

Utilidad de la procalcitonina, proteína C reactiva y recuento leucocitario en la detección de enfermedad meningocócica durante un brote epidémico

J.A. Lepe Jiménez, A. Vázquez Florido, M. Ramos de Mora, A. Cervera Hidalgo, A. Rey Rodríguez y J. García Barrón

Servicio de Pediatría y Laboratorio de Microbiología. Hospital General Básico. Riotinto. Huelva. España.

Objetivo

Determinar la utilidad clínica de los marcadores biológicos de fase aguda de infección bacteriana (procalcitonina, proteína C reactiva [PCR] y recuento leucocitario) en la enfermedad invasiva meningocócica durante un brote epidémico.

Pacientes y métodos

Se estudiaron 36 enfermos con síndrome febril que acudieron al servicio de urgencias de nuestro hospital durante un período de 6 meses. En todos los pacientes se realizaron determinaciones de niveles séricos de procalcitonina, PCR, recuento leucocitario y hemocultivo.

Resultados

La enfermedad invasiva meningocócica, confirmada por hemocultivo, apareció en 7 de los 36 enfermos estudiados. La presentación clínica más habitual fue un síndrome febril de menos de 24 h que evolucionó a sepsis en horas posteriores. La comparación de las concentraciones de procalcitonina y PCR en los pacientes con y sin enfermedad meningocócica reveló que para valores de procalcitonina y PCR > 10 y > 49,95 ng/ml, respectivamente, tenían una elevada sensibilidad, especificidad y valores predictivos, aunque valores de procalcitonina inferiores a 0,5 ng/ml tenían valor clínico al descartar la enfermedad fácilmente. En el caso del recuento de leucocitos no se pudo determinar un valor adecuado que tuviera significación clínica, aunque los pacientes con infección meningocócica presentaban recuentos más altos.

Conclusiones

El hallazgo de niveles de procalcitonina inferiores a 0,5 y/o 49,95 ng/ml de PCR en niños y jóvenes con fiebre de menos de 24 h de evolución indica una baja probabilidad de enfermedad invasiva meningocócica en situaciones epidémicas.

Palabras clave:

Procalcitonina. PCR. Recuento de leucocitos. Enfermedad meningocócica. Brote epidémico.

UTILITY OF PROCALCITONIN, C-REACTIVE PROTEIN AND LEUKOCYTE COUNT IN THE DETECTION OF MENINGOCOCCAL DISEASE DURING AN EPIDEMIC CLUSTER

Objective

To determine the clinical utility of biological markers of the acute phase of bacterial infection (procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count) in invasive meningococcal disease during an epidemic cluster.

Patients and methods

Thirty-six patients with feverish syndrome who visited the emergency unit of our hospital within a 6-month period were studied. In all patients, serum procalcitonin and C reactive protein levels and leukocyte count were determined, and blood culture was performed.

Results

Invasive meningococcal disease, confirmed by blood culture, was found in seven of the 36 patients studied. The most frequent clinical presentation was a feverish syndrome of less than 24 hours of onset, progressing to sepsis in subsequent hours. Comparison of procalcitonin and C reactive protein concentrations in patients with and without meningococcal disease revealed that procalcitonin and C reactive protein levels greater than 10 ng/ml and 49.95 ng/ml respectively had high sensitivity, specificity and predictive values. Procalcitonin levels < 0.5 ng/ml were useful to easily rule out invasive meningococcal disease. In the case of leukocyte count, no value with clinical

Correspondencia: Dr. J.A. Lepe Jiménez.
Huelva, 2, 2º A. 21660 Riotinto. Huelva. España.
Correo electrónico: josea.lepe.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido en septiembre de 2004.
Aceptado para su publicación en diciembre de 2004.

significance could be established, although counts were higher in patients with invasive meningococcal disease.

Conclusions

The finding of prolactin levels of < 0.5 ng/ml and/or C-reactive protein levels of < 49.95 ng/ml in children or teenagers with fever of less than 24 hours of onset indicates a low probability of invasive meningococcal disease in epidemic situations.

