

El uso clínico de pruebas analíticas diagnósticas en las sepsis infantiles

A. Blanco Quirós

Área de Pediatría. Universidad de Valladolid. España.

La sepsis bacteriana no es demasiado frecuente en el niño, aunque varía con la edad y el riesgo es mucho más elevado en el recién nacido¹. Sin embargo, sigue causando una elevada mortalidad que se ha mantenido de forma persistente a lo largo de los años, a pesar de los avances terapéuticos. La presentación clínica es poco característica en los primeros momentos y ofrece múltiples variantes, lo que ha obligado a buscar consensos conceptuales y definiciones que sean universalmente aceptadas²⁻⁴. El empeoramiento sobreviene de manera brusca y cuando el diagnóstico clínico ya está claro puede que sea demasiado tarde para iniciarse un tratamiento con garantías de eficacia. Todas estas peculiaridades se manifiestan de forma exagerada en el recién nacido y todavía más si es prematuro^{5,6}. Ante la situación expuesta, es lógico que durante años los investigadores hayan buscado pruebas analíticas que avisen precozmente de la aparición de una sepsis. En el presente número de *Anales de Pediatría* tenemos tres artículos⁷⁻⁹ muy diferentes entre sí en diseño, en población y en metodología, pero tienen en común la extendida preocupación de los pediatras por conseguir un diagnóstico más precoz y exacto.

Los factores de riesgo y de mala evolución están bastante bien identificados¹⁰, y más exactamente en el recién nacido¹¹, lo que permite una estrecha observación. Sin embargo, la antibioterapia profiláctica de carácter sistemático ha sido descartada por ineficaz y sustituida por una antibioterapia precoz en casos individuales. La cuestión radica en establecer con exactitud en qué momento y a quién administrarla. Para responder a esta pregunta necesitaríamos una prueba analítica que ya se modifique desde estadios preclínicos y que además sea específica, que diferencie cualquier otra patología inflamatoria no infecciosa y que incluso separara una sepsis de una infección localizada. La pregunta es si tal prueba existe y si merece la pena esforzarse tanto en buscarla.

Actualmente, se conoce bastante bien lo que ocurre en los primeros instantes de respuesta inmunitaria contra la infección, principalmente bacteriana¹². En la superficie del agente infeccioso hay moléculas, de carácter repetitivo, que son identificadas por las células del organismo mediante unos receptores denominados TLR (*toll-like receptor*). Es la puesta en marcha de la inmunidad innata, antiguamente calificada de forma errónea como inespecífica. La reacción bacteria-TLR activa las células que liberarán citocinas proinflamatorias poniendo en marcha la inmunidad adquirida (antiguamente específica). Determinadas citocinas activarán la respuesta celular tardía (Th1) o la respuesta mediada por linfocitos B y la síntesis de anticuerpos (Th2). Además, de forma más inmediata, causarán la síntesis, principalmente hepática, de una amplia variedad de moléculas genéricamente denominadas "reactantes de fase aguda" y la modificación al alza o baja del número de células sanguíneas y de la velocidad de sedimentación eritrocitaria.

Los estudios de las células sanguíneas o de los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva [PCR], velocidad de sedimentación globular [VSG], leucocitosis, etc.) son las determinaciones más comunes y tradicionales. Su extendido uso se debe a la facilidad de realización, a su bajo coste y a la amplia experiencia disponible en cualquier hospital. Todas ellas tardan bastante en modificarse y aunque para ciertos casos sea suficiente, no lo es para las formas muy agudas, en especial las neonatales. Un caso especial lo constituye la procalcitonina (Pct) cada vez más utilizada en niños y recién nacidos^{13,14}, que debe considerarse como un reactante de fase aguda, aunque su biología siga mal conocida y, a pesar de ello, se eleva más rápida y bruscamente que otras moléculas, quizás por su síntesis ampliamente diseminada por múltiples tejidos, y no limitada al hígado, que es un órgano funcionalmente afectado en sepsis y en el neonato, ni siquiera al tiroides¹⁵.

Correspondencia: Dr. A. Blanco Quirós.
Facultad de Medicina. Pediatría.
Ramón y Cajal, 5. 47005 Valladolid. España.
Correo electrónico: ablanco@ped.uva.es

Recibido en octubre de 2007.

Aceptado para su publicación en octubre de 2007.

Las citocinas proinflamatorias tienen una síntesis mucho más inmediata y son marcadores muy precoces de infección. Han sido muy estudiadas en la sepsis del niño y del recién nacido^{16,17}. Algunos aspectos técnicos y económicos han limitado su empleo para el diagnóstico habitual, aunque podrían superarse si se demuestra que son rentables. Su utilización tiene dificultades más definitivas, ya que presentan una semivida corta y su acción es muy local, lo que obliga a comprobar la representatividad de sus concentraciones séricas y a elegir aquellas citocinas concretas que sean más eficaces. Una interesante alternativa al estudio de citocinas es el estudio de marcadores celulares, ya sea para reconocer las células activadas o los linfocitos memoria. La mayor persistencia de las modificaciones celulares y la objetividad de la citometría de flujo, técnica cada vez más disponible en los hospitales, abre unas perspectivas muy interesantes.

