

Infectio

Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



REVISIÓN DE TEMA

Utilidad de la procalcitonina en pacientes adultos con neoplasias hematológicas y neutropenia febril posquimioterapia. Estado del arte

Diego Andrés Bonilla^{a,*}, Sonia Isabel Cuervo^{a,b} y Julio César Gómez^b

^aFacultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^bInstituto Nacional de Cancerología-Empresa Social del Estado, Bogotá, Colombia

Recibido el 2 de marzo de 2012 ; aceptado el 19 de septiembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Procalcitonina;
Fiebre;
Neutropenia febril;
Neutropenia inducida por quimioterapia;
Leucemia;
Neoplasias hematológicas

KEYWORDS

Procalcitonin;
Fever;
Febrile neutropenia;
Chemotherapy-induced neutropenia;
Leukemia;
Hematological malignancies

Resumen

La procalcitonina ha demostrado ser de utilidad para descartar con alto grado de certeza la presencia de meningitis en niños con fiebre sin foco infeccioso claro, y en el seguimiento de pacientes con neumonía adquirida en comunidad y asociada al cuidado de la salud (incluyendo la asociada a ventilación mecánica) para guiar la terapia antibiótica. En el escenario de neutropenia febril inducida por quimioterapia, se ha estudiado la utilidad de la procalcitonina para predecir bacteriemia y también como predictor de complicaciones infecciosas, con resultados variables, en parte por la heterogeneidad de los pacientes incluidos en los estudios. El objetivo de esta revisión es mostrar cuál es la utilidad de la procalcitonina en el manejo de pacientes adultos con neoplasias hematológicas y neutropenia febril inducida por quimioterapia.

© 2012 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Usefulness of procalcitonin in the management of adult patients with hematological malignancies with fever and chemotherapy-induced neutropenia. State of the art

Abstract

Procalcitonin has proven useful to rule out meningitis in febrile children with unknown source of infection, and in the monitoring of patients with severe community-acquired pneumonia and health care-associated pneumonia including those with ventilator-associated pneumonia to guide antimicrobial therapy. In patients with fever and chemotherapy-induced neutropenia, procalcitonin has been studied to predict bacterial blood-stream infections and poor outcomes, with variable results in part because heterogeneous population included in those studies. Our aim is to describe the utility of procalcitonin in the management of adult patients with hematological malignancies and chemotherapy-induced febrile neutropenia.

© 2012 ACIN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia

Universidad Nacional de Colombia. Carrera 30, No. 45-03 Edificio 471-Oficina 510. Bogotá, Colombia

Tel.: 1- 3165000, ext 15011-15012.

Correo electrónico: dibogo03@gmail.com (D.A. Bonilla)

Métodos: Se realizó una búsqueda de artículos originales y de revisión que evaluaran la utilidad de la procalcitonina en el manejo de los pacientes adultos con neoplasias hematológicas y neutropenia febril. En Medline, vía PubMed, se realizó la búsqueda utilizando el término “procalcitonin” cruzado con “febrile neutropenia”, “chemotherapy-induced neutropenia”, “fever and neutropenia”, y “neutropenic fever”, limitado a seres humanos adultos. En la base de datos Scielo, se buscaron estudios en adultos que incluyeran los términos “procalcitonina”, “neutropenia febril” o “fiebre neutropénica” en el título o en el resumen. Se escogieron artículos que tuvieran datos disponibles sobre el tipo de estudio, número de pacientes y resultados evaluando la utilidad diagnóstica o pronóstica de la procalcitonina en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril inducida por quimioterapia.

Introducción

Alrededor de la cuarta parte de los pacientes con neoplasias hematológicas de alto riesgo que reciben quimioterapia desarrollan neutropenia y fiebre en algún momento de su evolución, cuya causa más grave es la bacteriemia por grampositivos o gramnegativos multirresistentes, con tasas de mortalidad variables entre 10 y 30%, que aumenta si no se inicia rápidamente un tratamiento antimicrobiano de amplio espectro. Como los pacientes con neutropenia febril no presentan los síntomas usuales de infección localizada o sistémica que refieren los pacientes inmunocompetentes, la fiebre es a veces el único indicador de que se está desarrollando una infección bacteriana grave, por este motivo, la neutropenia febril es una urgencia médica en la que la administración precoz de los antibióticos apropiados ha demostrado impacto sobre la mortalidad. Sin embargo, hasta el 50% de los pacientes con neutropenia febril se recuperan satisfactoriamente sin que se encuentre un foco infeccioso aparente, ya sea por características clínicas, radiológicas o microbiológicas. A este grupo se le ha denominado fiebre de origen desconocido, en el que posiblemente la suspensión temprana de los antibióticos es segura y la mejor alternativa^{1,2}. A pesar de que se conocen estas cifras, en la práctica clínica en el momento de la presentación, todos los pacientes con neutropenia febril reciben antibiótico de amplio espectro y en algunas ocasiones manejo antifúngico empírico, lo cual genera un aumento en los costos y un impacto en la ecología bacteriana del hospedero y del hospital, y quizá también un aumento en la resistencia bacteriana o en sobreinfecciones intercurrentes.