Key words:

Procalcitonin. C reactive protein. Leukocyte count. Meningococcal disease. Epidemic cluster.

INTRODUCCIÓN

La presentación clínica de la enfermedad meningocócica es variada y bien conocida; sin embargo, los estadios precoces de la enfermedad son insidiosos y en el 40-50% de los casos les precede o acompaña un catarro de las vías respiratorias¹.

En muchos casos la naturaleza inespecífica de los signos y síntomas en los niños con síndrome febril puede llevar consigo que el diagnóstico de la enfermedad meningocócica en estadios tempranos sea difícil², sobre todo si no existen signos de focalización. Más aún, ante situaciones epidémicas, en las que muchos enfermos con fiebre deben ser evaluados de forma muy rápida para descartar enfermedad meningocócica. Esta situación obliga, si cabe, a una evaluación clínica más cuidadosa y, si es posible, al empleo de marcadores precoces, sensibles y específicos para el diagnóstico de infección bacteriana invasiva. El empleo de marcadores biológicos en la detección de enfermedad bacteriana grave y en concreto en la enfermedad meningocócica ha sido una práctica común en pediatría en los últimos años, demostrando en general mayor sensibilidad de la procalcitonina sobre la proteína C reactiva (PCR) en la detección de la enfermedad bacteriana invasiva³⁻⁵.

La aparición de un brote de enfermedad meningocócica en el municipio de Nerva (Huelva) durante el primer trimestre de 2003, trajo consigo una alarma social importante, que obligó a una rápida evaluación de los enfermos febriles, con el objetivo de diferenciar rápidamente a los pacientes con enfermedad meningocócica de aquellos con síndromes febriles de otra etiología. Para ello, se implantó un protocolo de manejo de pacientes que reclamaban atención urgente que incluía el empleo de marcadores biológicos de infección: procalcitonina, PCR y recuento de leucocitos, los cuales, junto con una evaluación clínica cuidadosa y el empleo de hemocultivos, tuvieron el propósito de identificar a los pacientes con posible enfermedad invasiva y dar de alta aquellos con otros procesos febriles infecciosos que permitían una atención ambulatoria.

El estudio se planteó para evaluar la utilidad de los marcadores biológicos de fase aguda de infección bacteriana (procalcitonina, PCR y recuento de leucocitos) en la

enfermedad meningocócica invasiva durante el contexto del brote epidémico.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

La búsqueda de los posibles casos de enfermedad meningocócica se basó en una evaluación temprana de los niños y jóvenes con enfermedad febril que acudieron al Servicio de Urgencias del Hospital General Básico de Riotinto, derivados desde el Centro de Salud de Nerva.

Según este protocolo se realizó un estudio prospectivo que incluyó a 36 enfermos (con edades comprendidas entre 6 meses y 16 años). La duración del estudio fue de 6 meses (de enero a junio de 2003). Los criterios de inclusión fueron fiebre termometrada superior a 38,5 °C (axilar) con o sin foco obvio de infección o síntomas compatibles con posible enfermedad meningocócica y pertenecer a la zona considerada como área epidémica. Los enfermos eran estudiados clínicamente y a todos se les realizaron hemocultivos, complementado con cultivo del líquido cefalorraquídeo (LCR) cuando la sintomatología era sospechosa de meningitis, así como determinación de las concentraciones séricas de procalcitonina, PCR y recuento de leucocitos en sangre periférica. Se consideró que un paciente presentaba enfermedad invasiva meningocócica cuando en un hemocultivo se aislaba *Neisseria meningitidis*.

