

5. MARCADORS DE COINFECCIÓ BACTERIANA

Mireia Tondo Colomer (1), José Rives Jiménez (2), Laura Castellote Belles (3) i Marina Giralt Arnaiz (3).

(1) Especialista en Bioquímica Clínica. Facultatiu del Servei de Bioquímica de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

(2) Especialista en formació de Bioquímica Clínica. Servei de Bioquímica de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

(3) Especialista en Bioquímica Clínica. Facultatiu del Servei de Bioquímica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebrón de Barcelona.

1. PROCALCITONINA

1. Introducció

La procalcitonina (PCT) és la prohormona de la calcitonina. Pot ser produïda per cèl·lules de diferents tipus i per diversos òrgans com a resposta als estímuls pro-inflamatoris, particularment per productes bacterians. Actualment, l'aplicació d'aquest biomarcador serveix pel diagnòstic de la febre d'origen bacterià i per a l'avaluació de la resposta inflamatòria sistèmica. Davant d'una infecció bacteriana amb repercussió sistèmica, els nivells de PCT augmenten ràpidament (detectables en circulació a partir de les 3-4 hores des de l'exposició bacteriana) fins a arribar al seu pic entre les 12-24 h. Si la infecció es controla, els valors de PCT disminueixen. La PCT té una vida mitjana de 24h aproximadament (superior en cas de disfunció renal greu), permetent un fàcil monitoratge de la resposta terapèutica

La PCT pot trobar-se augmentada independentment de processos infecciosos en les següents condicions: trauma múltiple, intervenció quirúrgica major, cremades greus, xoc cardiogènic perllongat, càncer pulmonar microcític o carcinoma medul·lar del tiroide, així com en recent nascuts (<48h de vida).

La següent taula mostra els intervals de referència de la PCT i la seva correlació amb el quadre clínic del pacient:

PCT (ng/ml)	Interpretació
<0.05	Valors normals
≥0.05 – <0.5	La febre d'origen bacterià no és probable. Valorar si hi ha inflamació/infecció local
≥0.5 – <2	Zona gris. La infecció bacteriana és possible sempre que es descartin altres processos no infecciosos que cursen amb increments de PCT. Es recomana repetir la determinació entre les 6-24 hores següents
≥2 - <10	Procés infeccios amb conseqüències sistèmiques. Risc de disfunció orgànica
≥10	Síndrome bacterina greu o xoc sèptic

Es recomana la determinació de PCT en el moment d'ingrés hospitalari i cada 24 hores en pacients que presenten risc de desenvolupar una sèpsia i una disfunció orgànica. La detecció precoç d'infecció/coïnfecció bacteriana i la instauració ràpida d'una teràpia antibacteriana eficaç millora el desenllaç dels pacients. Tanmateix, el monitoratge de la PCT és útil per avaluar la resposta del pacient a la teràpia.

Valors de PCT permanentment elevats s'associen amb fracàs terapèutic o a la no desaparició de la font d'infecció. Per contra, valors de PCT normals exclouen amb elevada probabilitat la presència d'infecció/coïnfecció bacteriana. Mesures diàries són suficients per mostrar canvis pel control de la progressió o monitoratge immunològic. Els valors de PCT que van decreixent de 30 a 50% dia a dia indiquen remissió de la infecció. Valors normals de PCT han estat reportats en la majoria de pacients durant epidèmies virals com la influença H1N1, la SARS, la MERS o l'actual COVID-19. Els teixits afectats per una infecció vírica secreten IFN- γ , el qual bloqueja l'alliberació dels mediadors proinflamatoris IL-1 β y TNF- α , responsables d'induir la producció de PCT. Per aquesta raó, els nivells de PCT augmenten menys durant infeccions virals en comparació amb les infeccions bacterianes. Tot i que no existeix un punt de tall de PCT que discrimini perfectament una infecció viral d'una de bacteriana, valors elevats de PCT correlacionen fortament amb una major probabilitat de patògens bacterians.

La PCT, a més de ser un marcador de sèpsia, és també un indicador de gravetat de la malaltia. Per tant, el monitoratge de la PCT també pot ajudar a detectar aquells pacients que evolucionaran a formes més greus.

2. Literatura relacionada amb la COVID-19

- 1) Zhou F, Yu T, Du R et al, Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;235:1054-62.

Estudien la PCT en el seu perfil sanguini rutinari en 191 pacients amb la COVID-19 i veuen que valors elevats de PCT s'associen amb una major mortalitat (OR 13.75; IC 95%, 1.81-104.4). L'estudi també descriu que el 25% dels pacients que moren presenten valors de PCT ≥ 0.5 ng/ml, mentre que només un 1% dels supervivents superen aquest llindar.

- 2) Lippi G, Plebani M, Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection; *Clin Chem Lab Med* 2020 [doi](https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198) 10.1515/cclm-2020-0198

Es descriuen les anormalitats del laboratori més freqüents, trobades en pacients amb la COVID-19 (revisió d'articles publicats). Arriben a les següents conclusions:

- Els pacients admesos a l'UCI presenten valors de PCT 1.2 o 3 vegades superiors (segons la població) en comparació amb els pacients que no requereixen cures intensives.
- Els pacients amb la forma greu presenten valors de PCT 2 vegades superiors que els pacients amb formes més lleus.

- Tot i que la PCT no apareix alterada substancialment en pacients COVID-19 a l'ingrés, l'augment progressiu del seu valor aparentment reflecteix un pitjor pronòstic.

- 3) Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;00:1– 12.

