

# Marcadors biològics a la capçalera del pacient: proteïna C reactiva, procalcitonina i proteïna A de resistència al mixovirus. Visió de l'atenció primària i d'urgències

Josep Marés Bermúdez<sup>1</sup>, Josep de la Flor i Brú<sup>2</sup>, Carles Luaces Cubells<sup>3</sup>, Susanna Hernández-Bou<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institut Pediàtric Marès-Riera. Blanes (Girona). <sup>2</sup> CAP El Serral, Institut Català de la Salut. Sant Vicenç dels Horts (Barcelona). <sup>3</sup> Servei d'Urgències Pediàtriques. Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Esplugues de Llogregat (Barcelona)

## Introducció

La febre és un dels motius de consulta més freqüents en l'atenció primària (AP) pediàtrica i el principal motiu de consulta als serveis d'urgència hospitalaris (SUH) pediàtrics. Quan un pediatre d'AP o els SUH atenen un infant amb febre, practiquen una anamnesi detallada i una exploració física exhaustiva amb què pretenen trobar ràpidament el que coneixem com a focus de la febre. L'evidència d'un focus que justifiqui la febre facilita la tasca al professional, permet oferir explicacions concretes als pares i, eventualment, indicar una teràpèutica específica<sup>1</sup>. Al contrari, quan el focus no és evident, el procés conegut com a síndrome febril sense focalitat aparent (SFSF) comporta entrar en un terreny menys definit, en el qual no hi ha un consens universal d'actuació, però que des de la instauració de la vacunació sistemàtica contra gèrmens capsulats tendeix a ser manejat amb pràctiques més conservadores<sup>2-3</sup>. Hi ha consens general en acceptar que la febre documentada en el grup etari de 0 a 28 dies requereix una conducta diagnòstica agressiva intrahospitalària, fins i tot davant la presència de focalitat (bronquiolitis...), atesa l'alta incidència d'infecció bacteriana invasiva greu (IBG), conducta consistent en general en la pràctica de cultius i protecció antibiòtica fins a disposar dels resultats. El grup d'entre 1 i 3 mesos sense focalitat aparent requereix també en general d'avaluació hospitalària, tot i que la incidència d'IBG és marcadament inferior. Entre el 10% i el 15% presenten IBG i el 5% bacterièmia<sup>4</sup>. No obstant això, en aquest grup l'avaluació analítica pot definir uns criteris de poc risc per a IBG (criteris de Rochester), cosa que fa recomanable una espera de cultius sense protecció antibiòtica<sup>5</sup>. També en aquest grup es pot adoptar una conducta expectant

i de seguiment estret si hi ha bon estat general i s'objectiva una focalitat clara (refredat, gastroenteritis lleu, bronquiolitis lleu, otitis mitjana aguda, evidència de grip...).

Molta més discussió genera la conducta que cal adoptar en el grup etari de 3 a 24 mesos amb SFSF, amb bon estat general i aspecte no tòxic. En aquest grup, fins al 30% de quadres febrils no presenten focalitat en la visita inicial –que en la nostra pràctica cada cop és més precoç, fet que dificulta el diagnòstic– i hi ha un risc significatiu de bacterièmia oculta (BO) entre l'1,5% i el 4% en infants amb temperatura documentada superior a 39°C. Aquest risc és molt inferior (0,5%) en infants immunitzats correctament davant pneumococ i *Haemophilus influenzae* tipus b (Hib). Si bé la major part de pediatres pràctics han manejat tradicionalment aquesta situació sobre la base de la conducta expectant i el control evolutiu posterior, aplicant el principi de la segona oportunitat, segons el qual hi haurà la possibilitat d'un diagnòstic concret posterior si l'infant empitjora, aquesta pràctica no està exempta de riscos: un de cada mil d'aquests infants desenvoluparà una meningitis, i s'ha recomanat clàssicament que es practiqués un hemograma, i en cas de trobar una xifra de leucòcits superior a 15.000 x mm<sup>3</sup> s'obtingués un hemocultiu i s'iniciés protecció amb antibiòtic (ATB). Altres alternatives proposades han estat l'obtenció directa d'un hemocultiu amb protecció ATB (ceftriaxona) o sense, amb control evolutiu al cap de 24 hores. S'han proposat altres paràmetres considerats suggestius de BO: nombre de neutròfils superior a 10.000 x mm<sup>3</sup>, nombre de bandes superior a 500 x mm<sup>3</sup> i una velocitat de sedimentació globular (VSG) superior a 30. Aquests criteris, que mai van tenir un gran seguiment

Correspondència: Josep de la Flor  
CAP El Serral  
08620 Sant Vicenç dels Horts  
josepdfb@hotmail.com

Treball rebut: 12.11.2020  
Treball acceptat: 14.05.2021

Marés-Bermúdez J, de-la-Flor-Brú J, Luaces-Cubells C, Hernández-Bou S.

Marcadors biològics a la capçalera del pacient: proteïna C reactiva, procalcitonina i proteïna A de resistència al mixovirus. Visió de l'atenció primària i d'urgències. *Pediatr Catalana*. 2021;81(2):91-101.

a la pràctica, s'han anat abandonant, atesa l'escassa sensibilitat i especificitat<sup>6</sup>. Manca elaborar pautes específiques d'atenció a infants vacunats davant pneumococ i Hib, tot i que sembla raonable l'abstenció inicial de qualsevol mesura que no sigui l'observació i el seguiment posterior.

Posteriorment han rebut atenció els biomarcadors/reactants de fase aguda, com la proteïna C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT) i, més recentment, la proteïna A de resistència al mixovirus. La resposta de l'organisme a les infeccions es caracteritza per una complexa interacció de mediadors proinflamatoris i antiinflamatoris que es poden detectar en sang, així com els seus precursors o els productes de la seva degradació. D'alguns se'n coneixen el perfil temporal –si s'eleva amb la infecció i disminueixen amb la recuperació–, la sensibilitat als estímuls inflamatoris i l'especificitat en relació amb les infeccions bacterianes. La tecnologia actual permet determinar-los en format de test de diagnòstic ràpid (TDR) a la capçalera o punt d'atenció al pacient (*point of care test*-POC).

## La visió de l'atenció primària

### Proteïna C reactiva

La proteïna C reactiva (PCR), que no s'ha de confondre amb les sigles idèntiques de la reacció en cadena de la polimerasa, és una proteïna de reconeixement de patrons moleculars associats a patògens (immunitat innata), que se sintetitza al fetge en resposta a nivells alts d'IL-6, a partir de les 4-6 hores de l'inici de la inflamació o agressió tissular, i va doblant valors cada 8 hores fins arribar a un pic a les 36. Actua com a modulador immunitari, promovent la síntesi de complement per la via clàssica i afavorint la fagocitosi. No tan sols reconeix polisacàrids microbians, sinó també cèl·lules necròtiques, subunitats de cromatina i ribonucleoproteïnes presents en llocs de dany tissular. La PCR, amb un nivell de tall de 32 mg/L, s'ha mostrat amb similar precisió diagnòstica que la procalcitonina (PCT), considerada generalment més sensible i específica, un concepte provinent, però, d'estudis en què hi ha un biaix de gravetat, amb una alta taxa d'IBG més greu, com ara sèpsia o meningitis<sup>7-8</sup>. La PCR pot presentar una finestra silent d'unes 8 hores, fet que pot comportar una limitació en la valoració de processos febrils molt inicials, tan freqüents en la pràctica diària.

S'estableixen de manera orientativa els següents nivells de tall en la probable etiologia del procés infecciós:

- <30 mg/L: infecció probablement vírica.
- De 30 a 70 mg/L: infecció d'etiologia dubtosa. Algunes infeccions víriques (adenovirus, grip, SARS-Cov-2) poden augmentar els valors.
- 70 mg/L: infecció probablement bacteriana.