Medidas

La medida de la procalcitonina en suero se realizó de forma cualitativa mediante un inmunoanálisis en membrana Brahms Diagnostica GmbH (Berlín). La sensibilidad del método era de 0,5 ng/ml, permitiendo una valoración semicuantitativa a valores de 0,5, 2, y 10 ng/ml. La PCR se cuantificó en suero por turbidimetría; la sensibilidad de la técnica era de 0,1 ng/ml. El recuento de leucocitos, hemocultivos y cultivo del LCR se realizaron según técnicas tradicionales. La identificación de los aislados de *N. meningitidis* se realizó por técnicas bacteriológicas y moleculares.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron para pruebas de normalidad por el test de Shapiro, para sensibilidad y especificidad mediante curvas ROC (*receiver operating characteristic*), para diferencias entre grupos mediante la prueba de Mann-Whitney y prueba de la ji al cuadrado (χ^2) con la corrección de Fisher, en un programa estadístico SPSS 10.0. La evaluación de las pruebas diagnósticas se realizó mediante una aplicación no comercial en hoja de cálculo Excel (J. Primo, Hospital de Sagunto, www.redscape.org/herramientas/hojas.asp), mediante la cual se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos, exactitud y J de Youden (se calcula a partir de los anteriores y valora la seguridad diagnóstica de la prueba).

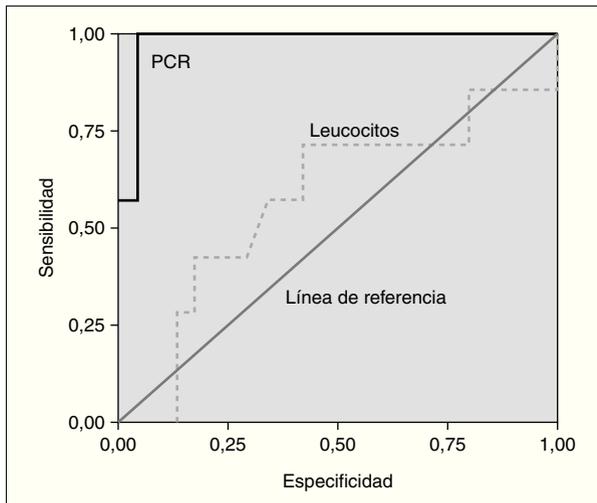


Figura 1. Curva ROC comparando los valores de proteína C reactiva (PCR) y recuento leucocitario para la predicción de enfermedad invasiva meningocócica. Área bajo la curva (ABC) para la procalcitonina 0,982 ($p < 0,001$); ABC para el recuento de leucocitos 0,580 ($p = 0,524$).

RESULTADOS

La enfermedad invasiva meningocócica, confirmada por hemocultivo, apareció en 7 de los 36 enfermos estudiados. Los hemocultivos fueron positivos en ocho enfermos, siete para *N. meningitidis* y uno para *Streptococcus pneumoniae*, todos en las primeras 48 h de incubación. Sólo se realizó un cultivo de LCR que no tuvo crecimiento.

La mediana de edad de los pacientes estudiados fue de 4 años (rango: 8 meses-16 años). La mediana de edad de los enfermos con enfermedad meningocócica fue de 13 años (rango: 11 meses-16 años).

Los pacientes con infección meningocócica presentaron un cuadro de fiebre de igual o inferior a 24 h de evolución, uno al ingreso presentaba una sintomatología de sepsis con petequias, el resto desarrolló síntomas de sepsis en horas posteriores al ingreso. No existió ningún fallecimiento.

El diagnóstico final en los niños evaluados sin enfermedad meningocócica fue variado, siendo el más frecuente la faringoamigdalitis (11/29), seguido del síndrome febril sin focalidad (7/29), otros diagnósticos menos frecuentes fueron: otitis media aguda, gastroenteritis aguda y neumonía.

Los valores medios de PCR y recuento leucocitario en los pacientes con enfermedad meningocócica fueron de 217,86 ng/ml (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 150,40-285,32) y 14.850 leucocitos/ μ l (IC 95%: 4.884-24.815), respectivamente, en los pacientes sin infección 29,92 ng/ml (IC 95%: 9,85-50,25) y 12.064 leucocitos/ μ l (IC 95%: 9.523-14.605).

