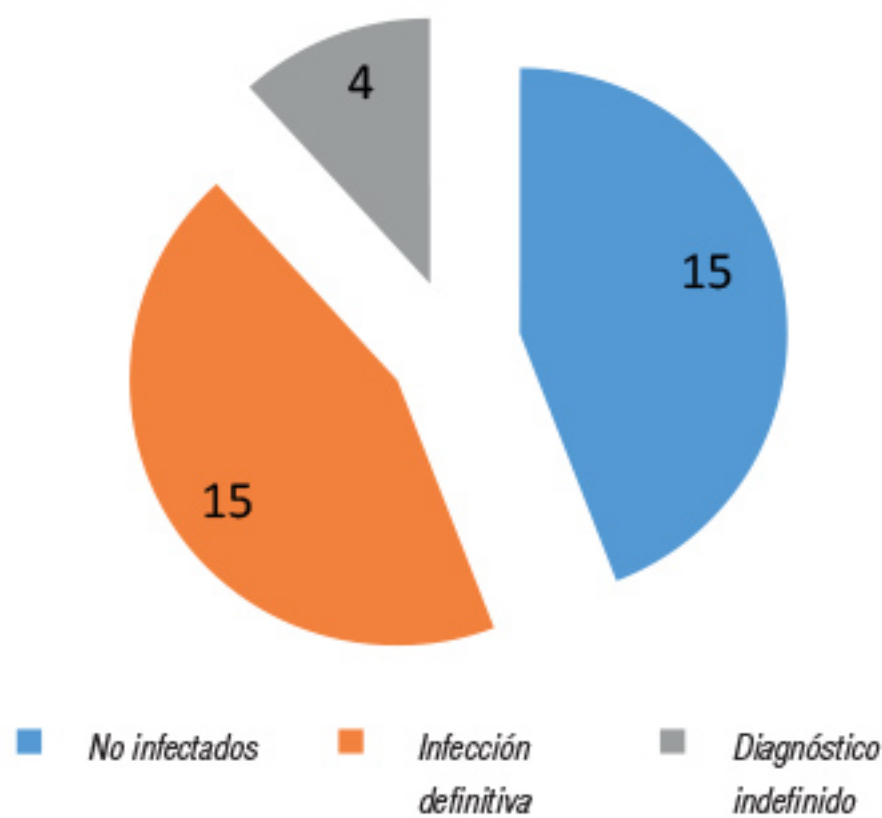


Gráfico 5. Distribución en relación a infección.



- Shock séptico; 1
- Peritonitis bacteriana espontánea; 1
- Herpes zoster ; 2
- Colangitis; 1
- Infección piel y partes blandas; 3
- Neumonía adquirida en la comunidad; 2
- Artritis séptica; 1
- Sepsis a cateter; 1
- Pielonefritis aguda; 1
- Infección citomegalovirus; 1
- Enfermedad pelviana inflamatoria; 1

Gráfico 6. Etiología de las infecciones definitivas.

ANÁLISIS DE LOS PACIENTES EN RELACIÓN A REACTIVACIÓN DE ENFERMEDAD

De los 34 casos, 12 pacientes no presentaban reactivación a la evaluación, 15 (44%) se diagnosticaron de reactivación definitiva, 4 casos se clasificaron como diagnóstico indefinido, y 3 casos presentaban infección y reactivación de la enfermedad de base (fueron incluidos en el grupo infección por definición).

Reactivación sin sospecha inicial de infección (n=8):

- Lupus eritematoso sistémico: 5 casos.
- Artritis reumatoidea juvenil con vasculitis SNC: 1 caso.
- Eritrodermia psoriásica: 1 caso.
- Neuritis óptica bilateral autoinmune: 1 caso.

Reactivación con sospecha inicial de infección (n=7):

- Lupus eritematoso sistémico: 4 casos.
- Eritrodermia psoriásica: 1 caso.
- Vasculitis SNC en una paciente con un Behçet.
- Artritis reumatoidea (debut): 1 caso.

ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO INDEFINIDO

Se presentaron 2 casos con hemorragia alveolar difusa,

en un paciente con LES, y en un paciente con poliangeítis microscópica.

Una paciente con artritis reumatoidea gestante inmunosuprimida con corticoides presentó monoartritis aguda de rodilla, de etiología no definida, con artrocentesis con líquido con más de 50000 elementos/mm³, y cultivos negativos.

Por último una paciente con síndrome antisintetasa que ingresa por insuficiencia respiratoria a UTI con fiebre, con cultivos todos negativos.

ANÁLISIS DE LOS BIOMARCADORES GLÓBULOS BLANCOS, VES, PCR Y PCT EN RELACIÓN A LOS DIFERENTES GRUPOS:

Para el análisis se excluyen los pacientes clasificados como indefinidos.

Se realizaron las comparaciones entre grupos:

- Grupo infectados versus grupo reactivados.
- Grupo infectados versus reactivados subgrupo control.
- Grupo infectados versus reactivados subgrupo sospecha inicial de infección.

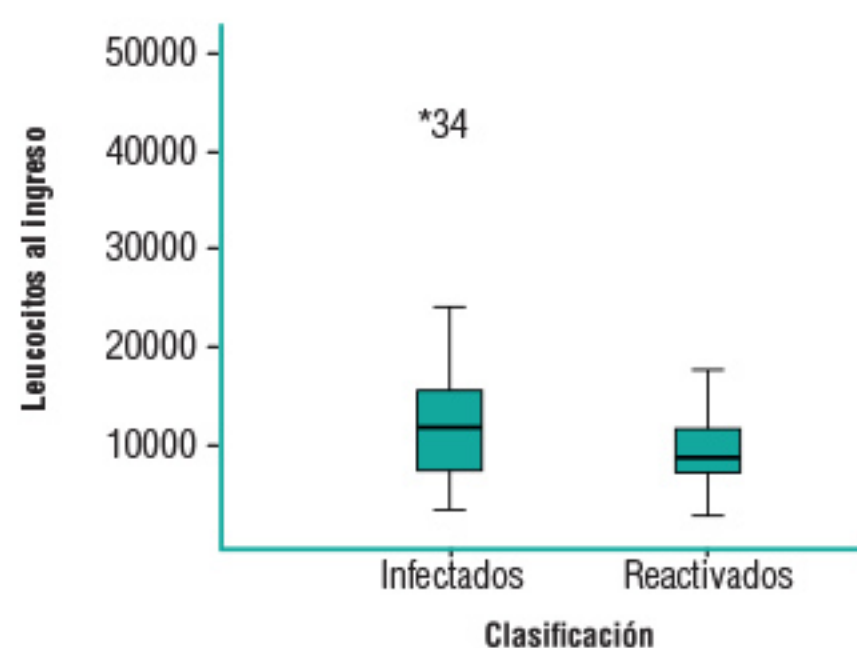
Se realizaron curvas ROC (del inglés Receiver Operating Characteristic curves) para cada una de las variables continuas en el grupo infección y se seleccionó el punto de corte óptimo para las que lo ameritaban.