També es proposa la PCR com un paràmetre complementari útil en la diferenciació etiològica de la pneumònia adquirida a la comunitat (PAC)<sup>9-11</sup> i en la classificació de les infeccions urinàries en probablementment altes (>70 mg/L) o baixes (<70 mg/L).

La possibilitat de practicar PCR a la consulta d'AP és de gran utilitat per fer una valoració més precisa de la SFSF en el grup etari amb més risc de BO (infants de 3-24 mesos) i en la valoració etiològica de la sospita clínica de PAC, amb la disminució conseqüent de la derivació hospitalària innecessària, i permet optimitzar el maneig a l'AP, i evitar la indicació de proves complementàries i la prescripció, molts cops empírica, d'antibiòtics. Davant un infant de 3-24 mesos amb SFSF, amb bon estat general, amb clínica no suggestiva d'infecció bacteriana, en què el judici clínic suggereix la probabilitat d'una infecció viral, la determinació de la proteïna C reactiva en sang capil·lar amb un valor de menys de 30 mg/L permetrà adoptar una actitud expectant amb gran seguretat. En canvi, en la mateixa situació clínica, un resultat de més de 70 mg/L obliga a derivar el pacient a un centre hospitalari per tal d'ampliar l'estudi complementari davant la possibilitat d'una infecció bacteriana oculta.

Cal subratllar que la PCR no estableix cap diagnòstic: és exclusivament una eina complementària per al professional, que l'ha de valorar en el context de la clínica del pacient i sota el seu judici clínic.

Les tècniques de determinació ràpida de la PCR en sang capil·lar són molt còmodes per a l'infant, tenen un baix cost i al cap de pocs minuts permeten disposar del resultat, a partir del qual es poden prendre decisions pràctiques en el mateix acte mèdic<sup>12-13</sup>. Hi ha disponibles tècniques que permeten una determinació semiquantitativa del valor de PCR en rangs (<10, 10-40, 40-80 i >80 mg/L), mitjançant immunocromatografia en sang capil·lar amb sensibilitat i especificitat de més del 95% i amb resultats en cinc minuts. També és possible la determinació quantitativa, per a la qual cal disposar d'un petit autoanàlitzador (Fig. 1 i 2).

A l'algorisme 1 (Fig. 3) es presenta la proposta d'utilització pràctica de la determinació de PCR o PCT en sang capil·lar en la consulta d'AP.

### Procalcitonina

La recent i esperada aparició d'un TDR per a procalcitonina (PCT), de presumible utilització en AP i SUH, representa disposar d'una tècnica potencialment molt útil i resolutiva per al pediatre pràctic, ja que millora les limitacions de la PCR: la PCR té una finestra silent d'unes 8 hores, el temps que tarda el fetge a començar a sintetitzar-la, i no arriba a valors màxims fins al cap de 24 o 36 hores, mentre que la PCT és d'aparició més precoç, més específica, i amb uns nivells que guarden relació amb la gravetat de la infecció.



Fig. 1. Autoanalitzador automatitzat Afinion® d'Abbot-Alere per determinar la PCR en sang per punció capil·lar. Font: observació personal.



Fig. 2. Introducció del kit amb la sang capil·lar en l'autoanalitzador Afinion®, que la processa automàticament sense necessitat de manipulació. El resultat s'obté al cap de cinc minuts. Font: observació personal.

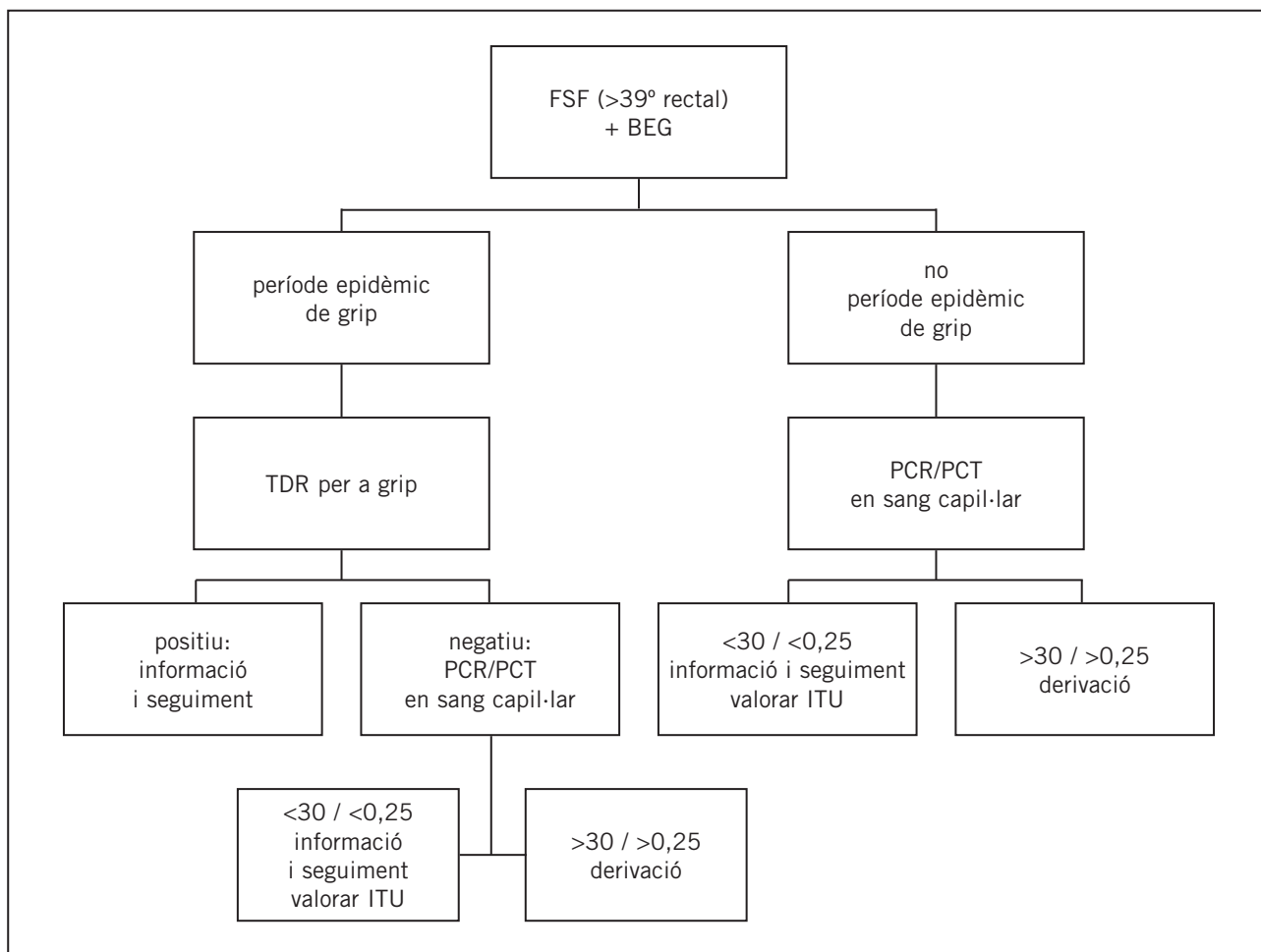


Fig. 3. Algorisme 1: Utilització pràctica de la determinació de PCR/PCT en sang capil·lar per valorar un infant de 3-24 mesos amb febre sense focus i bon estat general (BEG). FSF: febre sense focus; TDR: test de diagnòstic ràpid; PCR: proteïna C reactiva; PCT: procalcitonina; ITU: infecció de tracte urinari. Valors de PCR i PCT expressats en mg/L i ng/mL, respectivament.

La PCT és un polipèptid de 116 aminoàcids, precursor de la calcitonina, i que per efecte de la convertasa de les cèl·lules C de la glàndula tiroïdes es fracciona en diversos components, un dels quals és la calcitonina,

que té un paper en l'homeòstasi del calci. Normalment, la PCT és indetectable en sang, atès que es fracciona abans de ser secretada. Però la PCT té una funció dual, perquè a més de com a prohormona es

comporta també com a citocina, que s'eleva, junt amb altres mediadors, en les infeccions sistèmiques, raó per la qual s'ha anomenat *hormocina*.