Es por estas razones que desde hace varios años se han buscado características clínicas o de laboratorio que permitan estratificar el riesgo en estos pacientes y establecer cuáles son los que se benefician de hospitalización y terapia antibiótica endovenosa y los que pueden manejarse ambulatoriamente con antibióticos orales o incluso sin ellos. Hasta el momento, la herramienta más útil para predecir complicaciones en neutropenia febril es el índice de riesgo MASCC derivado de estudios multicéntricos, que se basa en antecedentes del paciente y hallazgos de la historia clínica, con un buen rendimiento para predecir complicaciones. A pesar de que se han estudiado varios

marcadores como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina (IL)-8, la IL-6 y la procalcitonina (PCT), no existe hasta el momento un marcador sérico o biológico capaz de indicar confiadamente y de manera precoz la presencia o no de infección, y a diferencia de lo que ocurre con otras infecciones en pacientes inmunocompetentes, no se ha demostrado la utilidad de los biomarcadores en el manejo de los pacientes con neutropenia febril. Por este motivo, ha habido interés en utilizar herramientas del laboratorio clínico para tratar de diferenciar las posibles causas de la fiebre en el paciente neutropénico y predecir complicaciones. Debido a que los estudios se han realizado en grupos de pacientes con diferentes tipos de neoplasias, los resultados en los mismos son heterogéneos, por lo que en las más recientes guías de neutropenia febril de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Norteamérica no se recomienda la medición de biomarcadores de inflamación como PCR o PCT con el fin de guiar la terapia antibiótica³. En la actualidad, ningún biomarcador ha demostrado ser superior al índice MASCC en predecir complicaciones en un episodio de neutropenia febril, aunque en la literatura se encuentran hallazgos interesantes que sugieren la utilidad de la PCT en la evaluación del riesgo de los pacientes con neutropenia febril⁴.

En personas sanas, la concentración de PCT es inferior a 0,05 ng/ml, pero puede aumentar en varios miles de veces en pacientes con infecciones bacterianas graves o choque séptico. Las infecciones localizadas no complicadas casi nunca causan un aumento considerable en la concentración de PCT. El punto de corte para considerar un valor positivo varía según la población de pacientes objeto de estudio, pero en general, el rango se encuentra entre 0,25 y 0,5 ng/ml. Está bien documentada la utilidad de la PCT como parámetro diagnóstico y de evaluación de la respuesta al tratamiento antibiótico en infecciones del tracto respiratorio inferior, ya sean adquiridas en comunidad o nosocomiales, pero no se ha demostrado la misma utilidad en pacientes severamente inmunocomprometidos, como son los pacientes con neutropenia posquimioterapia^{5,6}. El objetivo de esta revisión es mostrar el estado del arte sobre la utilidad de la PCT en los pacientes con neutropenia febril posquimioterapia.

Síntesis, cinética y eliminación de la procalcitonina

La PCT es un precursor peptídico de la calcitonina, de 116 aminoácidos y 12 kD de peso molecular. En condiciones fisiológicas, la PCT es sintetizada principalmente en las células C de la glándula tiroidea, y en menor medida, en las células neuroendocrinas del pulmón y del intestino; permanece almacenada en el citosol de las células que la sintetizan hasta que un estímulo metabólico u hormonal induzca su liberación, convirtiéndose rápidamente en calcitonina, por lo cual sus niveles en sangre en sujetos sanos son muy bajos o indetectables (fig. 1). En presencia de un proceso infeccioso sistémico bacteriano, y en menor medida fúngico, se aumenta la síntesis de PCT, pero no a partir de la tiroidea, sino de los monocitos, los macrófagos y los hepatocitos^{7,8}. Está demostrado que el principal estímulo para la secreción de PCT es la endotoxina