COMPARACIÓN DE LOS PACIENTES INFECTADOS VERSUS REACTIVADOS

Se muestra en la tabla 1 los estadísticos de cada grupo.

	Clasificación	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
VSG ingreso	Reactivados	14	59,21	47,598	12,721
	Infectados	15	48,33	36,555	9,438
PCR ingreso	Reactivados	15	75,5693	173,89944	44,90064
	Infectados	15	90,3747	108,15314	27,92502
PCT ingreso	Reactivados	15	,1247	,19157	,04946
	Infectados	15	22,4287	48,22510	12,45167
Leucocitos al ingreso	Reactivados	15	9143,33	3651,130	942,718
	Infectados	15	13610,00	9196,533	2374,535

Tabla 1. Biomarcadores infectados versus reactivados: estadísticos de grupo.



En cuanto a la velocidad de eritrosedimentación para el grupo infectados fue la media 48 ± 36 mm/1ª hora, versus 59 ± 47 mm/1ª hora en el grupo reactivados ($p = 0,77$).

La proteína C reactiva promedio del grupo infectados fue $90,37 \pm 108,15$ ng/dL versus $75,56 \pm 173,89$ ng/dL en el grupo reactivados ($p = 0,22$), si bien más elevada en el primer grupo no se observan diferencias estadísticamente significativas. (Gráfico 8).

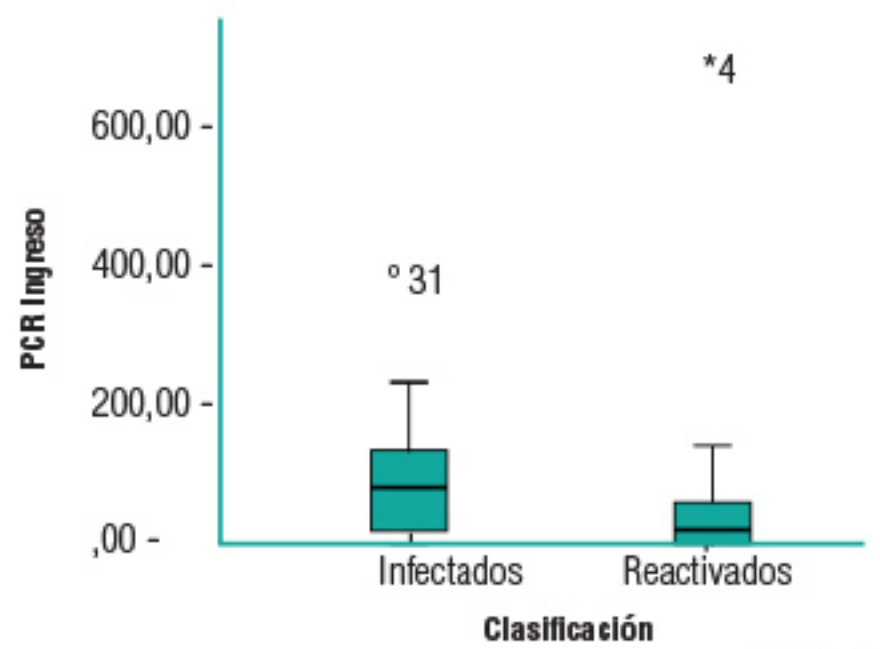


Gráfico 8.

Por último la media de la procalcitonina en el grupo infectados fue $22,42 \pm 48,22$ ng/mL versus

$0,12 \pm 0,19$ ng/mL en el grupo reactivados, es mayor en el grupo infectados con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,014$). (Gráfico 9).

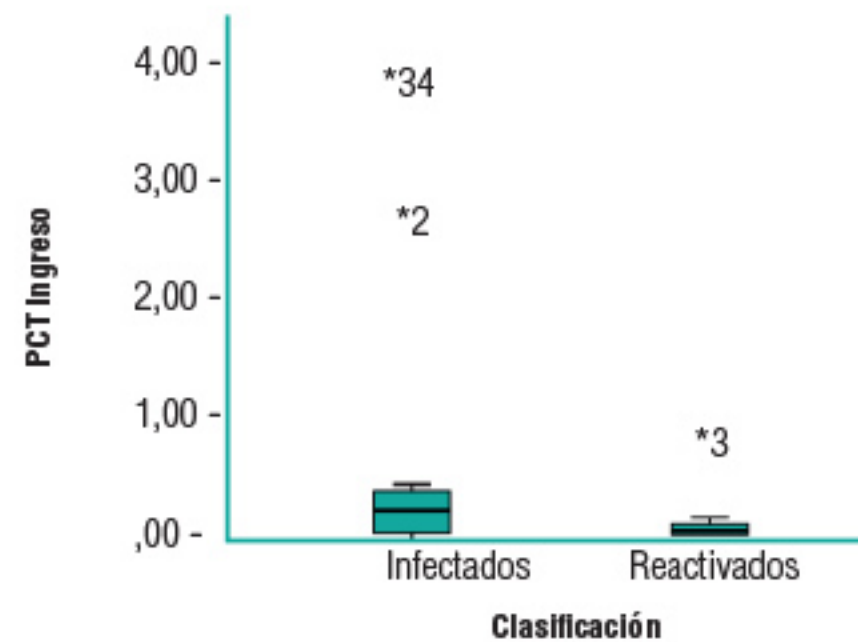


Gráfico 9.

COMPARACIÓN INFECTADOS VERSUS REACTIVADOS SUBGRUPO CONTROLES:

Se muestra en la tabla 2 los estadísticos de cada grupo.

Para el grupo infectados la media de glóbulos blancos $13610 \pm 9196/mm^3$, versus $11053 \pm 3184/mm^3$ en el subgrupo control, no hay diferencias entre los grupos ($p=0,89$).