La PCT s'allibera de diversos teixits en resposta a les toxines microbianes i a diversos mediadors proinflamatòris específics dels processos bacterians, com ara IL1b, IL-6 i TNF- $\alpha$ , amb una clara correlació entre la seva concentració i l'extensió i la gravetat de la infecció bacteriana. A la inversa, els nivells de PCT disminueixen per efecte de les citocines com l'IFN-gamma, que s'alliberen en resposta a les infeccions virals.

Entre els avantatges de la PCT tenim una elevació precoç, els seus nivells circulants disminueixen cada 24 hores aproximadament a la meitat quan la infecció es controla pel sistema immunitari i la teràpia antibiòtica, ajuda a predir el risc de mortalitat en infeccions greus, no s'afecta per l'ús d'antiinflamatoris i en no dependre dels leucòcits, s'eleva també en les infeccions en els pacients neutropènics.

La concentració de PCT circulant en individus sans es manté per sota de 0,1 ng/ml i no s'afecta per les infeccions víriques ni per la colonització bacteriana, però el nivell augmenta ràpidament amb les infeccions bacterianes, a les quals, per efecte de les toxines, tant en grampositius com en gramnegatius, s'estimula la producció de PCT en diversos teixits i, a més, s'inactiva l'enzim convertasa, amb què s'inhibeix la proteòlisi de la PCT, i aquesta s'allibera immediatament al torrent sanguini –al contrari, aquest procés es bloqueja a les virasis–. Tot això permet que la PCT es detecti en sang en unes 3 hores, amb un nivell màxim a les 12, nivell que persisteix diversos dies. Té una vida mitjana plasmàtica d'entre 24 i 30 hores. La PCT està considerada com el marcador més específic i precoç per detectar la sèpsia<sup>14</sup>. Els nivells sèrics es corresponen amb la gravetat de l'afecció i amb la resposta al tractament, fet que li atorga gran valor diagnòstic i pronòstic en les infeccions bacterianes i la sèpsia<sup>15</sup>. Nivells alts orienten a l'existència d'una infecció sistèmica, greu i/o bacteriana, en lloc de viral o inflamatòria. Serveix, a més, com a auxiliar en el monitoratge de l'evolució i el tractament d'infants amb infeccions bacterianes, com a auxiliar de diagnòstic en casos amb febre sense focalitat aparent<sup>16-17</sup>, fins i tot en pacients immunodeprimits, neutropènics, oncològics i trasplantats<sup>18</sup>, així com en el monitoratge d'estats inflamatoris no infecciosos. La confirmació precoç de la probable etiologia vírica en lloc de la bacteriana implica un millor maneig en la utilització d'antibiòtics, evitant-los en quadres febrils sense focalitat, i un ús més racional de la derivació a urgències hospitalàries i de la petició d'exàmens complementaris.

### Instrument i tècnica d'ús

L'instrument que permet determinar la PCT és l'AFIAS-1, acrònim d'*Automated Fluorescent Immunoassay System* (Fig. 4), que també serveix per determinar altres



Fig. 4. Dispositiu AFIAS per determinar la PCT.

paràmetres per immunofluorescència, com la PCR i els anticossos IgM i IgG davant SARS-CoV-2.

La prova utilitza la tècnica sandvitx d'immunodetecció: l'anticòs detector en tampó s'uneix a l'antígen en la mostra, i forma complexos antígen-anticòs que migren en la matriu de nitrocel·lulosa per tal de ser capturats per l'anticòs immobilitzat fixat sobre la tira de prova. Com més antígen presenti, més alta serà la intensitat del senyal i l'AFIAS mostrarà la concentració de PCT en la mostra.

El procediment és molt senzill, i els resultats estan disponibles al cap de 12 minuts (Taula I).

TAULA I

### Resultats i interpretació de la PCT

Valor (ng/ml)	Interpretació
< 0,1	Normal
0,1 - 0,25	Virasi improbable infecció bacteriana
0,25 - 0,5	Possible infecció bacteriana
0,5 - <2	Probable infecció bacteriana
≥ 2 - <10	Infecció bacteriana, possible sèpsia
≥ 10	Probable sèpsia

Rang de treball és de 0,1 a 100 ng/ml

En infeccions localitzades, la PCT pot arribar a 0,5 ng/ml. En un estat de sèpsia bacteriana la PCT comença a augmentar entre 3 i 6 hores després que s'hagi produït l'estímul, arriba a la concentració màxima entre les 12 i 36 hores següents, amb valors fins i tot superiors a 10 ng/ml, i quan l'estímul desapareix, comença a

decaure; té una vida mitjana d'entre 25 i 30 hores. Aquest augment de molts cops el seu valor normal la converteix en un marcador ideal per a sèpsia bacteriana. Quan la sèpsia no és d'origen bacterià, els nivells es mantenen en el rang inferior ( $<0,1$  ng/ml), i això resulta molt útil en un diagnòstic diferencial d'exanemes en infeccions virals i estats al·lèrgics.

Quan s'obtenen nivells d'entre 0,25 i 0,5 ng/ml, no es pot excloure la infecció bacteriana (rang dubtós, equivalent al de 30-70 mg/l en la PCR) i es recomana fer una altra determinació entre les 6 i les 24 hores següents, controlant la semiologia, o bé practicar una prova més específica, com ara el Febridx® (vegeu més endavant). És convenient repetir la PCT cada 24 hores en pacients amb risc de desenvolupar sèpsia.

Generalment, les concentracions de PCT persistentment elevades o els increments plasmàtics continuats assenyalen que la infecció no es resol, que no està sota control i/o que les mesures terapèutiques no són efectives. En sentit contrari, el retorn de la PCT a nivells basals ens indica que el procés infecció s'està resolent i que el tractament és efectiu. Un avantatge del tractament guiat per la PCT és evitar la prescripció innecessària d'antibiòtics o la durada excessiva de l'antibioticoteràpia.

### Proteïna A de resistència al mixovirus en determinació conjunta amb PCR

Tant la PCR com la PCT comparteixen la limitació de la valoració dels rangs quantitius intermedis: uns valors de PCR entre 30-70 mg/L, i de PCT entre 0,25-0,50 ng/ml poden correspondre a una infecció tant vírica com bacteriana. És comú observar aquests valors en infeccions causades per adenovirus, i en menys quantitat per virus de la grip. Així mateix, les dades disponibles sobre sèries pediàtriques mostren que el SARS-CoV-2 pot augmentar també els valors d'aquests marcadors (especialment la PCR), sense que això comporti, necessàriament, l'existència de sobreinfecció bacteriana<sup>19</sup>. L'obligació d'assolir en AP la màxima sensibilitat per tal de minimitzar els falsos negatius fa que aquests rangs es manegin habitualment com si es tractés d'infeccions bacterianes, tot i reduint l'especificitat, de manera que augmenten els falsos positius.

Recentment s'ha introduït un nou marcador biològic, la proteïna A de resistència al mixovirus (MxA), que augmenta específicament en infeccions virals<sup>20-24</sup>, en les quals té lloc una resposta cel·lular que inclou la secreció d'interferons tipus I. Aquests interferons formen part de la immunitat innata i tenen efecte immunomodulador, antiproliferatiu i antiviral. Si bé l'interferó tipus I s'ha proposat com un marcador d'infecció viral, no té un bon comportament com a test diagnòstic, ja que té una reduïda vida mitjana en sang. L'activitat antiviral dels interferons tipus I és mediada per la inducció de diverses proteïnes, entre les quals hi ha la MxA<sup>25</sup>.



Fig. 5. Dispositiu integrat de determinació conjunta de PCR i MxA, mostrant un valor positiu per a PCR i negatiu per a MxA, suggestiu d'infecció bacteriana. Font: observació personal.