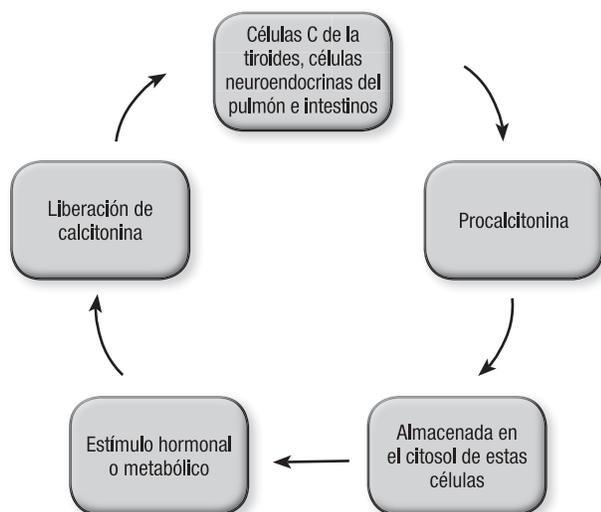


Figura 1 Síntesis de la procalcitonina en condiciones fisiológicas.

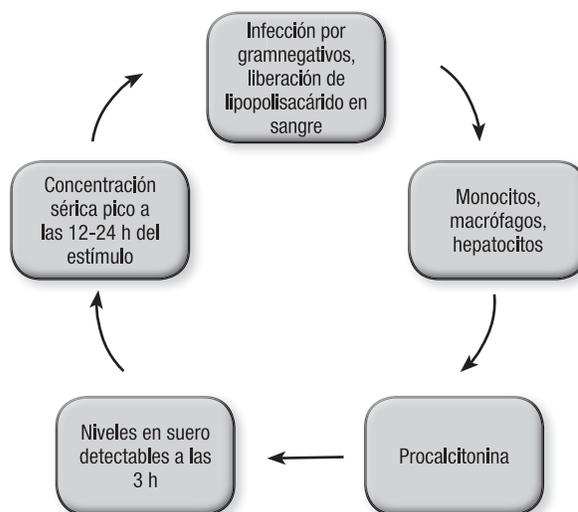


Figura 2 Síntesis de la procalcitonina en condiciones patológicas.

bacteriana, y que las infecciones sistémicas producen un aumento más marcado que las infecciones localizadas. En voluntarios sanos, la PCT se detecta en plasma a las 3 h de la inyección de endotoxina, alcanzando un pico hacia las 12 a 24 h, y permanece elevada mientras persista el estímulo⁹ (fig. 2). Este comportamiento se ha encontrado también en pacientes con neumonía complicada con síndrome de dificultad respiratoria del adulto¹⁰ o en exacerbaciones agudas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en los que se demostró que los niveles elevados de PCT se asociaron de forma independiente con falla multiorgánica o muerte¹¹. La eliminación de la PCT es en su mayoría debida a la acción de enzimas proteolíticas, y en menor medida, por aclaramiento renal. No se ha encontrado una función biológica de la PCT, pero las investigaciones *in vitro* muestran que tiene efectos en la producción de AMPc intracelular, modula la expresión de la integrina CD 11b y modifica la quimiotaxis de los monocitos¹².

Procalcitonina en neutropenia

Solamente se encontró un estudio¹³ que evaluó de forma primaria el comportamiento de la PCT en pacientes sin fiebre ni síntomas de infección y con neutropenia posquimioterapia para tumores sólidos y hematológicos en el nadir de la neutropenia y a las 72 h, cuando se realizaba otra evaluación médica en busca de infección. En este estudio no se encontraron diferencias significativas entre los niveles de PCT de los pacientes en los que se documentó infección, comparado con los niveles en los pacientes en los que no hubo infección demostrada. Los niveles fueron significativamente mayores en las neoplasias hematológicas y en los pacientes que debieron ser hospitalizados por cualquier causa. Otro hallazgo importante fue que en todos los casos en los que la PCT sérica fue mayor de 0,5 mcg/L antes de que aparecieran signos o síntomas de infección, se documentó con posterioridad infección bacteriana. Los autores establecieron que el mejor punto de corte al usar

curvas ROC es de 0,09 mcg/L para una sensibilidad del 52%, especificidad del 79% y ratio de probabilidades (RL) positivo de 2,50. Los niveles de PCT significativamente mayores en los pacientes con neoplasias hematológicas comparado con los niveles de PCT de pacientes con tumores sólidos muestran las diferencias en el riesgo de complicaciones en estos 2 grupos de pacientes, aunque en el estudio no se aclara el estado de la enfermedad tumoral de base. En una revisión sistemática sobre la utilidad de los biomarcadores en pacientes jóvenes (menores de 18 años) con neutropenia febril inducida por quimioterapia, se encontró que para un punto de corte de 0,2 mg/mL, la PCT tuvo una sensibilidad y especificidad para predecir infecciones documentadas clínica o microbiológicamente del 96 y el 85%, respectivamente, siendo superior a la PCR y a la IL-6, aunque los amplios intervalos de confianza muestran una gran heterogeneidad en los resultados del metanálisis¹⁴.