En cuanto a la velocidad de eritrosedimentación para el grupo infectados fue la media 48 ± 36 mm/1ª hora, versus 59 ± 38 mm/1ª hora en el subgrupo control. No hay diferencias entre los grupos ($p=0,4$).

	Clasificación	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
VSG ingreso	Infectados	15	48,33	36,555	9,438
	Controles	8	59,50	38,060	13,456
PCR ingreso	Infectados	15	90,3747	108,15314	27,92502
	Controles	8	31,2613	49,52435	17,50950
PCT ingreso	Infectados	15	22,4287	48,22510	12,45167
	Controles	8	07,38	,04502	,01592
Leucocitos al ingreso	Infectados	15	13610,00	9196,533	2374,535
	Controles	8	11053,75	3184,126	1125,758

Tabla 2. Biomarcadores grupo infección versus reactivados subgrupo control: estadísticos de grupo.

La proteína C reactiva promedio del grupo infectados fue $90,37 \pm 108,15$ ng/dL versus $31,26 \pm 49,52$ ng/dL en el grupo control. No hay diferencias entre los grupos ($p=0,10$).

Por último la media de la procalcitonina en el grupo infectados fue $22,42 \pm 48,22$ ng/mL versus $0,07 \pm 0,04$ ng/mL en el subgrupo control. Se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,02$).

COMPARACIÓN INFECTADOS VERSUS REACTIVADOS SUBGRUPO SOSPECHA INICIAL DE INFECCIÓN:

Se muestra en la tabla 3 los estadísticos de cada grupo. Para el grupo infectados la media de glóbulos blancos $13610 \pm 9196/\text{mm}^3$, versus $6960 \pm 2974/\text{mm}^3$ en el subgrupo reactivados sospecha inicial de infección.

Se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,03$).

En cuanto a la velocidad de eritrosedimentación para el grupo infectados fue la media 48 ± 36 mm/1ª hora, versus $58 \pm 62/\text{mm}^3$ en el subgrupo reactivados sospecha inicial de infección. No hay diferencias entre los grupos ($p=0,61$).

La proteína C reactiva promedio del grupo infectados fue $90,37 \pm$ ng/dL versus $126,20 \pm 249,18$ ng/dL en el subgrupo reactivados sospecha inicial de infección. No hay diferencias entre los grupos ($p=0,75$).

Por último la media de la procalcitonina en el grupo infectados fue $22,42 \pm 48,22$ ng/mL versus $0,18 \pm 0,27$ ng/mL en el subgrupo reactivados sospecha inicial de infección. Considerando un punto de corte de $0,2$ ng/mL se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,02$).

	Clasificación	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
VSG ingreso	Infectados	15	48,33	36,555	9,438
	Reactivados	6	58,33	62,146	28,371
PCR ingreso	Infectados	15	90,3747	108,15314	27,92502
	Reactivados	7	126,2071	249,18220	94,18202
PCT ingreso	Infectados	15	22,4287	48,22510	12,45167
	Reactivados	7	,1829	,27542	,10410
Leucocitos al ingreso	Infectados	15	13610,00	9196,533	2374,535
	Reactivados	7	6960,00	2974,721	1124,339

Tabla 3. Biomarcadores grupo infectados versus reactivados: estadísticos de grupo

En el gráfico 10 se muestra un diagrama de cajas comparando los valores de PCT en los grupos infectados, contrastando con los subgrupos reactivación con sospecha inicial de infección y con el subgrupo controles.

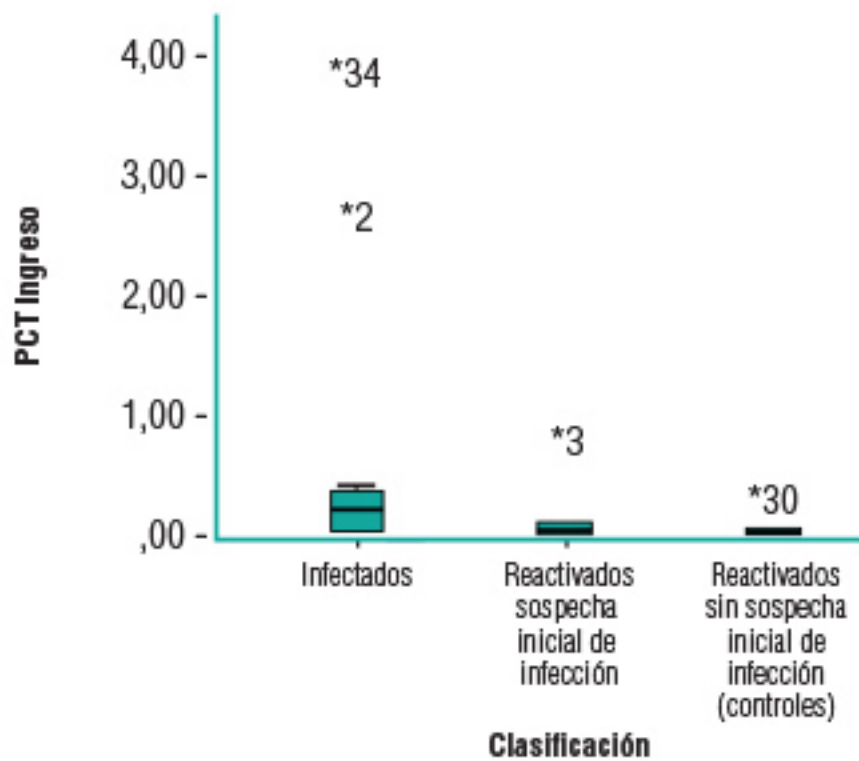
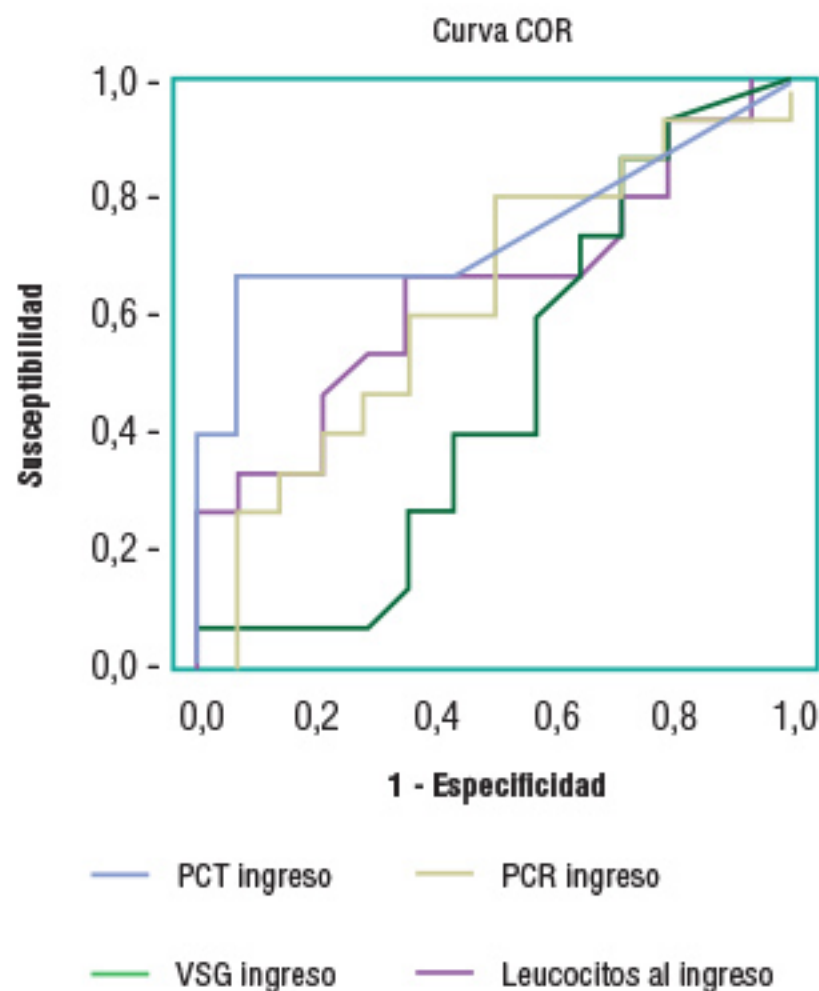