S'ha comercialitzat un TDR (FebrIDx®, de RPS diagnòstics, distribuït a Espanya per Monlab) que analitza conjuntament en una mostra de sang capil·lar valors semiquantitatius de PCR i de MxA. En estudis comparatius s'ha demostrat que l'anàlisi conjunta d'ambdós marcadors augmenta la sensibilitat i l'especificitat de qualsevol dels dos per separat. Si bé la major part d'experiències s'han desenvolupat en patologia respiratòria de l'adult, s'han publicat dades molt prometedores també en infants<sup>26</sup>.

La positivitat de la prova per a PCR s'estableix en el nivell de 20 mg/l, i la de MxA en el nivell de 40 ng/ml. Una prova positiva a PCR i negativa a MxA és suggestiva d'infecció bacteriana. Una prova positiva a MxA és suggestiva d'infecció vírica, independentment del valor alt o baix de la PCR, de manera que aporta un plus d'especificitat als casos de PCR o PCT en rang intermedi que corresponen en realitat a infeccions virals. En la nostra experiència, quan l'hem utilitzat com a rescat en casos de PCT en rang intermedi, els resultats gairebé sempre han mostrat un patró viral, i han modificat decisivament la conducta diagnosticoterapèutica.

La mostra s'obté còmodament en sang capil·lar, amb un dispositiu integrat llanceta-casset amb la tira de nitrocel·lulosa on es fa la immunocromatografia (Fig. 5), i els resultats estan disponibles al cap de 10 minuts.

Fins ara no s'han fet estudis comparatius amb PCT.

## La visió d'urgències

El pacient febril representa un repte important per al pediatre d'urgències. La troballa d'un aspecte rellevant en l'anamnesi o l'exploració física permet una orientació diagnòstica i, en conseqüència, la indicació d'un tractament el més específic possible. No obstant això, en moltes ocasions aquest escenari no és el més habitual, i ja sigui per l'absència del focus de la febre o per l'edat del pacient, és necessari fer exàmens complementaris que en la mesura del possible permetin obtenir un diagnòstic precís o orientar la possible etiologia del procés febril. En el marc de l'orientació de l'etiologia de la febre, el

primer i gran repte per al pediatre d'urgències és plantejar-se si el pacient té una infecció viral o una infecció bacteriana susceptible de rebre tractament antibiòtic. Com ja s'ha descrit anteriorment, la immensa majoria dels processos febrils estan causats per infeccions virals lleus, però un petit percentatge és degut a una infecció bacteriana potencialment greu (IBPG), en què el pronòstic depèn, en part, de la precocitat i d'un tractament antibiòtic adequat<sup>27</sup>. Per això, des de fa uns anys s'ha fet un esforç considerable en l'estudi de marcadors biològics capaços d'identificar de manera fiable i precoç l'existència de quadres bacterians potencialment greus.

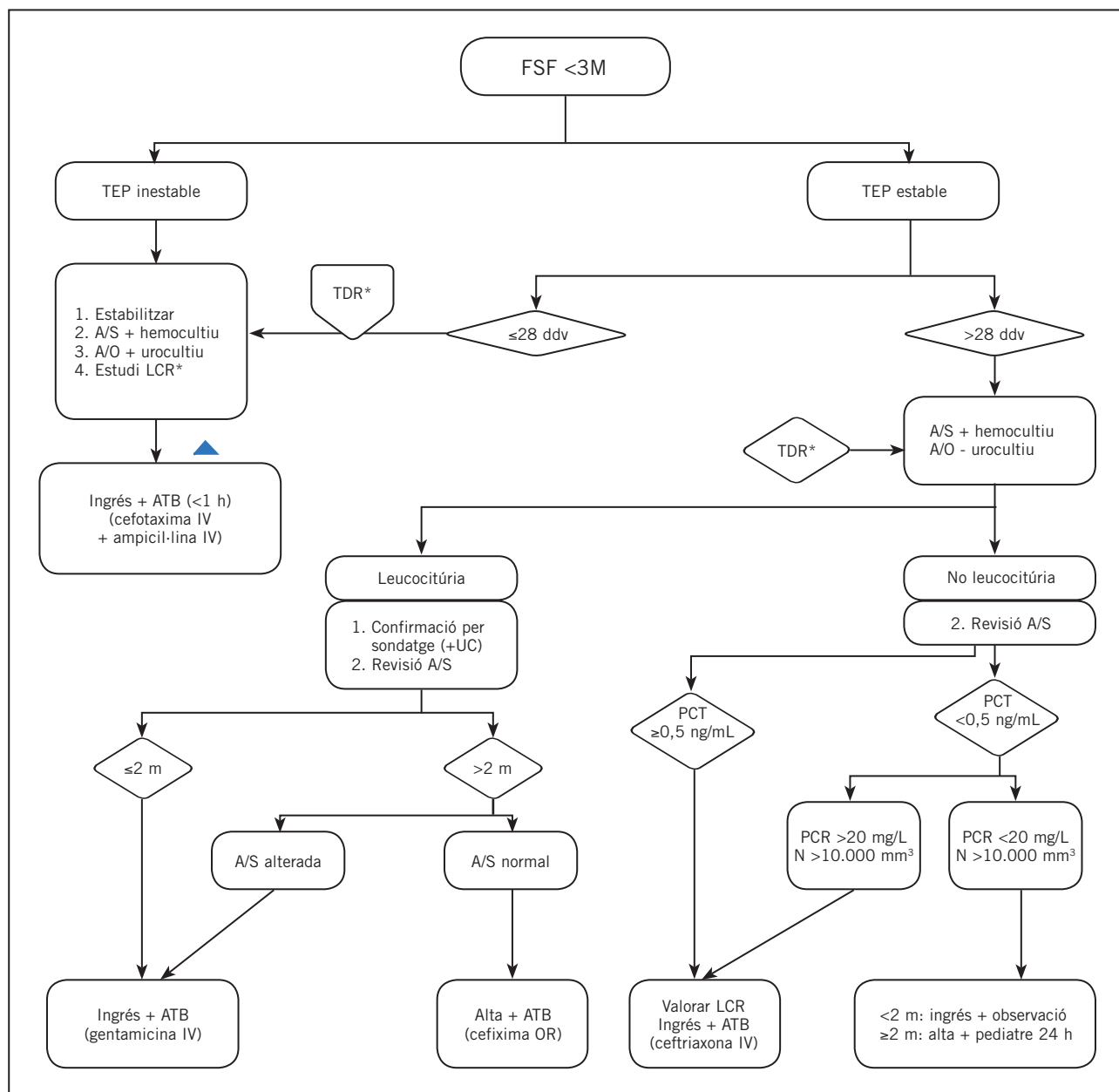


Fig. 6. Algorisme 2. Maneig del lactant febril de menys de tres mesos. FSF: febre sense focus; TEP: triangle d'avaluació pediàtrica; A/S: analítica sang; A/O: analítica orina; UC: urocultiu; ddv: dies de vida; TDR: test de diagnòstic ràpid; ATB: antibiòtic; N: neutròfils.

\* Si el TDR és positiu (grip...) i el pacient té més d'un mes, es pot considerar no fer l'analítica de sang i considerar només l'anàlisi d'orina.

▲ L'estudi de l'LCR és recomenat per sota de 28 dies de vida.