Procalcitonina como predictor de bacteriemia en neutropenia febril posquimioterapia

Son varios los estudios que demuestran la utilidad de la medición seriada de PCT en el diagnóstico de infección en pacientes con fiebre y neoplasias. También se ha encontrado una mayor elevación en sus niveles en pacientes con infección sistémica vs. localizada, y utilidad en la predicción de bacteriemia horas antes de que esta se documente en el laboratorio. Los estudios que han realizado mediciones seriadas en lugar de una única toma también muestran mejoría en la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo (VPP) en el diagnóstico precoz de bacteriemia. En el estudio de Giamarellou et al.¹⁵ en el que se evaluaron los niveles de PCT en 115 pacientes con neutropenia febril y neoplasias sólidas y hematológicas, dividiendo los pacientes en 3 grupos, con base en la historia clínica, estudios de laboratorio e imagenológicos: 1) infección microbiológicamente documentada; 2) infección clínicamente docu-

Tabla 1 Utilidad de la procalcitonina como predictor de infección del torrente sanguíneo en pacientes con neutropenia febril posquimioterapia

Ref.	Punto de corte (ng/ml)	S	E	VPP	VPN	p	% de neoplasias hematológicas	N
7	0,62	72	77	62	84	0,001	98	31
14	> 0,5	92,9	45,5	81,3	-	NS	73	115
	>1	78,6	63,6	84,6	-	NS		
	>1,5	67,9	63,6	82,6	-	NS		
17	0,51 (bacteriemia de cualquier causa)	73	86	73	86	0,002	> 80	69
	1,1 (bacteriemia por gramnegativos)	57	94	67	92	0,03		
18	1-5	44,2	64,3	82,1	18,8	NS	100	158
19	1,3 (24-30 h de fiebre)	79	87	63	94	-	95	78
	1,1 (30-48 h de fiebre)	75	86	60	93	-		
20	0,5	59,1	91,4	89,7	64	-	9,1	79
21	0,1 (bacteriemia por gramnegativos)	100	38,5	9	100	-	98,4	56
	0,5 (bacteriemia por gramnegativos)	60	80,8	23	95,4	-		
	> 2,0 (bacteriemia por gramnegativos)	40	94,2	40	96	-		
	0,1 (bacteriemia de cualquier causa)	100	5,4	35,2	100	-		
	0,5 (bacteriemia de cualquier causa)	21	75,6	30,8	65,1	-		
	> 2,0 (bacteriemia de cualquier causa)	15,8	94,6	60	68,6	-		
22	0,5	57	81	50	85	< 0,001	100	66
	2	23	96	71	79,2	< 0,001		
	10	14,3	100	100	77,8	< 0,001		

E: especificidad; NS: no significativa; S: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo; -: no reportado.

mentada, y 3) fiebre de origen desconocido cuando duraba más de 3 días sin encontrar la causa. Los niveles de PCT en pacientes sin fiebre y sin neutropenia se encontraron en rangos normales. Los niveles promedio más altos, en general, se encontraron en los pacientes con bacteriemia y en especial en bacteriemia por gramnegativos, consistente con hallazgos previamente reportados. Los episodios de fungemia tuvieron comportamientos de PCT variables; en uno de ellos no se elevó por encima de 0,5 ng/mL, que se considera el punto de corte para definir elevación. Se encontró que los niveles promedio de PCT en el primer día de fiebre y neutropenia eran más o menos 10 veces mayores en los pacientes con bacteriemia comparado con los que tenían infección localizada. También eran significativamente mayores en casos de sepsis severa, disminuyeron cuando la infección se controló y aumentaron cuando esta empeoró. La sensibilidad, la especificidad y el VPP para bacteriemia cuando se midió PCT el primer día de fiebre neutropénica fueron 93, 45 y 81%, respectivamente en cada uno de los grupos analizados para valores mayores de 0,5 ng/mL, y a mayores niveles la sensibilidad disminuyó, pero la especificidad aumentó hasta el 63% con similares valores de VPP. Para predecir sepsis severa en el primer día de neutropenia febril, valores de PCT superiores a 2 ng/mL tuvieron una sensibilidad del 91%, especificidad del 87% y un VPP del 77%. Similares hallazgos se han reportado en los pocos estudios que hay al respecto; uno de ellos encontró que los valores de PCT son significativamente mayores en bacteriemia por gramnegativos comparado con los pacientes con bacteriemia por grampositivos explicados, tal vez, por