Gráfico 10.

Se construyeron las curvas ROC para el grupo infección, analizando las diferentes variables: GB, VES, PCR y PCT (Gráfico 10).



Los segmentos diagonales son producidos por los empates

Gráfico 11.

Se elige el mejor punto de corte para la PCT: 0,2 ng/mL. Valores mayores al mismo indican infección con una sensibilidad (S) del 67%, un valor predictivo negativo (VPN) de 73,8% y una especificidad (E) del 93%, y un valor predictivo positivo (VPP) de 90,5%.

¿CUÁLES FUERON LOS FALSOS POSITIVOS, Y LOS FALSOS NEGATIVOS?

Falso positivo:

Un paciente con LES, que ingresa con síndrome febril e insuficiencia renal aguda y realiza hemodiálisis con una nefropatía lúpica tipo 4, al ingreso presentaba una PCT 0,8 ng/mL. Mejora la curva febril tras el tratamiento con pulsos de corticoides y ciclofosfamida, así como su función renal, quedando con una insuficiencia crónica sin requerimiento de hemodiálisis en la actualidad.

Falsos negativos:

Son cinco casos: se trata de una paciente con una artritis reumatoidea juvenil con una EPIA, PCT al ingreso 0,05 ng/mL. Una paciente con LES con una pielonefritis aguda atendida en servicio de emergencias del hospital, cursó su tratamiento de forma ambulatoria, PCT 0,05 ng/mL. Dos pacientes con IPPB con colección que requirieron drenaje, una paciente con esclerodermia e infección en el área del tobillo, y la otra paciente con una IPPB con colección prerotuliana, ambas PCT 0,05 ng/mL al ingreso. Por último una paciente con LES con una infección por herpes zoster multimetamérico, PCT ingreso 0,05 ng/mL.

ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN BACTERIANA VERSUS REACTIVACIÓN Y SUS SUBGRUPOS:

Para realizar el análisis de este subgrupo excluimos 6 pacientes, las infecciones virales, las IPPB y aquellas con colección, pacientes en los que está descrito que la procalcitonina no se modifica.

Al realizar las comparaciones entre los grupos pudimos comprobar que no se evidencian diferencias en conteo de GB y VES.

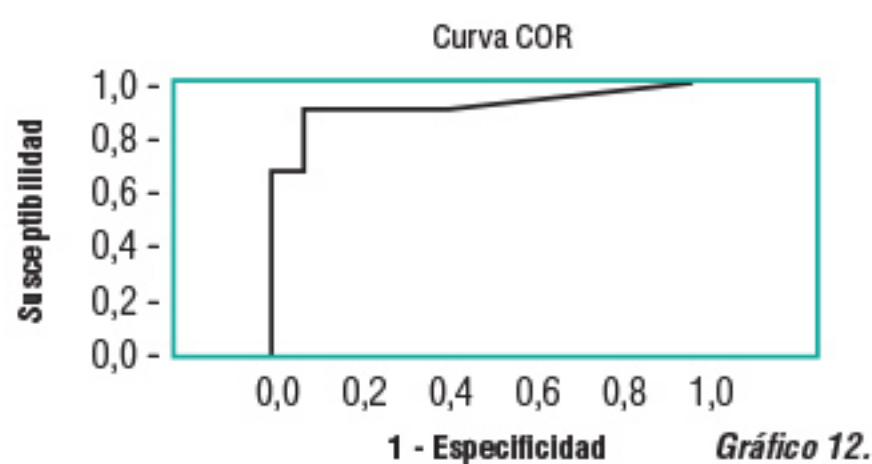
La PCR muestra diferencias estadísticamente significativas, con una media en los infectados de $128,26 \pm 123,12$ ng/dL, versus $75,56 \pm 173,89$ ng/dL en los reactivados, con una $p=0,035$.

Los valores de sensibilidad y especificidad que arroja el análisis de las curvas ROC con el mejor punto de corte: 41,5 ng/dL son S 67%, E 77%, VPN 79%, VPP 63%.

Respecto a la PCT se obtienen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) comparando los grupos infección, con una media de $37,29 \pm 58,72$ ng/mL, versus reactivación, media de $0,12 \pm 0,19$ ng/mL, asimismo comparando con los subgrupos reactivación con sospecha de infección, que presenta una media de $0,18 \pm 0,27$ ng/mL ($p=0,008$), y con los reactivados sin sospecha inicial de infección, media de $0,07 \pm 0,04$ ng/mL ($p=0,002$).