Teniendo en cuenta que la reacción bacteria-TLR es el primer paso del proceso defensivo, y que en su cadena de activación van apareciendo diferentes moléculas (MyD88, MAL, TRIF, etc.) con una cierta especificidad, parece lógico dirigir la búsqueda de futuros marcadores hacia este sistema^{18,19}. Además, ofrece una ventaja adicional. De acuerdo con la información que está actualmente disponible, parece que la activación de algunos TLR es específica para algunos productos bacterianos, por ejemplo TLR4 y endotoxina²⁰. Otra opción interesante es investigar en la sepsis humana el factor de transcripción denominado Nrf2 (*Nuclear factor-erythroid related factor 2*) que aumenta con extrema rapidez en la sepsis en animales, comportándose como un regulador de la respuesta inmune y protegiendo a los animales infectados seguramente a través de una acción antioxidante y citoprotectora²¹.

A cualquier prueba diagnóstica se le pide reunir una serie de condiciones, como sensibilidad y especificidad. La mayoría de los parámetros valorados en la sepsis son sensibles y se modifican claramente en los enfermos a causa de la potente respuesta inmunitaria acontecida, salvo con la excepción importante de los prematuros²². En cuanto a la especificidad, también suele ser suficiente si la comparación se hace con respecto a controles sanos, pero no ocurre lo mismo si lo que nos interesa diferenciar es el paciente séptico de otro portador de algún proceso inflamatorio. Por consiguiente, ante un enfermo concreto, además de un resultado analítico, necesitaremos una orientación clínica previa que esté muy bien fundamentada.

La relación entre el coste y el beneficio de las pruebas no se enfoca hacia el gasto económico porque la casuística es limitada y el coste global del proceso, ya de por sí muy elevado. Se plantea en términos de rapidez de la información aportada y de facilidad de su realización. No es raro que esta información cuando llegue a la cama del paciente resulte irrelevante, por no añadir nada nuevo a los datos clínicos o porque ya sea demasiado tarde y las decisiones terapéuticas ya se hayan tenido que tomar.

La epidemiología moderna dispone de potentes herramientas estadísticas que permiten valorar con la mayor exactitud la validez de una determinada prueba diagnóstica. Sin embargo, todas estas pruebas necesitan ser comparadas a una certeza irrefutable, el *gold standard* (criterio de referencia) de los autores anglosajones. En otros procesos es común que el patólogo aporte su veredicto histológico o, en su defecto, el microbiólogo. En la sepsis suele utilizarse el hemocultivo, pero es una prueba imperfecta que podría no pasar los controles de calidad si fuera, a su vez, ella misma evaluada²³. La ausencia de este valor de referencia, unido a la variabilidad de la clínica de la sepsis, convierte en un ejercicio hasta cierto punto irrelevante intentar la comparación de unas y otras pruebas diagnósticas.

La ausencia de una prueba analítica de referencia promovió desde hace tiempo la búsqueda de valoraciones (*scores*) clínicas y hemodinámicas para calcular con exactitud el riesgo de infección al nacimiento o la gravedad de un niño mayor con síntomas sospechosos de sepsis, en algunos casos específicamente aplicado a las meningococias^{24,25}. Estas valoraciones han ido perfeccionándose y cuando se aplican a las situaciones y a las poblaciones para las que están indicadas, proporcionan un valioso apoyo para la toma de decisión clínica, sin necesidad de test analíticos complejos, y superando la información de algunas determinaciones habituales, como PCR²⁶.

Ante un niño con riesgo de sepsis, el pediatra mantiene una actitud de estrecha observación. Si aparecen síntomas aplicará un tratamiento provisional y con la confirmación microbiológica lo complementará y prolongará. En este contexto deberá tener muy claro qué es lo que espera del estudio analítico: ¿simplemente un diagnóstico?, ¿apoyo para instaurar o modificar el tratamiento? Parece evidente que no existe una prueba analítica que por sí sola se pueda considerar definitiva para el diagnóstico de una sepsis. Lo que la clínica no le diga al pediatra es improbable que se lo aclare ningún estudio complementario, al menos con la inmediatez que él desea. A la hora de elegir una prueba deberá decidirse por la más informativa para el problema clínico concreto que debe resolver, aquella con la que él y el resto del hospital estén más familiarizados. Será siempre un dato más que sumar a los clínicos, pero nunca el único, ni siquiera el fundamental para la toma de decisión terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. López Sastre JB, Coto Cotallo D, Fernández Colomer B, Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of nosocomial origin: An epidemiological study from the Grupo de Hospitales Castrillo. *J Perinat Med.* 2002;30:149-57.
2. Sáenz-Llorens X, McCracken GH. Sepsis syndrome and shock in pediatrics: Current concepts of terminology, pathophysiology, and management. *J Pediatr.* 1993;123:497-508.