ser la endotoxina el principal estímulo para la producción y liberación de PCT¹⁶, y en otro en el que se comparó con los niveles de IL-8, no se encontraron diferencias en sus niveles según el microorganismo causal de la bacteriemia, pero los estos fueron significativamente mayores en los pacientes en que se documentó bacteriemia con posterioridad comparado con los que no se encontró bacteriemia. Valores inferiores a 1,1 ng/mL tuvieron un VPP del 67% y negativo del 92% en el diagnóstico de bacteriemia en el día 0 o 1 de fiebre¹⁷. En concordancia con estos hallazgos, en otro estudio multicéntrico europeo en el que se evaluaron 158 pacientes con neutropenia febril y neoplasias hematológicas, se encontró que los valores iniciales de PCT fueron progresivamente más altos en pacientes sin fiebre, infección localizada, fiebre de origen desconocido, bacteriemia y sepsis severa, siendo más altos en pacientes que presentaron sepsis severa o fallecieron durante el episodio febril. Para predecir bacteriemia, niveles entre 1 y 5 ng/mL tuvieron una sensibilidad del 44,2% y una especificidad del 64,3%, con un VPP del 82%. La bacteriemia por gérmenes grampositivos, especialmente estafilococos coagulasa negativos (ECN), puede cursar con niveles de PCT inferiores. Niveles superiores a 5 ng/mL tuvieron una sensibilidad del 83,3%, especificidad del 100% y VPP de 100% en el diagnóstico de sepsis severa. En conclusión, según este estudio, niveles superiores a 5 ng/mL son fuertes predictores de sepsis severa, mientras que valores inferiores a 0,5 ng/mL sugieren que una infección sistémica es poco probable, teniendo en cuenta siempre la consideración descrita acerca de los ECN¹⁸. Otras investigaciones han reproducido el hallazgo de elevaciones menores

Tabla 2 Utilidad de la procalcitonina como predictor de infección sistémica grave o de complicaciones durante un episodio de neutropenia febril posquimioterapia

Ref.	Punto de corte (ng/ml)	Desenlace	S	E	VPP	VPN	p	% neoplasias hematológicas	N
13	0,09	Infección de cualquier tipo (incluyó pacientes con neoplasias sólidas y hematológicas)	52	79	71	-	-	47,6	65
	> 0,5	Infección de cualquier tipo (incluyó pacientes con neoplasias sólidas y hematológicas)	100	-	-	-	-		
15	> 0,5	Sepsis severa	90,9	39,1	41,7	-	NS	73	115
	> 2,0	Sepsis severa	90,9	86,9	76,9	-	NS		
18	> 5	Sepsis severa	83,3	100	100	90,9	0,001	100	158
23	0,245	Infección sistémica severa	100	69,2	-	-	-	100	52
	2,145	Infección sistémica severa	50	96,2	-	-	-		
24	< 0,4 ng/ml al 3.º día de fiebre	Complicaciones de infección (sepsis severa o choque séptico)	-	-	19	84	-	100	79
	< 0,4 ng/ml al 8.º día de fiebre	Complicaciones de infección (sepsis severa o choque séptico)	-	-	47	100	-		
25	Descenso > 30% al segundo día afebril	Duración > 5 días afebril	85	78	48	95	0,00	100	35
26	> 0,5	Resolución sin complicaciones (pacientes con tumores sólidos y hematológicos)	87,7	71,4	89,2	68,1	-	38	63

E: especificidad; NS: no significativa; S: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo; -: no reportado.

en infecciones por ECN, encontrando que 10 de 15 pacientes con bacteriemia por estos gérmenes tuvieron niveles de PCT inferiores a 0,5 ng/mL en cualquier momento del estudio para bacteriemia por gérmenes diferentes a los ECN; el mejor rendimiento fue a las 20-30 h de iniciado el episodio febril, en el que un punto de corte de 1,3 ng/mL tuvo una sensibilidad del 79%, especificidad del 87%, VPP del 63% y valor predictivo negativo (VPN) del 94%; sin embargo, no demostró ser significativamente superior a otros biomarcadores en la predicción de bacteriemia¹⁹. En cambio, hay más estudios que han encontrado un mejor rendimiento diagnóstico que otros biomarcadores. Comparado con PCR e IL-6, la PCT demostró en otro estudio ser más específica y confiable para predecir bacteriemia, sin diferencias entre la bacteriemia provocada por grampositivos o gramnegativos, y con un punto de corte de 0,62 ng/mL se obtuvo una sensibilidad del 72%, especificidad del 77%, VPP del 62% y VPN del 84% para predecir bacteriemia el día 2 del episodio febril⁷. Su superioridad sobre la PCR se ha comprobado en diferentes estudios que las han evaluado comparativamente, con especificidad de la PCT del 91,4%, sensibilidad del 59,1% y VPP del 89,7% en el diagnóstico de bacteriemia con valores mayores a 0,5 ng/mL, comparado con sensibilidad del 100% y especificidad del 0% para valores de PCR mayores que 0,5 mg/dL²⁰. De estos estudios se puede concluir que a mayores niveles de PCT, la posibilidad de documentar bacteriemia es mayor. En la tabla 1 se resumen los resultados de los principales estudios sobre la utilidad de la PCT como predictor de infección del torrente sanguíneo por bacterias grampositivas y gramnegativas en pacientes con neutropenia febril.