	Clasificación	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
VSG ingreso	Infección bacteriana	9	37,2944	58,72271	19,57424
	Reactivados	15	,1247	,19157	,04946
PCR ingreso	Infección bacteriana	9	15727,78	11350,136	3783,379
	Reactivados	15	9143,33	3651,130	942,718
PCT ingreso	Infección bacteriana	9	58,67	43,041	14,347
	Reactivados	14	59,21	47,598	12,721
Leucocitos al ingreso	Infección bacteriana	9	128,2667	123,12637	41,04212
	Reactivados	15	75,5693	173,89944	44,90064

Tabla 4. Biomarcadores reactivación versus infecciones bacterianas: estadísticos de grupo.



Se construyen las curvas ROC para la variable continua PCT en el grupo infección (Gráfico 12).

Se elige el mejor punto de corte para la PCT 0,25 ng/mL, valores mayores al mismo indican infección con una sensibilidad de 88%, un VPN 93%, y una especificidad de 94%, con un VPP 90%.

ANÁLISIS DEL SUBGRUPO MÁS PREVALENTE: LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

La EA prevalente en esta muestra fue LES, 18 pacientes (52%), la mayoría son mujeres.

Este subgrupo de pacientes se agrupa de la siguiente forma:

- **Pacientes infectados:** 8 pacientes.

- **Pacientes reactivados:** 9 pacientes.

A. **Pacientes reactivados con sospecha inicial de infección:** 4 pacientes.

B. **Pacientes reactivados sin sospecha de infección (controles):** 5 pacientes.

- **Pacientes indefinidos:** 1 paciente.

Se realizó la comparación entre el grupo infectados versus el grupo reactivados para las variables continuas GB, VES, PCR y PCT.

Se muestra en la tabla 5 los estadísticos de grupo.

Para el grupo infectados la media de glóbulos blancos $12686 \pm 5509/\text{mm}^3$, versus $8570 \pm 4353/\text{mm}^3$ en el grupo reactivados ($p=0,10$). No se observan diferencias significativas entre los grupos.

	ClasifiLES	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
VSG ingreso	Lupus infectado	8	57,75	48,435	17,124
	Lupus reactivado	9	71,22	51,276	17,092
PCR ingreso	Lupus infectado	8	122,9900	141,29794	49,95637
	Lupus reactivado	9	101,6533	222,20166	74,06722
PCT ingreso	Lupus infectado	8	12686,25	5509,801	1948,009
	Lupus reactivado	9	8570,00	4353,556	1451,185
Leucocitos al ingreso	Lupus infectado	8	40,3088	62,14962	21,97321
	Lupus reactivado	9	,1611	,24426	,08142

Tabla 5. Biomarcadores en LES infectados versus reactivados: estadísticos de grupo.

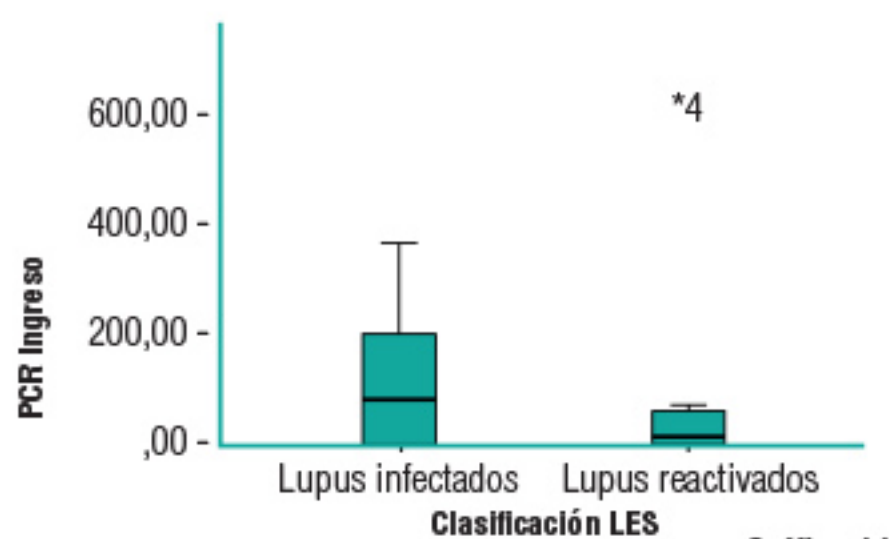


Gráfico 11.

En cuanto a la velocidad de eritrosedimentación para el grupo infectados fue la media $57 \pm 48 \text{ mm}/1^{\text{a}} \text{ hora}$, versus $71 \pm 51 \text{ mm}/1^{\text{a}} \text{ hora}$ en el grupo reactivados ($p=0,59$). No se observan diferencias significativas entre los grupos.

La proteína C reactiva promedio del grupo infectados fue $122,99 \pm 141,29 \text{ ng/dL}$ versus $101,65 \pm 222,20 \text{ ng/dL}$ en el grupo reactivados ($p=0,63$). No se observan diferencias significativas entre los grupos (Gráfico 11).

Por último la media de la procalcitonina en el grupo infectados fue $40,30 \pm 62,14$ ng/mL versus $0,16 \pm 0,24$ ng/mL en el grupo reactivados. Considerando un punto de corte de 0,2 ng/mL se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,05$). (Gráfico 12)

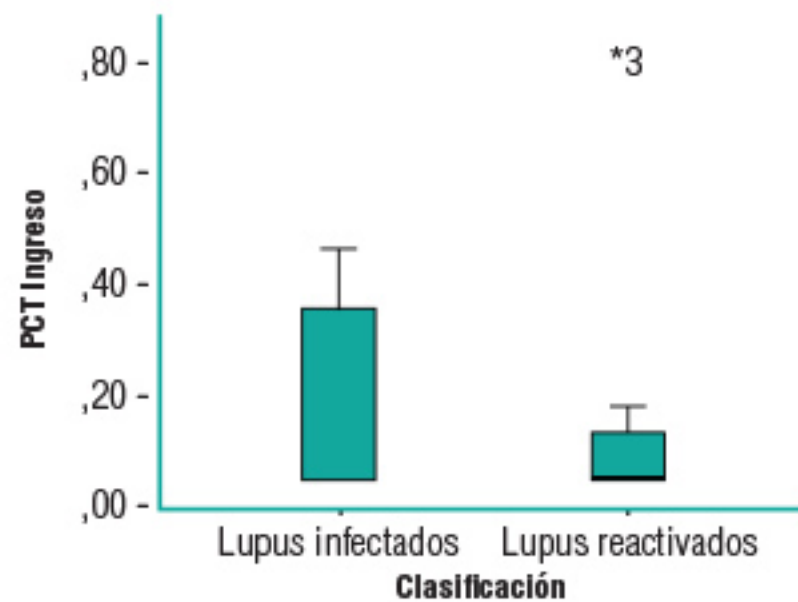


Gráfico 12.