3. Baltodano A. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: clasificación, fisiopatología y estrategias para el tratamiento. *An Esp Pediatr*. 1996;44:414-21.
4. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29:530-8.
5. López Sastre JB, Pérez Solís D. Definiciones de sepsis neonatal: un largo camino por recorrer. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65:525-8.
6. Reyna-Figueroa J, Yuri Toala E, Ortiz Ibarra FJ, Rodríguez Ramírez E, Limón Rojas AE. Disparidad en los criterios para incluir pacientes con sepsis neonatal en estudios médicos científicos. ¿Nadamos en un mar sin límites? *An Pediatr (Barc)*. 2006;65:536-40.
7. Torres Claveras S, Dupla Arenaz M, Pérez Delgado R, Aliaga Mazas Y, Marco Tello A, Rebage Moisés V. Infecciones nosocomiales por *Candida* y trombopenia en recién nacidos de muy bajo peso. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:544-7.
8. Dorado Moles MJ, Figueredo MA, Fernández Pérez C, Moro Serrano M. Inmunofenotipaje de linfocitos T como marcador de sepsis neonatal tardía. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:536-43.
9. Pastor Peidró JA, González de Dios J, Urán Moreno MM, García Avilés B, de la Morena Campillo A, Moya M. Utilidad de la procalcitonina como prueba diagnóstica precoz de sepsis neonatal en recién nacidos con factores de riesgo de infección. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:530-5.
10. Blanco Quirós A, Casado Flores J, Nieto Moro M, Garrote Adrados JA, Arranz Sanz E, Asensio Antón J. Sepsis meningocócica en pediatría. Parámetros asociados a mala evolución. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61:305-13.
11. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ, et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis. A multicenter case control study. *Pediatrics*. 2000;105:21-6.
12. Pinsky MR. Dysregulation of the immune response in severe sepsis. *Am J Med Sci*. 2004;328:220-9.
13. Casado-Flores J, Blanco-Quirós A, Asensio J, Arranz E, Garrote JA, Nieto M. Serum Procalcitonin in children with suspected sepsis: A comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med*. 2003;4:190-5.
14. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis*. 1998;26:664-72.
15. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res*. 2000;49 Suppl:S57-S61.
16. Mehr S, Doyle LW. Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants: A review. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:879-87.
17. Blanco Quirós A, Casado Flores J, Garrote Adrados JA, Nieto Moro M, Asensio Antón J, Arranz Sanz E. Interleukin-13 is involved in the survival of children with sepsis. *Acta Paediatr*. 2005;94:1828-31.
18. Parker LC, Prince LR, Sabroe I. Translational mini-review series on Toll-like receptors: Networks regulated by Toll-like receptors mediate innate and adaptive immunity. *Clin Exp Immunol*. 2007;147:199-207.
19. O'Neill LAJ, Bowie AG. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like bisreceptor signalling. *Nature Rev*. 2007;7:353-64.
20. Mesa Villanueva M, Patiño PJ. Receptores tipo Toll: entre el reconocimiento de lo no propio infeccioso y las señales endógenas de peligro. *Inmunología*. 2006;25:115-30.
21. Thimmulappa RK, Lee H, Rangasamy T, Reddy SP, Yamamoto M, Kensler TW, et al. Nrf2 is a critical regulator of the innate immune response and survival during experimental sepsis. *J Clin Invest*. 2006;116:984-95.
22. Lapillonne A, Basson E, Monneret G, Bienvenu J, Salle BL. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet*. 1998;351:1211-2.
23. Connell TG, Rele M, Cowley D, BATTERY JP, Curtis N. How reliable is a negative blood culture result? Volume blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics*. 2007;119:891-6.
24. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. The Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score. *Crit Care Med*. 1988;16:1110-6.
25. Van Brakel MJM, Van Vught AJ, Gemke RJB. Pediatric risk of mortality (PRISM) score in meningococcal disease. *Eur J Pediatr*. 2000;159:232-6.
26. Leteurtre S, Leclerc F, Martinot A, Cremer R, Fourier C, Sadik A. Can generic scores (Pediatric Risk of Mortality and Pediatric Index of Mortality) replace specific scores in predicting the outcome of presumed meningococcal septic shock children? *Crit Care Med*. 2001;29:1239-46.