Procalcitonina y predicción de complicaciones

La mayoría de estudios con PCT en neutropenia febril se han enfocado en su papel para el diagnóstico precoz de infección, ya sea sistémica o localizada, pero también se han llevado a cabo algunas investigaciones cuyo objetivo principal fue, bien predecir el desenlace (por ejemplo, defervescencia estable) evaluando el cambio en los niveles de PCT, bien predecir el desarrollo de complicaciones durante el curso del episodio febril. Un valor de PCT superior a 2,145 ng/mL en pacientes neutropénicos con fiebre se asoció con una probabilidad 13 veces mayor de cursar con infección sistémica grave comparado con los que tenían valores menores, y fue la única variable independiente que se asoció con infección grave (*odds ratio* = 2,49; intervalo de confianza 95% = 1,18-5,27; *p* = 0,016). Nuevamente, los niveles de PCR no se correlacionaron con la severidad de la infección, los niveles mayores de PCT se presentaron en pacientes con infección grave o bacteriemia y su especificidad fue superior a la de la PCR^{21,23}. Persson et al., en un estudio en el que evaluaron más de 100 episodios de neutropenia febril, realizaron mediciones diarias de PCT e IL-6, hallando valores significativamente mayores en aquellos pacientes con fiebre durante más de 3 días, pero sobre todo, en aquellos que tuvieron un curso complicado, encontrando que para valores inferiores a 0,4 ng/mL, el VPN para complicaciones a partir del tercer día de fiebre oscilaba entre el 84 y el 100%, siendo en este aspecto muy superior a otros reactantes medidos en el estudio como PCR, IL-6 y amiloide sérico A. Estos resultados sugieren que en pacientes

que continúan febriles el tercer día, pero que tienen valores de PCT inferiores a 0,4 ng/mL, no sería necesario un cambio en el esquema de tratamiento antibiótico, lo cual demuestra su utilidad debido a que en esta situación la conducta usual es la de cambiar el antibiótico²⁴. Sin embargo, esta estrategia sobre la duración o la selección de un esquema antibiótico basada en los niveles de PCT no ha sido evaluada prospectivamente en ensayos clínicos.

Por otra parte, no es infrecuente que un paciente que presenta neutropenia febril presente resolución de la fiebre sin identificar su causa, y que con posterioridad presente un nuevo episodio de neutropenia febril. En este contexto, von Lilienfeld-Toal et al. evaluaron la utilidad del descenso en los niveles de PCT para predecir la recurrencia de fiebre a los 5 días. Estudiaron 94 episodios febriles en 35 pacientes con síndrome febril y neoplasias hematológicas (aunque no todos cursaban con neutropenia) en los que se midió diariamente la concentración de PCT hasta que los pacientes presentaran 3 días continuos sin fiebre, encontrando que los pacientes que mostraban un descenso del 30% o más en los niveles de PCT al segundo día afebril, comparado con los niveles máximos alcanzados, lograban permanecer sin fiebre por más de 5 días (definido por los autores como defervescencia prolongada), con una sensibilidad del 85%, una especificidad del 78% y un VPN del 95% para predecir la ausencia de recurrencia de la fiebre²⁵. Por último, Uys et al., en Suráfrica, compararon el potencial predictivo de complicaciones de diferentes reactantes de fase aguda incluidos los niveles de PCT con el del índice de riesgo MASCC en el que un puntaje mayor que 21 identifica el grupo de bajo riesgo de complicaciones con un VPP del 94%. En este estudio, se evaluaron 77 episodios de neutropenia febril en 63 pacientes con tumores sólidos (62%) o hematológicos (38%), encontrando que en el grupo clasificado de bajo riesgo por el índice MASCC los niveles de PCT y otros reactantes (excepto IL-1B) fueron significativamente más bajos que los del grupo de alto riesgo, pero ninguno fue superior que el índice MASCC en predecir complicaciones. De todos los reactantes estudiados, la PCT obtuvo la mejor correlación con el índice MASCC, seguida de la IL-6, la PCR, el amiloide sérico A e IL-8 y 10. Se encontró también que de los 8 pacientes que fallecieron, solamente 1 tenía PCT inicial normal, aunque posteriormente se elevó. La mortalidad fue casi 20 veces mayor en el grupo con PCT elevada comparado con el grupo con PCT normal, pues el 33,3% de los pacientes con PCT elevada al inicio tuvieron un desenlace fatal, mientras que en el grupo de PCT normal, la mortalidad fue del 1,75%²⁶. En la tabla 2 se presentan los estudios que evaluaron a la PCT como predictor de infección severa sistémica o de complicaciones en el curso de la neutropenia febril.