DISCUSIÓN

Resulta importante distinguir entre interurrencia infecciosa y reactivación en pacientes con EA sistémicas u órgano-específicas que presentan síndrome febril, o sospecha de infección, dado que éstas conllevan diferente pronóstico, terapéutica y seguimiento, y además representa un real desafío para el médico internista. En este contexto los biomarcadores son útiles herramientas para el razonamiento clínico. Se conoce que los escalofríos, la leucocitosis, y la PCR elevada constituyen marcadores de infección (1), sin embargo también pueden estar presentes durante las reactivaciones, la PCR y la VES pueden aumentar, y además con la terapia inmunosupresora se ve modificado el recuento de GB, lo cual limita el uso de dichos parámetros como marcadores de infección (2).

La PCT es una proteína de 116 aminoácidos con un peso molecular de 13 KDa, es el precursor de la calcitonina y participa como regulador de la homeostasis del calcio (6). La síntesis de estos péptidos resulta de la transcripción del gen CALC- I, que en sujetos normales está restringida a células neuroendócrinas, principalmente a las células C de la tiroides, sin embargo se ha visto que luego de las tiroidectomías existe un incremento de la PCT en varios

estados inflamatorios, sugiriendo que el sitio de producción del péptido en la respuesta inflamatoria debería estar fuera de la glándula tiroides (7,8). Se ha demostrado la producción de PCT en pulmón, hígado, páncreas, colon y otros órganos (8,9). La PCT se comporta como un reactante de fase aguda, similar a otros reactantes positivos, como la PCR, su producción estaría estimulada por los estados inflamatorios, incluyendo las infecciones (7). En la actualidad aún no se conoce qué rol desempeña este péptido en la sepsis, aunque estudios experimentales sugieren que podría aumentar la respuesta inflamatoria disparada por lipopolisacáridos, TNF α , e interferón gamma (10).

Los niveles séricos de esta proteína normalmente son indetectables ($<0,05$ ng/ml). Se ha visto que la vida media es de aproximadamente un día, y que además la PCT no se modifica por la insuficiencia renal (11). En un estudio experimental en voluntarios sanos, luego de un estímulo bacteriano, los niveles de PCT aumentaron en 4 horas, llegando a su pico en 6 horas, y se mantuvieron en meseta entre 8 a 24 horas (12).

Desde hace más de diez años se ha comenzado a utilizar la PCT para diferenciar causas de fiebre infecciosas de las no infecciosas. La VSG desde hace más de 90 años y, desde más de 30 la PCR, se han utilizado rutinariamente como biomarcadores, sin embargo ha sido demostrado, de manera reiterada, que ambos marcadores aumentan en la respuesta inflamatoria de manera inespecífica, con lo cual no permiten diferenciar las causas subyacentes (13).

La primera determinación de PCT fue realizada en 1993 por Assicot y cols (6) para diferenciar meningitis bacterianas de las de etiología viral en niños. Desde aquel momento se utiliza como biomarcador de infecciones bacterianas, fúngicas y parasitarias (14,15). La determinación de la PCT se está utilizando más frecuentemente en las salas de unidad de terapia intensiva, y en quirófanos, para proveer una rápida evidencia de origen bacteriano de un shock, o un síndrome distrés respiratorio, para diferenciar pancreatitis con necrosis infectada más fácilmente, de una pancreatitis no complicada (16,17). Además ha demostrado utilidad en indicación racional de tratamiento antibiótico en salas de urgencias, y ha acortado la duración de la terapia antimicrobiana en pacientes con infecciones respiratorias bajas en las unidades de cuidados intensivos (18).

Recientes estudios demuestran la utilidad de la PCT en pacientes con infecciones bacterianas y síndrome febril, si bien el biomarcador en la mayoría de los estudios presenta

una baja sensibilidad, alrededor del 65%, se ha reportado un importante valor predictivo positivo, 89% utilizando un punto de corte de 0,5 ng/ml, y 100% con 1,2 ng/ml. En pacientes con EA sistémicas, fiebre e infecciones bacterianas existen reportes que informan una tendencia similar, sensibilidad baja con alta especificidad, así lo describe un reciente metaanálisis publicado en la revista *Arthritis & Rheumatism* (19). Se propone que la baja sensibilidad de la PCT probablemente tenga relación con el sistema de medición de la PCT, tanto en los estudios en sepsis en general como en este metaanálisis la mayoría de las mediciones fueron realizadas con Immunoassay LumiTest que presenta una sensibilidad de 0,5 ng/ml. Sólo 2 estudios utilizaron VIDAS assay (bioMèriux), que resulta más preciso, sensibilidad 0,09 ng/ml, y ninguno utilizó Kriptor procalcitonin assay (Brahms diagnostica) el más sensible (0,06 ng/ml).

En nuestro estudio se utilizó electroinmunoluminometría una prueba automatizada mediante el uso de la técnica ELFA (Enzyme-Linked Fluorescent Assay) que presenta un límite de detección del análisis es 0,05 ng/ml, y una sensibilidad funcional de 0,09 ng/ml, si bien se han obtenido resultados similares a los reportados por otros autores, baja sensibilidad y elevada especificidad para la detección de infecciones en general, al seleccionar únicamente los pacientes con infecciones bacterianas no localizadas y compararlos con los demás grupos la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de la prueba mejoraron notablemente, estableciéndose una diferencia en relación a lo publicado hasta la actualidad.