La comparación de las medias de PCR y recuento de leucocitos en los pacientes con y sin enfermedad meningocócica reveló que existían diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos, de manera que los enfermos con enfermedad meningocócica tenían valores más altos de PCR ($p < 0,001$) y de recuento de leucocitos ($p = 0,040$). Cuando mediante una curva ROC (fig. 1) se estudió cuál era el valor de mayor sensibilidad y especificidad se comprobó que para valores de PCR $> 49,95$ ng/ml la sensibilidad era del 100% y la especificidad del 86,2% para el diagnóstico de la enfermedad invasiva, mientras que para el recuento de leucocitos no se pudo determinar un punto adecuado de corte que tuviera valor clínico, ya que el área bajo la curva incluía el valor 0,5.

En el caso de la procalcitonina se observó que todos los enfermos con enfermedad invasiva meningocócica y el enfermo con enfermedad invasiva neumocócica tenían valores superiores o iguales a 10 ng/ml, el resto de enfermos presentaron en general valores inferiores o iguales a 0,5 ng/ml, aunque en 10 pacientes los valores estaban comprendidos entre 0,5 a 10 ng/ml. Por ello, aunque se consideró dicotomizar la variable a 10 ng/ml también se calcularon valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y J de Youden a cada uno de los puntos de corte empleados por la técnica, así como para la PCR para el mejor punto de corte de su curva ROC (tabla 1). Según lo anterior, los valores de procalcitonina iguales o

TABLA 1 Porcentajes de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, exactitud y J de Youden para procalcitonina y proteína C reactiva a distintas concentraciones séricas

	Sensibilidad (IC)	Especificidad (IC)	VPP (IC)	VPN (IC)	Exactitud (IC)	J de Youden
PCR (> 49,95 ng/ml)	100 (64,6-100)	86,2 (69,4-94,5)	63,6 (35,4-84,8)	100 (86,7-100)	88,9 (74,7-95,6)	0,9
Procalcitonina ($\geq 0,5$ ng/ml)	100 (64,6-100)	65,5 (47,3-80,1)	41,2 (21,6-64)	100 (83,2-100)	72,2 (56-84,2)	0,7
Procalcitonina (≥ 2 ng/ml)	100 (64,6-100)	79,3 (61,6-90,2)	53,8 (29,1-76,8)	100 (85,7-100)	83,3 (68,1-92,1)	0,8
Procalcitonina (≥ 10 ng/ml)	100 (64,6-100)	96,6 (82,8-99,4)	87,5 (52,9-97,8)	100 (87,9-100)	97,2 (85,8-99,5)	1

IC: intervalo de confianza; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; PCR: proteína C reactiva.

superiores a 10 ng/ml tenían una sensibilidad del 100%, una especificidad del 97%, un valor predictivo positivo (VPP) del 88% y un valor predictivo negativo (VPN) del 100%; en el caso de la PCR, en los valores superiores a 49,95 ng/ml la sensibilidad era del 100%, la especificidad del 86,2%, el VPP del 63,65 y VPN del 100%. Cuando se evaluaba qué prueba clasificaba mejor a los pacientes con enfermedad invasiva meningocócica se constataba que los niveles de procalcitonina a valores iguales o superiores a 10 ng/ml tenían una J de Youden de 1 (máxima seguridad en el diagnóstico), seguido de la PCR en concentración superior a 49,95 ng/ml con una J de 0,9, siendo ambas las más adecuadas para el manejo en urgencias de los pacientes desde el punto de vista estadístico. Si se manejaban valores de corte más bajos para la procalcitonina se observaba que seguían teniendo VPN del 100% por lo que clínicamente podían ser adecuados para descartar la enfermedad, nuestro fin último, aunque con menor potencia estadística (J de Youden de 0,7 o 0,8).

DISCUSIÓN

El planteamiento principal de nuestro estudio era valorar la utilidad de la PCR la procalcitonina y el recuento leucocitario para detectar la existencia de un proceso invasivo meningocócico en niños y jóvenes con fiebre en situación epidémica. Es decir, en un contexto epidémico intentábamos diferenciar precozmente a aquellos pacientes que pudieran estar relacionados con la epidemia, administrarles antibioterapia empírica y, sobre todo, evitar los casos de muerte derivados de un retraso en la instauración del tratamiento, aspecto que se consiguió al no registrar ningún fallecimiento.

