

UTILIDAD DE LA PROCALCITONINA COMO BIOMARCADOR EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y SOSPECHA DE INFECCIÓN

FRANCISCO JAVIER CONSIGLIO¹, ROBERTO LEANDRO PARODI¹, MARIANA LAGRUTTA¹, CECILIA DEMARÍA¹, BÁRBARA BALBI², PATRICIA NOEMÍ SCIARRATTA², STELLA CRISTINA RADCLIFFE², ALCIDES ALEJANDRO GRECA¹

1- Servicio de Clínica Médica. Hospital Provincial del Centenario.

1 a Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica, y Carrera de Especialización en Clínica Médica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.

2- Departamento de Bioquímica Clínica. Laboratorio Central. Hospital Provincial del Centenario.

Resumen

Objetivos

El objetivo del presente estudio fue evaluar la utilidad de la procalcitonina como herramienta para distinguir entre infección y reactivación en pacientes con enfermedades autoinmunes, pues conllevan diferente pronóstico, terapéutica y seguimiento.

Pacientes y métodos

Se incluyeron adultos con enfermedad autoinmune y sospecha de infección o reactivación, prospectivamente desde julio 2012 a abril 2014. Se realizaron cuidados estándares, incluso determinación de procalcitonina, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y glóbulos blancos.

Resultados

Se incluyeron 34 casos clínicos. Edad promedio: 39,2±14 años, 79% mujeres. Enfermedad autoinmune prevalente: Lupus eritematoso sistémico (52%).

Grupos: infectados (n=15), reactivados (n=15), y diagnóstico indefinido (n=4). Los pacientes reactivados se subdividieron en dos subgrupos: pacientes con sospecha inicial de infección (n=7), y sin sospecha inicial de infección (n=8). En contraste con los otros biomarcadores analizados, que no muestran diferencias significativas entre infectados y reactivados, la procalcitonina arroja diferencias importantes y estadísticamente significativas entre estos grupos, e incluso analizando subgrupos. Los glóbulos blancos y la proteína C reactiva se encuentran aumentados en infectados, y si bien en algunos subgrupos muestran diferencias significativas, no permiten diferenciar pacientes con claridad. En infecciones bacterianas no localizadas la procalcitonina, con un punto de corte de 0,25 ng/mL muestra: sensibilidad 88%, especificidad 94%, valor predictivo negativo 93% y valor predictivo positivo 90%.

Conclusión

La PCT ha resultado significativamente elevada en infectados, y presenta adecuada sensibilidad, especificidad y valores predictivos, lo que permitiría aumentar la probabilidad del diagnóstico de procesos infecciosos, en particular de infecciones bacterianas no localizadas.

Palabras clave: Procalcitonina. Enfermedades autoinmunes. Lupus eritematoso sistémico. Infección. Reactivación de enfermedad autoinmunes.

Abstract**Objetives**

The objective in this study was to evaluate the usefulness of procalcitonin to distinguish between flare and infection in patients with autoimmune disease. This implies different prognosis, therapy and follow-up.

Patients and methods

All adult patients with autoimmune disease and suspected infection or flare were included prospectively from July 2012 to April 2014. Standard of care, including the determination of procalcitonin, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and white blood cells, was performed.

Results

Thirty four clinical cases were analyzed. Mean age $39,2 \pm 14$ years, 79% women. Prevalent autoimmune disease: Systemic lupus erythematosus (52%).

Groups: infected ($n = 15$), flare of the autoimmune disease ($n = 15$), and indefinite diagnosis ($n = 4$). In the flared group, we considered two subgroups: patients with initial suspicion of infection ($n = 7$), and without initial suspicion of infection ($n = 8$). In contrast with the other analyzed biomarkers, which did not differ between groups, procalcitonin showed important and significant differences between infected patients and patients with autoimmune disease flare. Procalcitonin also show significant differences between infected patients and the subgroups of patients with disease flare. In non-localized bacterial infections, procalcitonin with a cut off 0.25 ng/mL showed: sensitivity 88%, specificity 94%, positive predictive value 93% and negative predictive value 90%.

Conclusion: PCT was significantly elevated in infected patients, and has good sensitivity, specificity, and predictive values to predict infections in patients with autoimmune diseases, particularly non-localized bacterial infections. It would increase the likelihood diagnosis of infections.

Key words: Procalcitonin. Autoimmune disease. Systemic lupus erythematosus. Infection. Autoimmune disease flare.