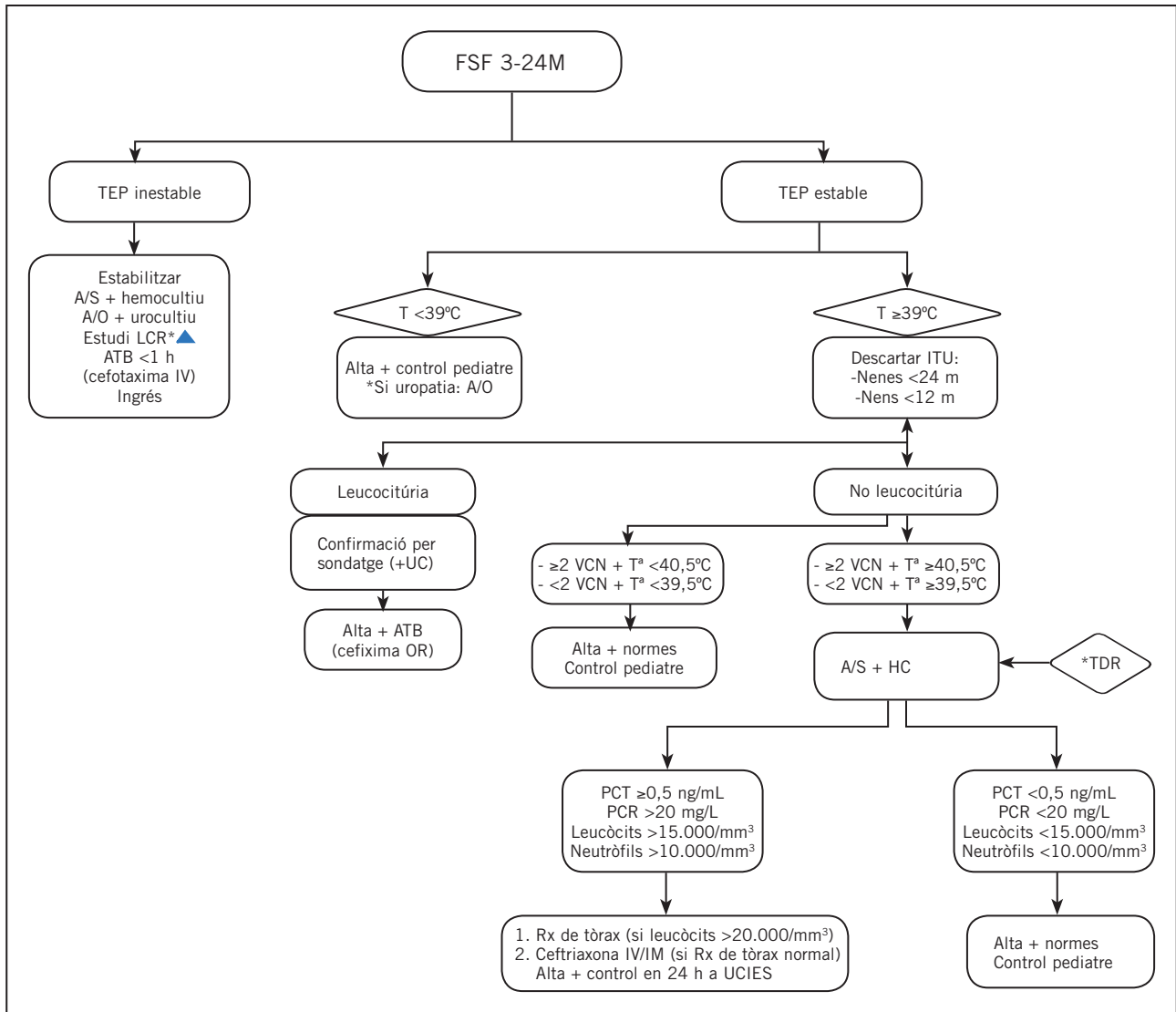


Fig 7. Algoritme 3: Maneig del lactant febril de 3-24 mesos.

FSF: febre sense focus; TEP: triangle d'avaluació pediàtrica; A/S: analítica de sang; A/O: analítica d'orina; UC: urocultiu; TDR: test de diagnòstic ràpid; ATB: antibiòtic; VCN: vacuna antipneumocòccica; HC: hemocultiu.

\* Si el TDR és positiu (grip...), es pot considerar com a diagnòstic definitiu i no fer més proves.

▲ L'examen de l'LCR es fa segons el criteri clínic.

Si bé l'objectiu d'identificar aquests quadres és una constant, és cert que, a més de l'estat general, l'edat del pacient és una dada clau en la indicació més o menys exhaustiva d'aquests marcadors. De forma global, es pot afirmar que són pràcticament obligats en els lactants febrils menors de tres mesos, independentment d'altres troballes a l'anamnesi o l'exploració. Entre els 3 i 24 mesos la indicació és més discutible i s'haurà de conjugar amb el que s'hagi observat en la resta del context clínic. Superats els 24 mesos, els protocols vigents aconsellen un enfocament menys agressiu, i si l'estat general i l'exploració del pacient són normals, la conducta expectant és la recomanada<sup>28</sup>.

En l'actualitat, la PCR i la PCT són els marcadors biològics o reactants de fase aguda més utilitzats als SUH per orientar cap a una possible etiologia vírica o bacte-

riana del procés febril. El seu ús ja està àmpliament difós des de les publicacions, per exemple, de PCR de Peltola et al.<sup>29</sup> l'any 1983 o sobre PCT de Fernández et al. els anys 2001 i 2003<sup>30-31</sup>. Cal afegir que actualment ja hi ha l'opció de fer aquests tests a la capçalera del malalt i evitar la punció venosa utilitzant la tècnica coneguda com el *point of care*, amb uns resultats superposables a aquesta punció, però amb menys molèsties per al pacient i una resposta més ràpida<sup>32-33</sup>.

Les característiques principals de la PCR i la PCT s'han descrit prèviament en l'apartat d'AP d'aquest article, i per això a continuació se'n descriuen les indicacions principals i el rendiment en algunes situacions clíniques en un SUH.

Tot seguit es comenten els principals quadres clínics que s'atenen habitualment en els SUH en els quals

l'aplicació dels biomarcadors esmentats han mostrat un rendiment útil en el procés diagnòstic i/o terapèutic i són d'ajuda al pediatre d'urgències.

### Síndrome febril sense focus

En el lactant febril orientat com a SFSF, tots dos biomarcadors estan inclosos en la majoria d'algoritmes diagnòstics. Les referències a la literatura són abundants. Cal destacar treballs com el de Gómez et al.<sup>34</sup>, en què es proposa una estratègia diagnòstica esglaonada; així, un cop descartada la infecció urinària, per ser la IBPG més freqüent en aquests pacients, els valors de PCT i PCR determinen de manera fiable el nivell de risc de patir infecció bacteriana invasiva (IBI). Prèviament, aquest autor refereix en una publicació el millor rendiment diagnòstic de la PCT respecte de la PCR per als lactants menors de tres mesos amb bon aspecte afectats amb una IBI<sup>35</sup>. Kuppermann et al.<sup>36</sup> també publiquen l'anomenada Regla PECARN amb un objectiu similar i, encara que amb punts de tall diferents, descriuen que la normalitat dels biomarcadors permet reduir la indicació de puncions lumbars, l'administració d'antibiòtics i les hospitalitzacions. Com a possible limitació d'aquests biomarcadors se n'ha descrit la dubtosa utilitat en pacients de menys de 21 dies, en els quals es recomana sistemàticament un abordatge diagnosticoterapèutic més agressiu<sup>37</sup>.

La utilitat de la PCR ha estat patent i indubtable durant els últims anys per al maneig del lactant febril sense focus<sup>38</sup>. Tot i la seva utilitat, una elevació més tardana i menys capacitat per diferenciar entre infecció i inflamació en relació amb la PCT han fet que en alguns algoritmes hagi perdut protagonisme en benefici d'aquesta última. No obstant això, el fet que es pugui fer amb la tècnica de *point of care* o test ràpid en facilita l'aplicació. Hernández-Bou et al. fan un estudi amb 283 pacients febrils d'entre 1 i 24 mesos i mostren una correlació excel·lent entre els valors obtinguts de PCR per punció venosa amb els obtinguts per la tècnica del test ràpid i proposen un punt de tall més alt de 10 mg/L per identificar la malaltia bacteriana<sup>33, 39</sup>.