Este estudio demuestra que concentraciones de procalcitonina por encima de 0,5 ng/ml y de PCR por encima de 49,95 ng/ml a la admisión diferencian la enfermedad invasiva meningocócica de otros procesos infecciosos en pacientes con fiebre en el contexto de una situación epidémica y es junto al publicado por Bugden et al⁶ en Nueva Zelanda de los pocos trabajos que emplean estos marcadores como ayuda en la evaluación temprana de pacientes con enfermedad meningocócica en situación epidémica, y con resultados muy similares; niveles de procalcitonina iguales o superiores a 0,5 tienen una sensibilidad y VPN del 100%, aunque con intervalos de confianza, al igual que nosotros, amplios. Existe otro estudio realizado en situación epidémica por Marc et al⁷ en Francia que utiliza el nivel de procalcitonina inferior a 0,5 ng/ml como marcador de etiología viral en los pacientes con meningitis y que de alguna manera viene a corroborar también nuestros resultados.

Sin embargo, hay muchos estudios en los que la procalcitonina y la PCR se han empleado para diferenciar precozmente las infecciones bacterianas invasivas de otras enfermedades bacterianas localizadas o virales, in-

cluida la meningitis⁸⁻¹¹. En el caso de estudios en edad pediátrica, en general estudian niños con fiebre entre una semana y 3 años, trabajos con niños de mayor edad son menos frecuentes; en el estudio de Enguix et al¹¹ evalúan 70 niños con fiebre y observan que valores de procalcitonina de 8,05 ng/ml y de PCR de 22 ng/ml identifican niños con sepsis, siendo la procalcitonina superior a la PCR; en el estudio de Carrol et al¹⁰ sobre 108 niños se obtienen valores de 2 y 30 ng/ml, respectivamente, y aunque coinciden en su mayor parte con nuestros resultados su interés es menor, ya que la valoración adecuada de cualquier marcador diagnóstico idealmente requiere una población con alta prevalencia de la enfermedad, aspecto que se produce en situaciones epidémicas. Si llama la atención que nuestros valores al ingreso de PCR en pacientes con sepsis meningocócica eran más altos que los referidos en los estudios anteriores, pero los casos encontrados de sepsis eran síndromes febriles de hasta 24 h de evolución y a partir de las 12 h la PCR puede estar aumentada; además, coinciden con los valores aportados por Bugden et al⁶ en el brote epidémico de Nueva Zelanda.

De nuestro estudio se deduce que un valor de procalcitonina igual o superior a 10 ng/ml en el momento de la admisión puede ayudar a detectar de forma precoz a niños con enfermedad meningocócica invasiva, aun en ausencia de signos y síntomas específicos, con una sensibilidad y especificidad muy elevada, de hecho, el VPN era del 100%, es decir, pacientes con procalcitonina inferior a 10 ng/ml no presentaban enfermedad invasiva en nuestro estudio. Muchas veces el mejor valor estadístico no es el más útil desde el punto de vista clínico, de ahí que estudiáramos puntos de corte para la procalcitonina más bajos, observando que la sensibilidad y el VPN seguían siendo del 100% si se empleaban puntos de corte para la concentración sérica de procalcitonina iguales o superiores a 0,5, 2 y coinciden con los resultados obtenidos por Bugden et al⁶ en el estudio de la epidemia de Nueva Zelanda y, en general, con los distintos estudios que valoran la utilidad de este marcador en la sepsis bacteriana en general^{12,13}, y donde valores de procalcitonina por debajo de 0,5 ng/ml descartan estos procesos. En coincidencia con los mismos autores^{12,13} observamos que valores de PCR de 50 ng/ml también pueden diferenciar a estos pacientes con valores de sensibilidad y especificidad igualmente adecuados.

Por otro lado, como es sabido, los enfermos con enfermedad meningocócica, al igual que aquellos con procesos bacterianos graves, presentan en general recuentos de leucocitos elevados, pero es difícil encontrar un punto de corte adecuado, más aún cuando se evalúan enfermos en estadios muy precoces de la infección. Esta circunstancia también es puesta en evidencia por otros autores cuando se valoran niños con enfermedad bacteriana grave incluida la meningocócica¹³.