Introducción

En pacientes con enfermedades autoinmunes (EA) que presentan síndrome febril o sospecha de infección, resulta importante distinguir entre intercurrentia infecciosa y reactivación de la enfermedad de base. Dado que éstas pueden presentar manifestaciones similares, pero conllevan diferente pronóstico, terapéutica y seguimiento, representan un real desafío para el médico internista. Los biomarcadores resultan útiles herramientas para el razonamiento clínico. Se conoce que los escalofríos, leucocitosis, y la proteína C reactiva (PCR) elevada constituyen marcadores de infección,¹ sin embargo la PCR y la velocidad de sedimentación globular (VSG) también pueden estar elevados en procesos inflamatorios no infecciosos, como durante las reactivaciones de una enfermedad autoinmune. Por otro lado con la terapia inmunosupresora se ve modificado el recuento de glóbulos blancos (GB), lo cual limita el uso de dichos parámetros como marcadores de infección.² La procalcitonina (PCT) se ha propuesto como biomarcador de

infecciones y su utilización se ha estudiado en EA, particularmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES).³⁻⁵

Objetivos

Evaluar la utilidad de la PCT como herramienta para distinguir entre infección y reactivación de la enfermedad de base en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Materiales y métodos

Estudio prospectivo, observacional, analítico, de casos y controles.

Pacientes:

Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de EA que se atendieron en sala de internación o de emergencias del Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Argentina, por sospecha de infección o reactivación de enfermedad autoinmune, desde el mes de julio 2012 hasta el mes de abril 2014.

Criterios de exclusión: fueron excluidos del estudio aquellos pacientes que ingresaron con sospecha de EA, la cual no fue confirmada durante la internación.

Grupo control: Pacientes atendidos en el hospital con EA, sin fiebre ni sospecha inicial de infección, que presentan una reactivación de la EA.

Protocolo:

Se obtuvieron datos de la historia clínica y se aplicó un protocolo de estudio habitual para estos pacientes, consistente en radiografía de tórax, laboratorio básico, hemocultivos, determinaciones iniciales de PCT, PCR, VSG y conteo de GB, análisis inmunológicos acorde a la patología (anticuerpos antinucleares (ANA), ANCA, complemento, anti-DNA nativo, factor reumatoideo). Otros estudios y cultivos fueron solicitados según requerimiento de cada paciente. Todos los procedimientos fueron los estándares de atención habitual para estos pacientes.

Fue aprobado por el *comité de bioética* del Hospital Provincial del Centenario, y previo a la inclusión se obtuvo el consentimiento informado.

La determinación de PCT se realizó con electroinmunoluminometría (VIDAS B.R.A.H.M.S PCT), una prueba automatizada con técnica ELFA (Enzyme-Linked Fluorescent Assay) en suero de paciente estudiado, siendo necesaria la congelación de muestras en algunas oportunidades. El límite de detección es 0,05 ng/ml, y la sensibilidad funcional de esta prueba es 0,09 ng/ml.

Grupos de pacientes:

- **Infección definitiva (“infectados”) (n=15):** diagnóstico definitivo de infección por el médico tratante en base a cultivos positivos, y/o evidencia clínica clara y/o estudios por imágenes compatibles con infección. Estos pacientes pueden tener reactivación de la enfermedad autoinmune o no. Tres pacientes presentaban infecciones definitivas y a su vez reactivación de su enfermedad de base.
- **Reactivación definitiva (“reactivados”) (n=15):** diagnóstico de reactivación de la enfermedad autoinmune según criterio de evaluación integral del médico tratante (incluyendo SLEDAI en pacientes con LES) y sin diagnóstico final de infección. Esta categoría a su vez, se subdivide en dos subgrupos:
 - A. Reactivación con sospecha inicial de infección (n=7):** pacientes que ingresan con fiebre, y/o sospecha de infección por otro motivo en la evalua-

ción inicial, en los que el diagnóstico final fue reactivación de la enfermedad autoinmune sin infección.

B. Reactivación sin sospecha inicial de infección o grupo control (n=8): pacientes con reactivación de la enfermedad autoinmune sin signos que hagan sospechar infección en ningún momento de la evolución.

- **Diagnóstico indefinido (n=4):** pacientes en los cuales no se pudo definir luego de la valoración integral si se trató de una infección o una reactivación de la EA.

Los valores de procalcitonina no fueron utilizados para clasificar a los pacientes en estos grupos de pacientes.