Procalcitonina en pacientes con trasplante de médula ósea

En este grupo de pacientes hay pocos estudios que evalúen el papel de la PCT en el diagnóstico o en el seguimiento de estos. Tal vez el más reciente es el de Ortega et al., de la Universidad de Barcelona (España), en el que se evaluaron los niveles de PCT y de PCR en 92 episodios de neutropenia febril en 77 pacientes con trasplante de células hematopoyéticas (41 pacientes con trasplante autólogo y

Tabla 3 Aspectos relevantes de la procalcitonina en neutropenia febril posquimioterapia

La utilidad para definir conductas terapéuticas con base en los niveles de procalcitonina es incierta
Muestra alguna utilidad en la predicción de infección del torrente sanguíneo por gramnegativos
No se ha establecido un punto de corte único para interpretar los resultados
Niveles séricos elevados se correlacionan con complicaciones y peor pronóstico cuando se compara con pacientes que no presentan procalcitonina elevada
La mayoría de estudios tienen poblaciones heterogéneas que incluyen pacientes con neoplasias sólidas y hematológicas, lo que dificulta la interpretación de los resultados

36 con trasplante alogénico), clasificados según el diagnóstico final como fiebre de origen desconocido, infección microbiológicamente documentada, infección clínicamente documentada y episodio febril no infeccioso. Los valores de PCT tomados el primer día del episodio febril no fueron diferentes entre estos grupos, a diferencia de los niveles en los casos en que la fiebre persistía 5 o más días, en que los niveles fueron significativamente mayores en casos de aspergilosis invasora, los valores mayores a 3 ng/mL se asociaron a aspergilosis invasora con una sensibilidad del 80%, especificidad del 100% y un VPP del 100%²⁷. Este hallazgo contrasta con los estudios en pacientes sin trasplante de médula ósea en que la predicción de fungemia y/o infección fúngica invasora de la PCT fue inferior al de bacteriemia.

Discusión

El diagnóstico de infección en el paciente neutropénico con cáncer suele ser difícil. No es raro que la única manifestación de infección sistémica grave sea la fiebre, por lo cual se acepta que siempre se debe iniciar terapia antibiótica empírica contra gramnegativos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, en cuanto se detecte el episodio febril, ya que la intensa inmunosupresión que confiere la neutropenia hace que el pronóstico empeore si se retarda el inicio de tratamiento de un episodio infeccioso. Se han evaluado varios marcadores de inflamación en este grupo de pacientes, con resultados diferentes a los encontrados en pacientes no neutropénicos. La PCT se considera en la actualidad el biomarcador más específico de infección bacteriana en niños, y tiene utilidad para guiar el tratamiento antibiótico y su duración en pacientes con neumonía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o pacientes críticos en UCI. Sin embargo, en pacientes neutropénicos, no se han podido reproducir estos mismos resultados, y aunque los diferentes estudios muestran que es el biomarcador más útil en el diagnóstico precoz de bacteriemia, en la predicción del desenlace o de desarrollo de complicaciones cuando se le compara con otros reactantes de fase aguda, la evidencia

actual sugiere que la medición seriada de PCT tiene una utilidad limitada que varía según el resultado y el punto de corte que se utilice para su interpretación^{26,28}. Creemos que en la actualidad no se puede recomendar sistemáticamente su uso rutinario en la evaluación de este grupo de pacientes para decidir la conducta de la terapia antibiótica inicial o modificaciones en la misma. En caso de disponer de la PCT, se deben realizar mediciones seriadas e interpretar sus resultados con cautela. Como son pocos los estudios que evalúan una población homogénea de pacientes con neoplasias hematológicas, se necesitan más investigaciones en este grupo de pacientes. No hay estudios prospectivos que evalúen una estrategia antibiótica basada en los valores iniciales de PCT o en el cambio de los mismos, por lo que por ahora, los esquemas de tratamiento antimicrobiano en pacientes con neutropenia febril posquimioterapia deben ceñirse a las guías existentes para tal fin (tabla 3).