En nuestro estudio los resultados demuestran que realizando la comparación tanto entre el grupo infectados con los reactivados, como con los subgrupos de reactivados la PCT es mayor en el grupo infección con diferencias estadísticamente significativas en comparación con todos los grupos. Las curvas ROC se realizaron para cada variable en relación al grupo infectados. La curva de PCT muestra el mejor comportamiento. El mejor punto de corte de PCT fue 0,2 ng/mL, valores mayores indican infección con sensibilidad del 67%, y una especificidad del 93%, un valor predictivo positivo (VPP) de 90,5%, y un valor predictivo negativo (VPN) de 73,8%. Estos resultados son similares a los que se describen en los estudios más recientes (19). Joo, K et al en un estudio de 79 pacientes con enfermedades autoinmunes describe con un punto de corte de 0,09 ng/mL con una sensibilidad 81%, un poco más elevada y una especificidad de 78%, algo más baja que la que obtuvimos en nuestro estudio, utilizando el

mismo método de medición (20).

Respecto de los falsos negativos en nuestro estudio otros autores también describen que la PCT no se elevaría en las infecciones bacterianas localizadas, como así tampoco en infecciones virales (3-5). Teniendo en cuenta estas consideraciones seleccionamos únicamente de los pacientes infectados los que presentaban infecciones bacterianas no localizadas, y realizamos nuevamente las comparaciones entre los grupos. Obtuvimos resultados muy interesantes, nuevamente los valores de VES no han demostrado utilidad en el diagnóstico diferencial entre los grupos, y los GB se encuentran más elevados en los infectados aunque sin diferencias estadísticas. La PCR muestra aumento significativo en el grupo infección, sin embargo el mejor punto de corte es elevado 41,5 ng/dL, y los valores de S 67%, E 77% no son muy buenos. Por su parte la PCT ha mostrado un comportamiento notablemente mejor, se encuentra significativamente más alta en los infectados versus los reactivados y sus subgrupos. Utilizando el mejor punto de corte que es 0,25 ng/mL se obtuvo una S 88%, un VPN 93%, y una E 94%, con un VPP 90%. Estos resultados indican a la PCT como mejor biomarcador de los analizados en EA con infecciones bacterianas, tanto en la detección como en la confirmación de las mismas.

En relación al subgrupo de pacientes con LES existen varios trabajos al respecto.

Quintana et al en 2008 demuestra en un estudio de 53 pacientes con LES que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los lúpicos con mínima actividad de la enfermedad y los que cursan un brote, aunque la media en este último grupo era de 0,41 ng/mL. En nuestro trabajo la media de PCT en el grupo reactivados fue de 0,16 ng/mL. Si bien no contamos con grupo control con mínima o sin actividad de la enfermedad podemos observar que los valores se encuentran elevados pero en rangos muy bajos, incluso menores a los mencionados en el trabajo (21).

En relación al valor de la PCT en la detección de infecciones ya describe su utilidad por primera vez Shin et al en el año 2001, en un estudio de 19 pacientes (4). Recientemente Bador et al publicaron un estudio en el que incluyeron 68 pacientes con un 15% cursando infecciones bacterianas. En este estudio se describen puntos de corte para establecer infección, proponen con 0,12 ng/mL una sensibilidad de 80%, y una especificidad del 78%, con un VPP 38%, y un VPN 96% (22). En nuestro estudio si bien el grupo prevalente LES tiene bajo número de pacientes, el 43% cursaron una infección. Pudimos establecer con un

punto de corte de 0,2 ng/mL de PCT diferencias estadísticamente significativas ($p=0,05$) entre el grupo infectados (media=40 ng/mL) versus los reactivados (media=0,16 ng/mL).

CONCLUSIONES

En este estudio tanto en los pacientes con EA que ingresaron con sospecha de infección, como en el subgrupo pacientes con LES la VES no demostró diferencias entre los grupos, no ha contribuido en el diagnóstico diferencial.

Los GB y la PCR se encuentran aumentados en el grupo infección y no muestran diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo reactivación, y aunque en algunos subgrupos han mostrado diferencias significativas al analizar las curvas ROC, la S, E y los valores predictivos que se obtienen no nos permiten proponerlos para diferenciar grupos de pacientes.

A diferencia de los demás biomarcadores la PCT ha mostrado ser mayor con diferencias estadísticamente significativas en el grupo infectados versus los reactivados, esto se repite al hacer las comparaciones con subgrupos de reactivados y en los pacientes con LES. Asimismo cabe destacar que seleccionando los pacientes con infección bacteriana no localizada la de S, E y los valores predictivos de este biomarcador son muy buenos, aumentando la probabilidad del diagnóstico de estas intercurrentias en pacientes con EA.

Por último debemos recordar que si bien los biomarcadores son herramientas útiles para el diagnóstico diferencial se deben analizar en el contexto de la evaluación inicial integral del paciente, y queremos jerarquizar que de ninguna manera podrían reemplazar el juicio clínico, debiendo ser considerados exámenes complementarios propiamente dichos.

Anexo: Consentimiento informado.

Hoja de información para los participantes

TÍTULO: Utilidad de la procalcitonina como biomarcador en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas y sospecha de infección.**Introducción**

Usted está siendo invitado a participar de un estudio de investigación para evaluar la utilidad de la procalcitonina como biomarcador en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas y sospecha de infección. Antes de que usted decida tomar parte en este estudio de investigación, es importante que lea, cuidadosamente, este documento. Su doctor discutirá con usted el contenido de este informe y le explicará todos aquellos puntos en los que tenga dudas. Si después de haber leído toda la información usted decide participar en este estudio, deberá firmar este consentimiento en el lugar indicado y devolverlo a su médico. Usted recibirá una copia de este consentimiento informado.

Objetivos del estudio

El propósito de este estudio es evaluar la utilidad de la procalcitonina sérica como herramienta para distinguir entre infección o reactivación en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas y sospecha de infección.

Hipótesis: La procalcitonina sérica aumentaría sus valores en infecciones bacterianas y fúngicas, pudiéndose utilizar como una herramienta más para el diagnóstico diferencial en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas y síndrome febril

Procedimientos a seguir

No se le hará ningún procedimiento más que los requeridos para su atención médica, se utilizará suero de las muestras de sangre que se requieren para su atención y analizarán los valores de esta proteína. Se congelará suero y se podrán realizar análisis adicionales de considerarse necesario, en el contexto del proyecto en ejecución.

También revisaremos su historia clínica para obtener mayores datos acerca de la descripción de su enfermedad, síntomas presentados y tratamientos recibidos.