Se analizó también el subgrupo de pacientes con infecciones bacterianas no localizadas, pacientes en los que está descrito que la procalcitonina no se modifica.³⁻⁵

Análisis estadístico: Se calcularon las medidas estadísticas de resumen para los grupos estudiados. Los datos se expresaron como media \pm desvío estándar (DS) o porcentaje según corresponda. Las variables cualitativas se compararon con χ^2 cuadrado o test exacto de Fisher según corresponda. Las variables cuantitativas se compararon aplicando análisis no paramétricos. Se realizaron curvas ROC (del inglés Receiver Operating Characteristic curves) para determinar los puntos de corte. Consideramos como estadísticamente significativa una probabilidad asociada menor que 0,05.

Resultados

Se analizaron 37 episodios. 3 pacientes se excluyeron debido a que presentaron un diagnóstico final no compatible con EA.

Características demográficas.

De los 34 episodios analizados 27 eran mujeres (79%), la edad promedio fue $39,2 \pm 14$ años.

Con respecto a las enfermedades autoinmunes, la más frecuente fue lupus eritematoso sistémico (n: 18).

Veinticuatro pacientes presentaban EA establecida. Cinco pacientes no estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor al ingreso: 4 por haberse realizado el diagnóstico de la enfermedad autoinmunes durante la internación, y un paciente por abandono de la terapéutica. Todos los pacientes en tratamiento por EA recibían corticoides, sólo o combinados con otros inmunosupresores/inmunomoduladores (ver tabla 1).

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos.

Enfermedad autoinmune de base	
Lupus eritematoso sistémico	18
Hepatitis autoinmune	3
Artritis reumatoidea	2
Artritis reumatoidea juvenil	2
Eritrodermia psoriática	2
Poliangeítis microscópica	1
Enfermedad de Still del adulto	1
Síndrome antisintetasa	1
Enfermedad de Behcet	1
Neuritis óptica bilateral autoinmune	1
Dermatomiositis	1
Tratamiento inmunosupresor al ingreso	
Sin tratamiento inmunosupresor	5
Corticoides exclusivamente	11
Combinación con azatioprina	6
Combinación con micofenolato	5
Combinación con hidroxicloroquina	4
Combinación con ciclofosfamida	2
Combinación con tocilizumab	1
Infecciones definitivas diagnosticadas	
Infecciones bacterianas no localizadas	
Neumonía adquirida de la comunidad	2
Peritonitis bacteriana espontánea	1
Shock séptico	1
Enfermedad pélvica inflamatoria aguda	1
Artritis séptica	1
Sepsis por catéter	1
Pielonefritis aguda	1
Colangitis	1
Infecciones bacterianas localizadas	
Infección de piel y partes blandas con colección	3
Infecciones virales	
Citomegalovirus	1
Herpes zoster	2

Características clínicas de los pacientes:

De los 34 casos 15 (44%) presentaban **infección definitiva**, incluyendo 3 casos con infección y reactivación de la enfermedad de base (fueron incluidos en el grupo infección por definición).

En 15 pacientes (44%) se diagnosticó **reactivación definitiva**. Dentro de este grupo se diferenciaron dos subgrupos de pacientes: pacientes reactivados con sos-

pecha inicial de infección (n=7), y pacientes reactivados sin sospecha inicial de infección (control) (n=8).

Análisis de los biomarcadores en los diferentes grupos:

Para el análisis se excluyeron los pacientes clasificados como indefinidos.

Se compararon el grupo de pacientes infectados versus reactivados. Por otro lado se comparó el grupo de infectados con el subgrupo de reactivados con sospecha inicial de infección, y el grupo de infectados con el subgrupo reactivados sin sospecha inicial de infección (control). Los resultados se exponen en la tabla 2.

Pacientes infectados versus reactivados (tabla 2):

Los valores de GB, VES y PCR no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes infectados y el grupo de reactivados.

En cambio, la media de la **PCT** fue significativamente mayor en infectados (22,42±48,22 ng/mL) que en reactivados (0,12±0,19 ng/mL), (p= 0,014).

Grupo infectados versus subgrupo reactivados con sospecha inicial de infección (tabla 2):

En la comparación de este subgrupo se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los valores de GB en pacientes infectados versus el subgrupo reactivados con sospecha inicial de infección: 13610±9196/mm³, versus 6960±2974/mm³ (p=0,03).