Estudi realitzat amb 140 pacients amb la COVID-19 (58 pacients greus vs 82 pacients lleus). L'estudi descriu que els pacients greus presenten valors de PCT 2 vegades superiors.

- 4) Lippi G, Plebani M, Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 202;505:190-191.

La combinació d'oportunitats relatives (OR) d'aquests estudis demostra que l'augment de valors de PCT s'associa amb un risc gairebé 5 vegades més elevat d'infecció greu per SARS-CoV-2 (OR, 4.76; 95% CI, 2.74–8.29). La metanàlisi, que inclou 4 estudis, suggereix que la mesura de la PCT en sèrie pot tenir un paper per predir l'evolució cap a una forma més severa de la malaltia.

- 5) Guan W, Ni Z, Hu Y et al, Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20

Recull dades de 1099 pacients amb la COVID-19, el 91% amb pneumònia, de 552 hospitals diferents. En el treball es diu que un dels paràmetres que permet conèixer la severitat de la COVID-19 és l'increment de PCT, la qual es troba augmentada en el 13.7% dels pacients greus i en el 3.7% dels pacients lleus. (OR 3.71; 95%CI, 2.06–8.33).

- 6) Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y et al. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2020;X(X):1-18.

Estudi realitzat amb 43 pacients adults afectats de COVID-19 (15 pacients greus vs 28 pacients lleus). L'estudi conclou que no hi ha diferències de PCT entre els dos grups.

- 7) Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506.

Estudi realitzat amb 41 pacients amb la COVID-19 (13 pacients ingressats a l'UCI vs 28 no ingressats a l'UCI). A l'admissió, el 69% dels pacients presenten valors de PCT normals (<0.1 ng/ml), per contra, els pacients admesos a l'UCI presenten valors de PCT un 25% superiors (p=0.031). D'altra banda, descriu que 4 pacients de l'UCI van presentar coinfecció bacteriana, 3 dels quals amb valors de PCT >0.5 ng/ml.

- 8) Chen N, Zhou M, Doung X et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study. *The Lancet* 2020;395:507-13.

Estudi realitzat amb 99 pacients amb la COVID-19, on només el 6% presenten valors

de PCT elevats en el moment de l'ingrés hospitalari. Aquestes dades donen suport al fet que la mesura de la PCT ajuda en el diagnòstic diferencial de les infeccions del tracte respiratori, particularment per descartar infecció bacteriana significativa precoç.

2. QUANTIFERÓ

1. Introducció

La tuberculosi (TB) és una infecció causada per *Mycobacterium tuberculosis*. És una malaltia habitualment pulmonar encara que pot haver-hi afectació d'altres teixits. La TB es dissemina a través de l'aire quan una persona amb TB estossega, esternuda o parla. La simptomatologia més habitual inclou tos, hemoptisi, febre i pèrdua de pes. Globalment, cada any 8 milions de persones s'infecten i 2 milions moren a causa de la malaltia.

QuantiFERON®-TB Gold In Tube (QFT-GIT) és un dels noms comercials de la prova de detecció d'infecció per TB. És una tècnica basada en la quantificació per ELISA de IFN- γ produïda per limfòcits T CD4 i CD8 del pacient en resposta al contacte amb 3 antígens diferents del bacteri. Inclou un control positiu i un control negatiu especialment per a identificar possibles falsos negatius en pacients amb limfòcits anèrgics.

2. Literatura relacionada amb COVID-19

1) World Human Organization (WHO), **Tuberculosis and COVID-19**. https://www.who.int/tb/COVID_19considerations_tuberculosis_services.pdf; Abril 2020

L'experiència en la infecció de COVID-19 en pacients amb TB és limitada. Sembla evident que gent amb TB y COVID-19 tindran pitjor pronòstic. Són dues infeccions que mostren uns símptomes similars com febre, tos i dispnea. Es diferencien en el període d'incubació des de l'exposició a la malaltia, sent en la TB més llarg.

L'edat avançada i altres comorbiditats com diabetis *mellitus* o malaltia obstructiva pulmonar crònica són factors de risc per la COVID-19 i també per TB. L'OMS recomana realitzar tests simultanis per ambdues infeccions depenent de la situació específica de cada país per tres raons principals: "*clinical features that are common to both diseases; or simultaneous exposure to both diseases; or presence of a risk factor for poor outcomes to either disease*". La recomanació general és utilitzar algoritmes adherits a les recomanacions de l'OMS a l'hora de fer tests per TB o COVID-19 basats en la prevalença local de TB i en la clínica i la història clínica del pacient.

3. DETECCIÓ SEROLÒGICA D'ALTRES PATÒGENS

La detecció serològica d'altres patògens no es realitza de manera sistemàtica en l'actual context de pandèmia per SARS-Cov-2, tot i que algunes estratègies diagnòstiques i de seguiment inclouen la detecció d'infeccions per VIH, Hepatitis B, Citomegalovirus, Epstein Barr, virus respiratori sincitial, grip A, pneumococ i legionel·la, entre d'altres, en el moment de la sospita diagnòstica, durant l'evolució de la malaltia o en el context d'assaigs clínics de tractament farmacològic.

4. QÜESTIONS PER DISCUTIR SOBRE ELS MARCADORS DE COINFECCIÓ BACETRIANA

Agrairíem enviéssiu respostes o comentaris de les preguntes al següent correu: contacte@acclc.cat.

- 1) Quina seria la freqüència òptima de determinació de la PCT?
- 2) Utilitat de la determinació de QFN en el context de la COVID-19?
- 3) Eficiència de la determinació serològica en el context de la COVID-19?