Una debilidad de nuestro estudio, además del bajo número de casos encontrados y de pacientes estudiados que nos conducen a intervalos de confianza grandes, es el empleo de una técnica semicuantitativa de medida de la procalcitonina, la cual obliga a emplear un punto de corte demasiado arbitrario. Sin embargo, una técnica de estas características favorece su rápida realización en servicios de urgencias y abarata el precio de las pruebas en hospitales de pequeño tamaño, donde este tipo de exámenes podrían ser implantados de modo habitual.

Los resultados muestran que la procalcitonina puede utilizarse como marcador temprano de enfermedad meningocócica con una especificidad y sensibilidad similares a las de la PCR. Por ello, sobre todo en un contexto epidémico como el que nos ocupa, donde al problema médico hay que añadir una situación de gran ansiedad en la población, pueden ser de gran ayuda para que el clínico pueda detectar pacientes con enfermedad invasiva y sintomatología poco evidente.

En función de todo lo anterior se puede deducir que en contextos epidémicos un protocolo diagnóstico que incluya junto a la evaluación clínica y pruebas de laboratorio tradicionales la determinación de las concentraciones séricas de procalcitonina y PCR como marcadores tempranos de infección es muy adecuado para el manejo de estos casos, sobre todo cuando se establecen puntos de corte superiores a 0,5 y 50 ng/ml, respectivamente, aunque valores de procalcitonina superiores o iguales a 10 ng/ml sean los que mejor detecten a pacientes con enfermedad invasiva meningocócica. En situaciones de epidemia de enfermedad meningocócica el uso de antibiografía empírica debe ser considerada de modo rápido en aquellos pacientes con concentraciones elevadas de PCR con la esperanza de reducir el número de muertes debido a retrasos en la administración de antibióticos. Estudios con mayor número de casos deberían contrastar estas observaciones.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Laboratorio de Referencia de Meningococos del Centro Nacional de Microbiología su ayuda y consejo en el manejo del brote epidémico. A ellos nuestro reconocimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Apicella AM. *Neisseria meningitidis*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 1896-909.
2. Meningococemia. En: Russell SW, editor. The Clinical Handbook of Pediatric Infectious Disease. 2nd ed. New York: The Parthenon Publishing Group; 1994. p. 25-6.
3. 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.
4. Neely AN, Smith WL, Warden GD. Efficacy of a rise in C-reactive protein serum levels as an early indicator of sepsis in burned children. *J Burn Care Rehabil*. 1998;19:102-5.
5. Claeys R, Vinken S, Spapen H, Ver Elst EK, Decochez K, Huyghens L, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: Clinical and biological correlates. *Crit Care Med*. 2002;30:757-62.
6. Bugden SA, Coles C, Mills GD. The potential role of procalcitonin in the emergency department management of febrile young adults during a sustained meningococcal epidemic. *Emerg Med Australas*. 2004;16:114-9.
7. Marc E, Menager C, Moulin F, Stos B, Chalumeau M, Guerin S, et al. Procalcitonin and viral meningitis: Reduction of unnecessary antibiotics by during and outbreak. *Arch Pediatr*. 2002;9:358-64.
8. Van der Kaay DC, De Kleijn ED, De Rijke YB, Hop WC, De Groot R, Hazelzet JA. Procalcitonin as a prognostic marker in meningococcal disease. *Intensive Care Med*. 2002;28:1606-12.
9. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis*. 1998;26:664-72.
10. Carrol ED, Newland P, Riordan FA, Thomson AP, Curtis N, Hart CA. Procalcitonin as a diagnostic marker of meningococcal disease in children presenting with fever and a rash. *Arch Dis Child*. 2002;86:282-5.
11. Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Diéguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med*. 2001;27:211-5.
12. Hatherill M, Tibby SM, Turner C, Ratnavel N, Murdoch IA. Procalcitonin and cytokine levels: Relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. *Crit Care Med*. 2000;28:2591-4.
13. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch I. Diagnostic markers of infection: Comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child*. 1999;81:417-21.