Los valores de VES y PCR no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Por último, en este subgrupo la **PCT** muestra una tendencia no significativa a valores más elevados en el grupo infectados 22,42±48,22 ng/mL versus 0,18±0,27 ng/mL en el subgrupo reactivados con sospecha inicial de infección (p= 0,086). Al realizar el análisis de los valores de PCT con un punto de corte de 0,2 ng/m, se observan diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos (p=0,02).

Pacientes infectados versus subgrupo reactivados sin sospecha inicial de infección (controles) (tabla 2):

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los valores de GB, VES y PCR al comparar el grupo de pacientes infectados versus el subgrupo reactivados sin sospecha inicial de infección.

En cuanto a los valores de PCT, se mantiene en la comparación de este subgrupo diferencia estadísticamente significativa: 22,42±48,22 ng/mL en infectados versus

Tabla 2. Comparación de biomarcadores en la población total de pacientes.

Biomarcador	Clasificación	n	Media	Desvío Estandar	p
Grupo infectados versus grupo reactivados					
Leucocitos al ingreso (/mm ³)	Reactivados	15	9143,33	3651,13	0,17
	Infectados	15	13610,00	9196,53	
VSG ingreso (mm/1°hora)	Reactivados	14	59,21	47,60	0,77
	Infectados	15	48,33	36,56	
PCR ingreso (ng/dl)	Reactivados	15	75,57	173,90	0,22
	Infectados	15	90,37	108,15	
PCT ingreso (ng/ml)	Reactivados	15	0,12	0,19	0,014
	Infectados	15	22,42	48,22	
Grupo infectados versus grupo subgrupo reactivados con sospecha inicial de infección					
Leucocitos al ingreso (/mm ³)	Reactivados con sospecha inicial de infección	7	6960	2974	0,03
	Infectados	15	13610	9196	
VSG ingreso (mm/1°hora)	Reactivados con sospecha inicial de infección	6	48	36	0,61
	Infectados	15	58	62	
PCR ingreso (ng/dl)	Reactivados con sospecha inicial de infección	7	126,2	249,1	0,75
	Infectados	15	90,37	108,1	
PCT ingreso (ng/ml)*	Reactivados con sospecha inicial de infección	7	0,18	0,27	0,086
	Infectados	15	22,42	48,22	
Grupo infectados versus grupo subgrupo reactivados sin sospecha inicial de infección					
Leucocitos al ingreso (/mm ³)	Reactivados sin sospecha inicial de infección	8	11053	3184	0,90
	Infectados	15	13610	9196	
VSG ingreso (mm/1°hora)	Reactivados sin sospecha inicial de infección	8	59	38	0,40
	Infectados	15	48	36	
PCR ingreso (ng/dl)	Reactivados sin sospecha inicial de infección	8	31,2	49,5	0,11
	Infectados	15	90,3	108,1	
PCT ingreso (ng/ml)	Reactivados sin sospecha inicial de infección	8	0,07	0,04	0,029
	Infectados	15	22,42	48,22	

* Al realizar el análisis de los valores de PCT con un punto de corte de 0,2 ng/ml, se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos infectados versus subgrupo reactivados con sospecha inicial de infección (p=0,02).

0,07±0,04 ng/mL en el subgrupo reactivados sin sospecha inicial de infección (p=0,02).

En el gráfico 1 se muestran los valores de PCT en los grupos infectados versus los subgrupos de pacientes reactivados.

Se construyeron las **curvas ROC** para el grupo infección, analizando las diferentes variables: GB, VSG, PCR y PCT.

Con un punto de corte para la PCT: 0,2 ng/mL o valores mayores se predice infección con una sensibili-