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que no tienen conflictos de intereses para la publicación de este artículo

Bibliografía

- Carmona A, Herrero JA, Martínez J, Martín Vera M, De las Heras González M, Navarrete Montoya A. Neutropenia febril: análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. Revisión crítica. *Oncología*. 2006;29:206-18.
- Vázquez L, García JE. Valoración inicial del paciente neutropénico con fiebre: cuantificación del riesgo. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23 Suppl 5:19-23.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e56-93.
- Kern WV. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2006;42:533-40.
- Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al; ProHOSP Study Group. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302:1059-66.
- Luyt CE, Combes A, Trouillet JL, Chastre J. Value of the serum procalcitonin level to guide antimicrobial therapy for patients with ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32:181-7.
- Von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:539-44.
- Kim MH, Lim G, Kang SY, Lee WI, Suh JT, Lee HJ. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever. *Yonsei Med J*. 2011;52:276-81.
- Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:1605-8.
- Tseng JS, Chan MC, Hsu JY, Kuo BI, Wu CL. Procalcitonin is a valuable prognostic marker in ARDS caused by community-acquired pneumonia. *Respirology*. 2008;13:505-9.
- Rammaert B, Verdier N, Cavestri B, Nseir S. Procalcitonin as a prognostic factor in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2009;14:969-74.
- Wiedermann FJ, Kaneider N, Egger P, Tiefenthaler W, Wiedermann CJ, Lindner KH, et al. Migration of human monocytes in response to procalcitonin. *Crit Care Med*. 2002;30:1112-7.
- Carnino L, Betteto S, Loiacono M, Chiappella A, Giacobino A, Ciuffreda L, et al. Procalcitonin as a predictive marker of infections in chemoinduced neutropenia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136:611-5.
- Phillips RS, Wade R, Lehrnbecher T, Stewart LA, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC Med*. 2012;10:6.
- Giamarellos-Bourboulis EJ, Grecka P, Poulakou G, Anargyrou K, Katsilambros N, Giamarelou H. Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1718-25.
- Ruokonen E, Nousiainen T, Pulkki K, Takala J. Procalcitonin concentrations in patients with neutropenic fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999;18:283-5.
- Engel A, Steinbach G, Kern P, Kern WV. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8. *Scand J Infect Dis*. 1999;31:185-9.
- Giamarelou H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Repoussis P, Galani L, Anagnostopoulos N, Grecka P, et al. Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:628-33.
- Persson L, Engervall P, Magnuson A, Vikerfors T, Söderquist B, Hansson LO, et al. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis*. 2004;36:365-71.
- Aznar-Oroval E, Sánchez-Yepes M, Lorente-Alegre P, San Juan-Gadea MC, Ortiz-Muñoz B, Pérez-Ballesteros P, et al. Valor diagnóstico de la procalcitonina, la IL-8, la IL-6 y la proteína C reactiva en la detección de bacteriemia y fungemia en pacientes con cáncer. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:273-7.
- Prat C, Sancho JM, Domínguez J, Xicoy B, Giménez M, Ferra C, et al. Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma*. 2008;49:1752-61.
- Koivula I, Hämäläinen S, Jantunen E, Pulkki K, Kuittinen T, Nousiainen T, et al. Elevated procalcitonin predicts Gram-negative sepsis in haematological patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis*. 2011;43:471-8.
- Massaro KS, Costa SF, Leone C, Chamone DA. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infect Dis*. 2007;7:137.
- Persson L, Söderquist B, Engervall P, Vikerfors T, Hansson LO, Tidefelt U. Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *Eur J Haematol*. 2005;74:297-303.
- Von Lilienfeld-Toal M, Schneider A, Orlopp K, Hahn-Ast C, Glasmacher A, Stüber F. Change of procalcitonin predicts clinical outcome of febrile episodes in patients with hematological malignancies. *Support Care Cancer*. 2006;14:1241-5.
- Uys A, Rapoport BL, Fickl H, Meyer PW, Anderson R. Prediction of outcome in cancer patients with febrile neutropenia: comparison of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer risk-index score with procalcitonin, C-reactive protein, serum amyloid A, and interleukins-1B, -6, -8 and -10. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2007;16:475-83.
- Ortega M, Rovira M, Filella X, Almela M, Puig de la Bellacasa J, Carreras E, et al. Prospective evaluation of procalcitonin in adults with febrile neutropenia after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2004;126:372-6.
- Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. *Infection*. 2008;36:396-407.