Més recentment també s'han reportat sèries de pacients febrils avaluats amb PCT amb la tècnica del *point of care* amb molt bons resultats<sup>32</sup>. En conseqüència, si a la fiabilitat discriminativa de la PCT li afegim la possibilitat de fer-la mitjançant aquesta tècnica ràpida, sens dubte estem davant un biomarcador de gran utilitat pràctica en el lactant amb febre sense focus per dilucidar entre etiologia vírica o bacteriana.

Als algoritmes 2 (Fig. 6) i 3 (Fig. 7) es presenta una proposta d'actuació en aquests pacients febrils amb la incorporació dels dos biomarcadors<sup>40</sup>.

A més de l'ajuda al diagnòstic clínic, la PCT també pot ser un bon predictor del xoc sèptic i la mortalitat en els pacients que requereixen ingrés a la unitat de cures intensives, tal com demostren Bustos et al.<sup>41</sup> quan

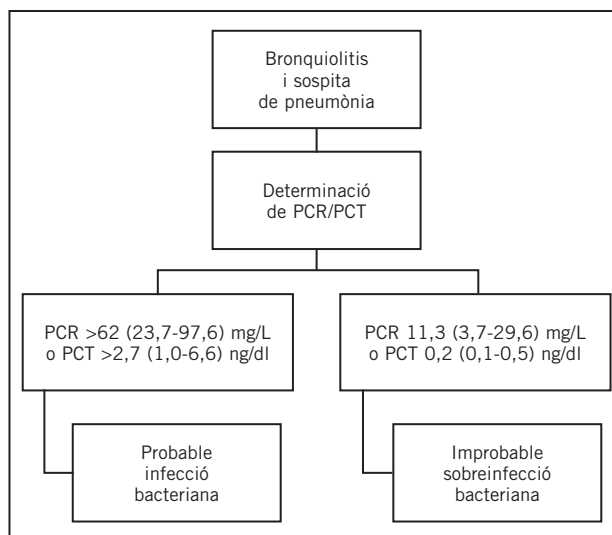


Fig. 8. Algoritme 4: Utilitat dels biomarcadors en la sospita de sobreinfecció per pneumònia bacteriana en els pacients amb bronquiolitis.

analitzen els valors de la PCT, la PCR i el lactat a l'ingrés a la unitat de cures intensives en 81 pacients. Bobillo et al.<sup>42</sup>, en una revisió bibliogràfica, conclouen de manera similar a la sèrie de Bustos et al., i destaquen, a més del rendiment diagnòstic, el valor pronòstic de la PCT.

### Infeccions respiratòries

L'ús d'aquests biomarcadors en les infeccions respiratòries presenta controvèrsies en els seus resultats. En la revisió de Bobillo et al.<sup>42</sup> es descriuen sis publicacions sobre el tema. En quatre, els autors confirmen la utilitat de la PCT per distingir les pneumònies bacterianes, i no ho fan en les altres dues.

Una infecció en què la detecció de la sobreinfecció bacteriana és d'enorme interès és la bronquiolitis, ja que s'ha descrit una excessiva utilització d'antibiòtics en aquest quadre víric. De la mateixa manera que en les pneumònies, les publicacions no són concloents. Laham et al.<sup>43</sup>, i més recentment Alejandre et al.<sup>44</sup>, coincideixen en la utilitat de la PCR i la PCT amb més sensibilitat i especificitat per aquesta última, per identificar sobreinfecció bacteriana en infants amb bronquiolitis. A l'algoritme 4 (Fig. 8) es mostra el risc probable de pneumònia bacteriana en aquests pacients, segons els valors de PCT o PCR que presenten<sup>44</sup>. Contràriament, Ericksen<sup>45</sup> no troba correlació entre els valors de PCT i bronquiolitis amb la presència de coinfecció bacteriana.

### Infecció del tracte urinari

La infecció de tracte urinari (ITU) és la IBPG més freqüent en els primers anys de vida. En aquest escenari, el repte del pediatre d'urgències se centra a discernir si està davant d'una ITU de vies baixes o enfront d'una



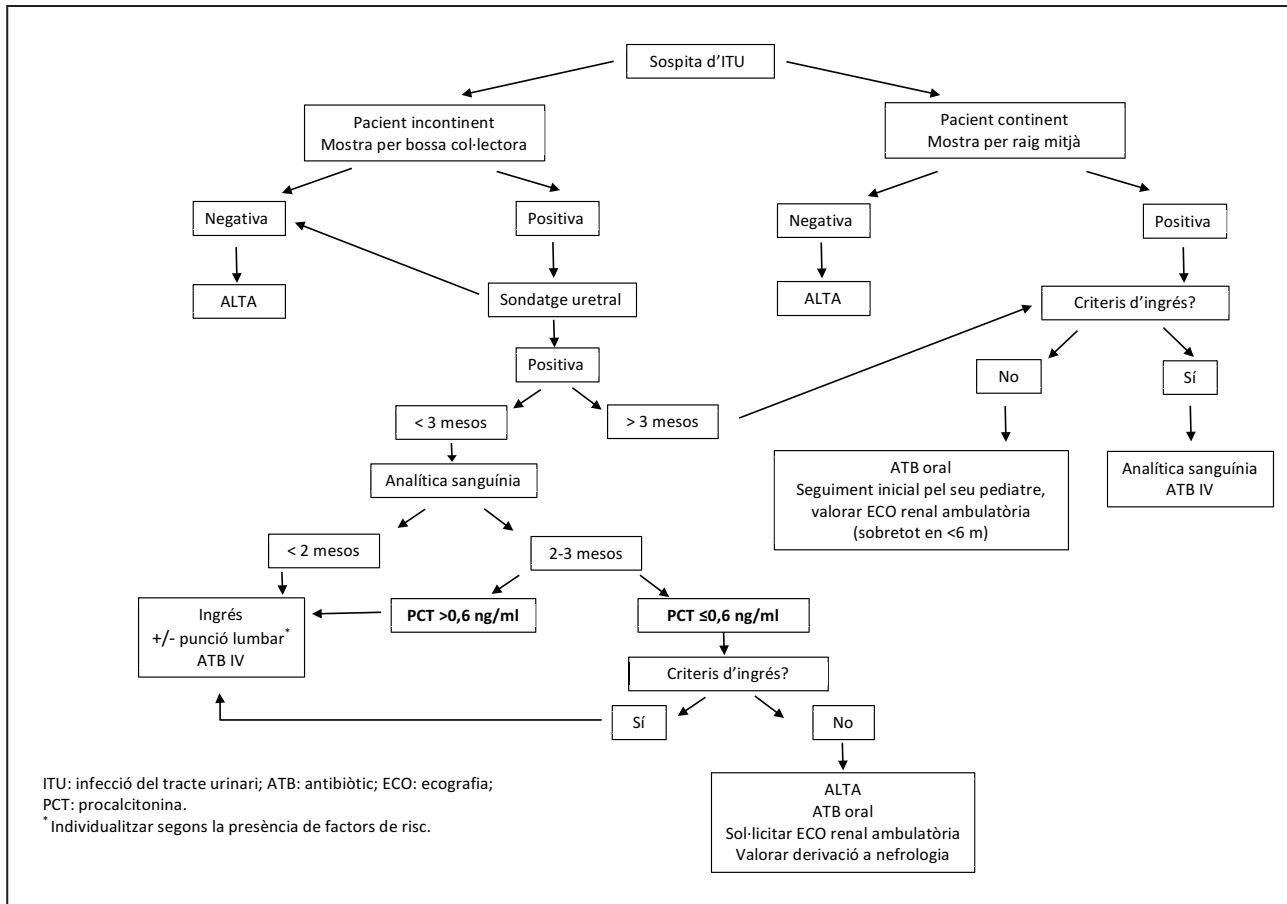


Fig. 9. Algorisme 5: Esquema diagnosticoterapèutic de la infecció urinària. Aquest algorisme no té en compte la situació derivada de l'epidèmia per SARS-CoV-2, per a la qual caldrà, probablement, elaborar algorismes adaptats.