Molestias y riesgos

Debido que los procedimientos que se llevarán a cabo son los habituales para su atención médica, no habrá molestias ni riesgos relacionados con su participación en este estudio.

Beneficios de su participación

No existen beneficios directos de su participación en este estudio. La información y los resultados de este estudio podrían ayudar a optimizar el manejo de los pacientes con enfermedades autoinmunes.

Remuneración/costos por su participación en el estudio

No existe ninguna remuneración económica ni costos por su participación en este estudio.

Confidencialidad

Toda la información recolectada durante este estudio se mantendrá en forma confidencial en la medida en que lo permitan las leyes. No se requiere conocimiento de su identidad. No se le requerirá que escriba su nombre ni ninguna otra información que lo identifique en el material de investigación. Su identificación no aparecerá en ningún informe ni publicación, resultantes del presente estudio.

Se guardarán las muestras con codificación con letras y números para preservar la identidad del paciente.

Contactos

El investigador o la persona que él designe ha contestado todas las preguntas. Si usted tiene preguntas adicionales durante el estudio acerca de la investigación o de sus derechos como sujeto de investigación, puede dirigirse a el Comité de ética en Investigación del Hospital Provincial del Centenario, tel: 0341 153 66 95 41. En caso de problemas relacionada con la investigación o de cualquier otro problema, sírvase ponerse en contacto con

Participación voluntaria

Su participación en este estudio es voluntaria. Usted puede negarse a participar, o puede interrumpir su participación en cualquier momento durante el estudio, sin perjuicio alguno ni pérdida de sus derechos. Su atención no se verá afectada en forma alguna por su participación o no en este estudio.

Formulario de consentimiento

Su firma en este formulario significará que ha comprendido lo arriba expresado acerca de los procedimientos, molestias posibles y beneficios de este estudio, se han respondido todas sus preguntas satisfactoriamente, que ha tenido la oportunidad suficiente para considerar la información registrada, y que está de acuerdo en forma voluntaria con participar de este estudio.

Luego de haber sido invitado a participar en forma voluntaria en este estudio de investigación, certifico que he leído los procedimientos especificados en este documento que describe el proyecto. Comprendo los procedimientos a realizar, las molestias potenciales y los beneficios de mi participación. Comprendo que puedo retirarme del estudio en cualquier momento.

Firma del participante

Aclaración

Fecha

Observé el proceso del consentimiento. El presunto participante leyó este formulario, le dieron la posibilidad de realizar preguntas, pareció aceptar las respuestas y firmó para participar en este estudio.

Firma del testigo

Aclaración

Fecha

He explicado el estudio al paciente y he contestado todas las preguntas acerca de esta investigación a mi leal saber y entender. Se ha proporcionado al paciente una copia del presente formulario de consentimiento.

Firma del investigador

Aclaración

Fecha

Bibliografía:

- 1) Klippel JH, Dieppe Kraus A (1998). Fever in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. Eds Klippel JH, Dieppe (Mosby, Barcelona) 2nd ed. P 7.8.3.
- 2) Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1250-6.
- 3) Delèveaux I, André M, Colombier M, Albuissou E, Meylheuc F, Bègue R J, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 337-340.
- 4) Shin KC, Lee YJ, Kang SW, Baek HJ, Lee EB, Kim HA, et al. Serum procalcitonin measurement for detection of intercurrent infection in febrile patient with SLE. *Ann Rheum* 2001; 60: 988-9.
- 5) Tamaki K, Kogata Y, Sugiyama D, Nakazawa T, Hatachi G, Kageyama G, et al. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol* 2008;35: 114-119.
- 6) Russwurm S, Oberhoffer M, Zipfel PF, reinhart K. A novel biochemical marker for the mediator-directed therapy of sepsis. *Mol Med Today* 1999; 5:286-7.
- 7) Nishikura T. Procalcitonin (PCT) production in a thyroidectomized patient. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1031.
- 8) Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guillbaux J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentration in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341:541-8.
- 9) Muller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-I gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:396-404.
- 10) Whang KT, Vath DS, Becker KL, Snider RH, Nylén ES, Muller B, et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis. *Shock* 2000; 14:73-78.
- 11) Steinbach, G, Bolke, E, Grunert A, Orth K, Storck M. Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116: 849-853.
- 12) Dandona P, Nix d, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normals subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1605-8.
- 13) Limper, M, Kruif, MD, Duits, AJ, Brandjes, DMP, Van Gorp ECM. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *Jour Infec* 2010; 60: 409-416.
- 14) Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhart K. Procalcitonin a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 1997; 25: 329-34.
- 15) Gendrel D, Bohuon, C. Procalcitonin a marker of bacterial infection. *Infection* 1997; 25: 133-4.
- 16) Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med* 1999; 27: 2172: 2176.
- 17) Riche FC, Cholley BP, Laisné MJ, Vicaut E, Panis YH, Lajeunie EJ, et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2003; 133: 257-262.
- 18) Schuetz P, Christ-Crain M, Wolbers M, Schild U, Thomann R, Falconnier C, et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy and hospitalization in patients with lower respiratory tract infections: a prospective multicenter, randomized controlled trial. *BCM Health Serv Res* 2007; 7:102.
- 19) Wu, J; Lee, S; Shen, C; Hsieh, Y; Yo, P; Cheng, H, et al. Use of Serum Procalcitonin to Detect Bacterial Infection in patients With Autoimmune Diseases. *Arthritis & Rheumatism* 2012; 3034-3042.
- 20) Joo K, Park W, Lim MJ, Kwon SR, Yoon J. Procalcitonin in Autoimmune Diseases. *Immunology, Allergic Disorders & Rheumatology*. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 1147-1151.
- 21) Quintana G, Medina YF, Rojas C, Fernandez A, Restrepo JF, Rondon F, et al. The use of procalcitonin determinations in evaluation of systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2008; 14:138-42.
- 22) Bador K, Intan S, Hussin S, Gafor A. Serum procalcitonin has negative predictive value for bacterial infection. *Lupus* 2012; 21: 1172-1177.

Alumno: Francisco Javier Consiglio. // **Tutores:** Mariana Lagrutta, Roberto Parodi. // Servicio de Clínica Médica. // Hospital provincial del Centenario. // Carrera de especialización en Clínica Médica. // Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.



CENTENARIO
HOSPITAL PROVINCIAL