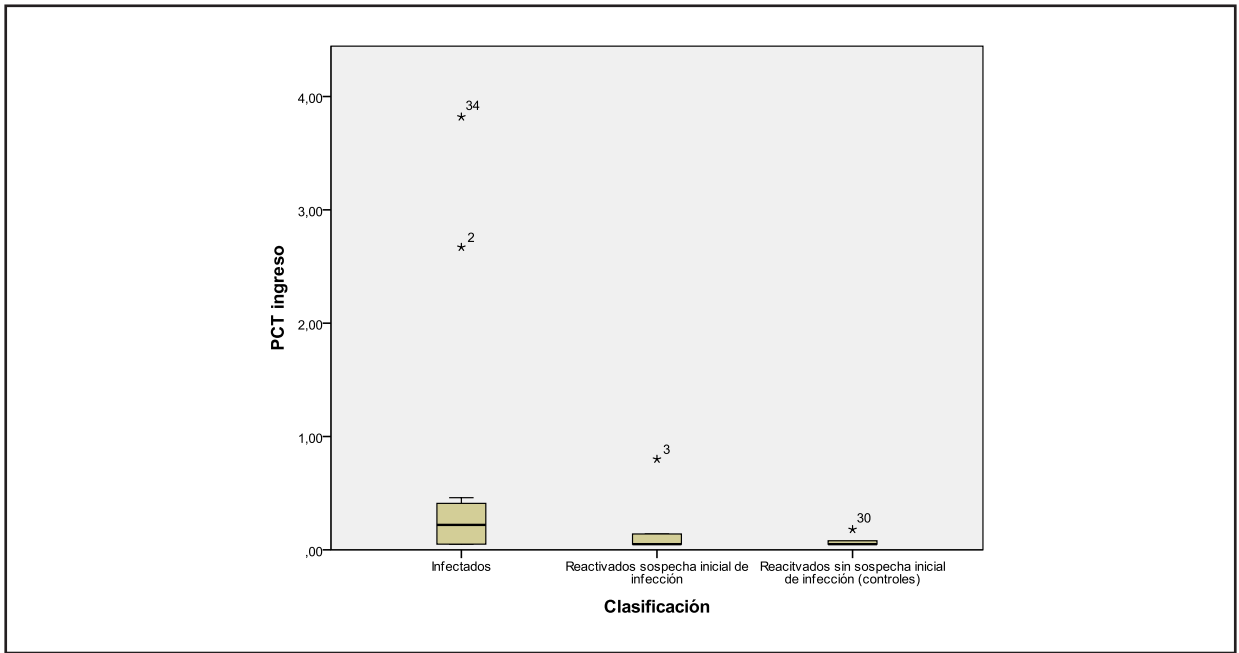


Gráfico 1. Diagrama de cajas: PCT al ingreso en los diferentes grupos de pacientes.

dad del 67%, un valor predictivo negativo (VPN) de 73,8% y una especificidad del 93%, y un valor predictivo positivo (VPP) de 90,5%.

Análisis de los pacientes con infección bacteriana no localizada versus reactivación y sus subgrupos:

Para realizar el análisis de este subgrupo excluimos 6 pacientes: 3 con infecciones virales, las 3 infeccio-

nes de piel y partes blandas (todas con colección) (ver tabla 3).

Al realizar las comparaciones entre los grupos no se evidencian diferencias significativas en conteo de GB y VSG.

La **PCR** muestra diferencias estadísticamente significativas, con valores elevados en ambos grupos de pacientes: 128,26±123,12 ng/dL en infectados versus 75,56±173,89 ng/dL en reactivados (p=0,035).

Tabla 3. Comparación de biomarcadores en el subgrupo de pacientes con infecciones bacterianas no localizadas.

Biomarcador	Clasificación	n	Media	Desvío Estandar	P
VSG ingreso (mm/1°hora)	Reactivados	14	59,21	57,59	Ns
	Infectados	9	58,67	43,04	
PCR ingreso (ng/dl)	Reactivados	15	75,56	173,89	0,035
	Infectados	9	128,26	123,12	
Leucocitos al ingreso (/mm ³)	Reactivados	15	9143	3651	Ns
	Infectados	9	15727	11350	
PCT ingreso (ng/ml)	Reactivados	15	0,12	0,19	<0,0001
	Infectados	9	37,29	58,72	

Se realizó curva ROC y se determinó que el punto de corte 41,5 ng/dL era el que mejor diferenciaba los grupos de pacientes, con los siguientes valores: sensibilidad 67%, especificidad 77%, VPN 79%, VPP 63%.

Respecto a la **PCT** se obtienen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) comparando los grupos infección: $37,29 \pm 58,72$ ng/mL, versus reactivación: $0,12 \pm 0,19$ ng/mL. Asimismo se mantienen las diferencias estadísticamente significativas comparando con los subgrupos reactivación con sospecha inicial de infección: $0,18 \pm 0,27$ ng/mL ($p = 0,008$), y con los reactivados sin sospecha inicial de infección: $0,07 \pm 0,04$ ng/mL ($p = 0,002$).

Se construyen las **curvas ROC** para la variable continua PCT en el grupo infección bacteriana no localizada (ver gráfico 2).

Con el punto de corte: 0,25 ng/mL, se obtienen los siguientes valores: sensibilidad 88%; VPN 93%; especificidad: 94%; VPP 90%.