pielonefritis (PNA), de manera que, a la seva major gravetat, s'hi afegeix la possibilitat d'una bacterièmia. En aquest context, a la literatura hi ha diversos treballs revisats. A l'article de Bobillo et al.<sup>42</sup> es demostra la capacitat de la PCT per detectar les ITU que cursen amb PNA o dany renal. Són també rellevants les publicacions de Leroy et al.<sup>46-47</sup>, en què la PCT ofereix un valor predictiu més alt que la PCR o el recompte leucocitari com a marcador de PNA o de l'existència d'un reflux urinari important. Hernández-Bou et al.<sup>48</sup> fan un estudi que inclou 350 lactants de 29 a 90 dies amb ITU confirmada per identificar possibles factors de risc, entre els quals la febre, de presentar bacterièmia. Entre els resultats destaquen que no es pot descartar la bacterièmia en pacients afebrils i que els infants amb ITU i bon aspecte general amb valors de PCT més petits de 0,7 ng/ml presenten un risc molt baix de bacterièmia i se'n pot considerar el tractament i el maneig ambulatori. A l'algorisme 5 (Fig. 9) es mostra un esquema diagnosticoterapèutic per al maneig de pacients amb ITU.

La punció lumbar ha estat clàssicament una exploració indicada en infants de menys de tres mesos diagnosticats d'ITU. No obstant això, Poletto et al.<sup>49</sup> estudien la

coexistència de meningitis bacteriana en infants febrils afectats d'ITU. Fan una revisió sistemàtica que inclou 4.191 pacients, onze dels quals són diagnosticats de meningitis. Conclouen que els pacients amb ITU i de baix risc (bon aspecte, edat de més de 21 dies, PCT <0,5 ng/ml i PCR <20 mg/L) no haurien de ser tributaris de la punció lumbar. Uns resultats similars ha reportat també Hernández-Bou<sup>50</sup>.

## Diagnòstic diferencial de les meningitis

L'aparició de les vacunes contra els microorganismes productors de meningitis ha provocat una reducció important d'aquesta patologia en els SUH. Si bé de vegades el quadre clínic i les característiques del líquid cefalorraquidi (LCR) poden ser concloents, en altres casos el diagnòstic diferencial entre etiologia vírica i bacteriana pot ser més complex. Per això s'han publicat diversos barems que combinen dades clíniques i analítiques amb la idea d'establir un punt de tall que diferenciï de manera inequívoca les dues etiologies<sup>51</sup>. El grup de meningitis de la Societat Espanyola d'Urgències de Pediatria, de forma molt recent, reporta una sèrie de 1.009 pacients (917 meningitis vírica i 92 meningitis bacteriana) i proposen unes variables pre-

dictores de meningitis bacteriana: valors de PCT >1,2 ng/ml, LCR amb proteïnes >80 mg/dl, >1.000 neutròfils/mm<sup>3</sup>, i PCR >40 mg/L. La influència d'aquestes variables no es homogènia i presenten una ponderació que va des de 3 punts per a la PCT, 2 punts per a les proteïnes del LCR i un punt per a la resta de variables. Una suma igual o superior a un punt presenta una sensibilitat del 100% i una especificitat del 83,2% per al diagnòstic de meningitis bacteriana<sup>52</sup>.

## Pacient oncològic

El pacient oncològic amb afectacions hematològiques importants (neutropènia...) també es pot beneficiar de l'ús de biomarcadors durant les complicacions agudes de la seva patologia de base. L'objectiu principal davant episodis febrils aguts en aquests pacients és detectar el risc de bacterièmia, infeccions certes o possibilitat de sèpsia. Una metaanàlisi recent<sup>53</sup> confirma la utilitat de la PCR i la PCT amb més rendiment per a aquesta última per aconseguir un diagnòstic correcte. En els pacients afectats de leucèmia limfoblàstica aguda amb risc de bacterièmia en un episodi febril agut també s'ha demostrat la capacitat de la PCT per ajudar al diagnòstic diferencial<sup>54</sup>. Finalment, cal mencionar que s'ha descrit la utilitat de la PCT per predir una possible bacterièmia en pacients portadors d'una via central, un fet molt comú en aquest grup de pacients<sup>55</sup>.

## Conclusions

L'ús de biomarcadors és, en l'actualitat, una eina imprescindible en el maneig del pacient amb febre i sospita d'infecció als SUH. Indiscutiblement, l'actuació final sobre el pacient s'ha de fonamentar en un criteri clínic adequat, més enllà d'uns resultats analítics aïllats, però és indubtable que els valors detectats per aquests reactants de fase aguda són de gran ajuda per a l'orientació diagnòstica i terapèutica d'aquests pacients.

## Bibliografia

- McCarthy P. Fever without aparent source on clinical examination. *Curr Opin Pediatr*. 2005;17(1):93-110.
- Bandyopadhyay S, Bergholte J, Blackwell CD, Friedlander JR, Hennes H. Risk of serious bacterial infections in children with fever without a source in the post-Haemophilus influenzae era when antibiotics are reserved for culture-proven bacteremia. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(5):512-7.
- Herz AM, Greenhow TL, Alcántara J, Hansen J, Baxter RP, Black SB, et al. Changing epidemiology of outpatient bacteremia in 3 to 36 month old children after the introduction of the heptavalent conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(4):293-300.
- Baraff LJ, Bass JW, Fleischer GR, Klein JO, McCracken Jr GH, Powell KR, et al. Practice guidelines for the management of infants and children 0-36 months of age with fever without a source. Agency for Health Care Policy and Research. *Ann Emerg Med*. 1993;22(7):1198-210.
- Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, White KC, Fisher DJ, Dagan R, et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection. An appraisal of the Rochester criteria and implications for management. Febrile Infant Collaborative Study Group. *Pediatrics*. 1994;94(3):390-6.
- Berssan S, Gómez B, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, et al. Diagnostic performance of the lab score in predicting severe and invasive bacterial infections in well-appearing young febrile infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(12):1239-44.
- Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(8):672-7.
- Isaacman DJ, Burke DL. Utility of the serum C-reactive protein for detection of occult bacterial infection in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(9):905-9.
- Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The utility of serum C-reactive-protein in differentiating bacterial from non bacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(2):95-9.
- Galetto-Lacour A, Alcoba G, Posfay-Barbe KM, Cevey-Macherel M, Gehri M, Ochs MM, et al. Elevated inflammatory markers combined with positive pneumococcal urinary antigen are a good predictor of pneumococcal community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(11):1175-9.
- Bhuiyan MU, Blyth CC, West R, Lang J, Rahman T, Granland C, et al. Combination of Clinical Symptoms and Blood Biomarkers Can Improve Discrimination Between Bacterial or Viral Community-Acquired Pneumonia in Children. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):71.
- Oh YK, Joung HA, Han HS, Suk HJ, Kim MG. A three-line lateral flow assay strip for the measurement of C-reactive protein covering a broad physiological concentration range in human sera. *Biosens Bioelectron*. 2014;61:285-9.
- Cheng X, Pu X, Jun P, Zhu X, Zhu D, Chen M. Rapid and quantitative detection of C-reactive protein using quantum dots and immunochromatographic test strips. *Int J Nanomedicine*. 2014;9:5619-26.
- Müller 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(1):396-404.
- Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Ant Infect Ther*. 2010;8(5):575-87.
- Fernández A, Luaces C, Pou J. Procalcitonina en la valoración del niño con fiebre sin foco. *An Pediatr Contin*. 2004;2:97-100.
- Hatherill M, Tibby S, 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(5):417-21.
- Massaro KS, Costa SF, Leone C, Chamone DA. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infect Dis*. 2007;7:137.
- Göttinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, Lanaspá M, Lancella L, Francesca I, et al., on behalf of the pbnnet COVID-19 Study Group. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(9):653-61.
- Joseph P, Godofsky E. Outpatient Antibiotic stewardship: A growing frontier combining Myxovirus resistance protein A with other biomarkers to improve antibiotic use. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(2):ofy024.
- Self WH, Rosen J, Sharp SC, Filbin MR, Hou PC, Parekh AD, et al. Diagnostic accuracy of FebrileDx: A rapid test to detect immune responses to viral and bacterial upper respiratory infections. *J Clin Med*. 2017;6(10):94.
- Samburski R, Shapiro N. Evaluation of a combined MxA and CRP point-of-care immunoassay to identify viral and/or bacterial immune response in patients with acute febrile respiratory infection. *Eur Clin Respir J*. 2015;2:28245.
- Shapiro N, Self WH, Rosen J, Sharp SC, Filbin MR, Hou PC, et al. A prospective, multi-centre US clinical trial to determine accuracy of FebrileDx point-of-care testing for acute upper respiratory infections with and without a confirmed fever. *Ann Med*. 2018;50(5):420-9.
- Toivonen L, Schuez-Havupalo L, Rulli M, Ilonen J, Pelkonen J, Melen K, et al. Blood MxA protein as a marker for respiratory virus infections in young children. *J Clin Virol*. 2015;62:8-13.
- Zav'yalov VP, Hämäläinen-Laanaaya H, Korpela TK, Wahlroos T. Interferon-inducible Myxovirus Resistance proteins: potential biomarkers for differentiating viral from bacterial infections. *Clin Chem*. 2018;65(6):739-50.
- Engelman I, Dubos F, Lobert P, Houssin C, Degas V, Sardet Anne, et al. Diagnosis of viral infections using Myxovirus Resistance Protein A (MxA). *Pediatrics*. 2015;135(4):e985-93.
- Calvo Rey C. ¿Infección vírica o bacteriana? ¿Estamos cerca de la solución? *Evid Pediatr*. 2016;12:58.
- Gómez B, Mintegi S. Fiebre sin foco. *Pediatría Integral*. 2018;XXII:211-8.

29. Peltola H, Holmberg C. Rapidity of C Reactive Protein in detecting potential septicemia. *Pediatr Infect Dis*. 1983;2(5):374-6.
30. Fernández A, Luaces C, Valls C, Ortega J, García JJ, Mira A, et al. Procalcitonina para el diagnóstico precoz de la infección bacteriana invasiva en el lactante febril. *An Esp Pediatr*. 2001;55(4):321-28.
31. Fernández López A, Luaces Cubells C, García García JJ, Fernández Pou J. Procalcitonin in the pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infection in febrile infants: results of a multicenter study and utility of rapid qualitative test for this marker. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(10):895-903.
32. Waterfield Th, Maney JA, Hanna M, Fairley D, Shileds MD. Point-of-care testing for procalcitonin in identifying bacterial infections in Young infections: a diagnostic accuracy study. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):387.
33. Hernández-Bou, Trenchs V, Vanegas MI, Valls AF, Luaces C. Evaluation of the bedside Quikread go CRP test in the management of febrile infant at the emergency department. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(7):1205-11.
34. Gómez B, Mintegi S, Bressan S, Da Dalt L, Gervais A, Lacroix L, et al. Validation of the "Step-by-Step" Approach in the management of Young febrile infants. *Pediatrics*. 2016;138(2):e20154381.
35. Gómez B, Bressan S, Mintegi A, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, et al. Diagnostic value of procalcitonin in well appearing Young febrile infants. *Pediatrics*. 2012;130(5):815-22.
36. Kuppermann N, Dyan O, Levine D, Vitale M, Tzimenatos L, Tunik MG, et al. Febrile Infant Working Group of the Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). A Clinical Prediction Rule to identify infants 60 days and younger at low risk for serious bacterial infections. *JAMA Pediatr*. 2019;173(4):242-51.
37. Gómez B, Díaz H, Carro A, Benito J, Mintegi S. Performance of blood biomarkers to rule out invasive bacterial infection in febrile infants under 21 days old. *Arch Dis Child*. 2019;104(6):547-51.
38. Payda-Darian N, Kimia A, Monuteaux M, Michelson KA, Landschaft A, Maulden AB, et al. C-Reactive protein or erythrocyte sedimentation rate results reliably exclude invasive bacterial infections. *Am J Emerg Med*. 2019;37(8):1510-5.
39. Vanegas Grisales MI, Hernández-Bou S, Trenchs Sainz de la Maza V, García Esteban C, Luaces Cubells C. Utilitat d'una prova ràpida per determinar la proteïna C reactiva en el maneig del lactant amb febre sense focus a urgències. *Pediatr Catalana*. 2016;76(3):107-11.
40. Luaces C. Urgencias en Pediatría. Protocolos diagnóstico-terapéuticos Hospital Universitario Sant Joan de Déu (6a ed.). Barcelona: Ediciones Ergon, 2020 (en premsa).
41. Bustos R, Padilla O. Valor predictivo de la Procalcitonina en niños con sospecha de sepsis. *Rev Chi Pediatr*. 2015;86(5):331-6.
42. Bobillo-Pérez S, Rodríguez J, Jordan I. Is Procalcitonin useful in Pediatric Critical care patients?. *Biomarker Insights*. 2018;13:1177271918792244
43. Laham J, Breheny P, Gardner B, Bada H. Procalcitonin to predict bacterial coinfection in infants with acute bronchiolitis: a preliminary analysis. *Pediatr Emerg Care*. 2014;30(1):11-5.
44. Alejandro C, Guitart C, Balaguer M, Torrús I, Bobillo-Pérez S, Cambra FJ, et al. Use of procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of bacterial infection in infants with severe bronchiolitis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(3):833-42.
45. Erickson R, Guthrie C, Carroll T. The use of procalcitonin for prediction of pulmonary coinfection in children with respiratory failure associated with viral bronchiolitis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2019;58(3):288-94.
46. Leroy S, Fernández A, Royo N, Romanello C, Bouissou AG, Gurgoze MK, et al. Association of procalcitonin with acute pyelonephritis and renal scars in Pediatric UTI. *Pediatrics*. 2013;131(5):870-9.
47. Leroy S, Romanello C, Galleto-Lacour A, Bouissou F, Fernández-López A, Smolkin V, et al. Procalcitonin is a predictor for high-grade vesicoureteral reflux in children: Meta-Analysis of individual patient data. *J Pediatr*. 2011;159(4):644-51.
48. Hernández-Bou S, Trenchs V, Alarcon M, Luaces C. Afebrile very Young infants with urinary tract infection and the risk for bacteremia. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(3):244-7.
49. Poleto E, Zanetto L, Velasco R, Da Dalt L, Bressan S. Bacterial meningitis in febrile Young infants acutely assessed for presumed urinary tract infection: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2019;178(10):1577-87.
50. Hernández-Bou S, Trenchs V, Cano I, Girona M, Luaces C. Neonates With Urinary Tract Infection: Is a Lumbar Puncture Always Indicated? *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(9):849-53.
51. García S, Echevarri J, Arana-Arri E, Sota M, Benito J, Mintegi S, Meningitis group of RISEUP-SPERG. Outpatient management of children at low risk for bacterial meningitis. *Emerg Med J*. 2018;35(6):361-6.
52. Mintegi S, García S, Martín MJ, Durán I, Arana-Arri E, Fernández CL, et al. Clinical prediction rule for distinguishing bacterial from aseptic meningitis. *Pediatrics*. 2020;146(3):e20201126.
53. Arif T, Phillips R. Updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment and management of fever during neutropenia in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(10):e27887.
54. Vyles D, Gnagi F, Bullocch B, Muenzer J, Hu C. Procalcitonin as a marker of bacteremia in patients with fever and acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Emerg Care*. 2016;32(9):590-3.
55. Damman J, Arias P, Kerner J, Zhang KY, Dehghan M, Krishann G, et al. Procalcitonin as predictive marker for bacteremia in children with a central line and fever. *Hosp Pediatr*. 2019;9(6):434-9.