Discusión

En los últimos diez años, se ha comenzado a utilizar la PCT para diferenciar causas de fiebre infecciosas de las no infecciosas.⁶⁻¹¹ La VSG desde hace más de 90 años y la PCR desde más de 30 años. Son rutinariamente solicitadas como biomarcadores. Sin embargo, ambos

marcadores se elevan de manera inespecífica en la respuesta inflamatoria, con lo cual no permiten diferenciar las causas subyacentes.¹²

La PCT es una proteína de 116 aminoácidos, precursora de la calcitonina.⁶ La síntesis de estos péptidos en sujetos normales está restringida principalmente a las células C de la tiroides, sin embargo se ha visto que luego de las tiroidectomías existe un incremento de la PCT en varios estados inflamatorios, sugiriendo que la producción del péptido en la respuesta inflamatoria debería estar en otros órganos como pulmón, hígado, páncreas y colon.¹³⁻¹⁵ La PCT se comporta como un reactante de fase aguda positivo, como la PCR, así, su producción estaría estimulada por los estados inflamatorios, incluyendo las infecciones¹³ En la actualidad aún no se conoce que rol desempeña en la sepsis, aunque estudios experimentales sugieren que podría aumentar la respuesta inflamatoria disparada por lipopolisacáridos, TNF α , e interferón γ .¹⁶

Los niveles séricos normalmente son indetectables ($< 0,05$ ng/ml). La vida media es de aproximadamente un día, y no se modifica por la insuficiencia renal.¹⁷ En un estudio experimental en voluntarios sanos, luego de un estímulo bacteriano, sus niveles aumentaron en 4 horas, llegando a su pico en 6 horas, y se mantuvieron en meseta entre 8 a 24 horas.⁸

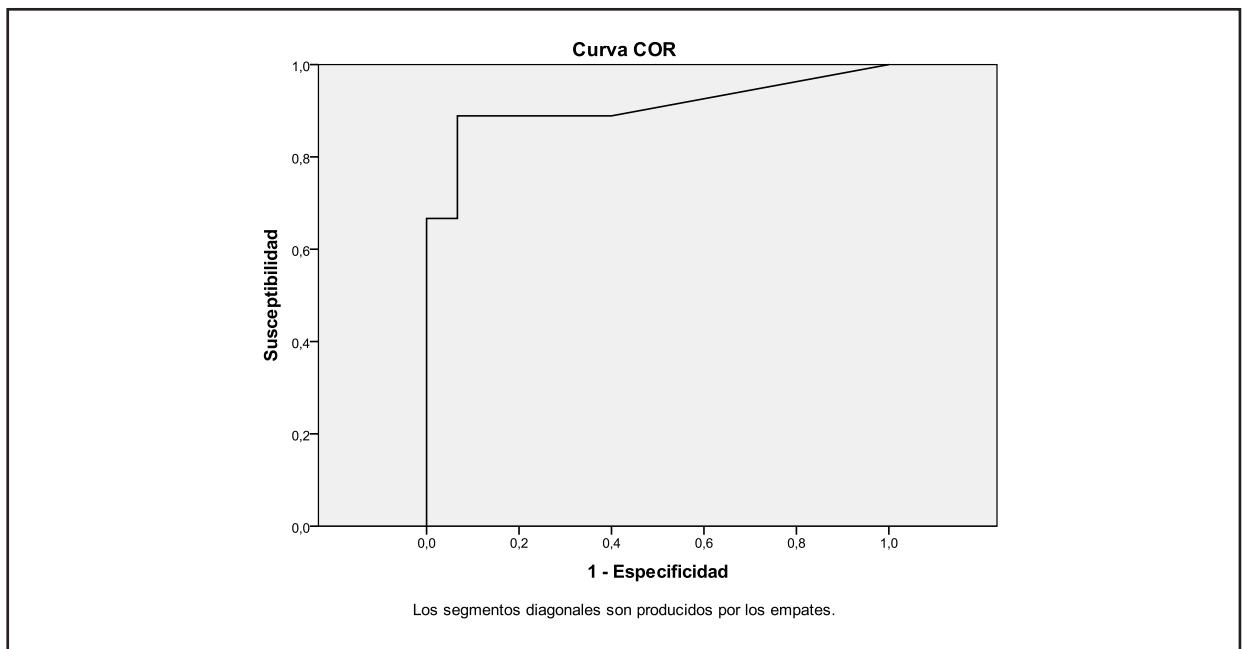


Gráfico 2. Curva ROC: PCT en el grupo infecciones bacterianas no localizadas.

Recientes estudios demuestran la utilidad de la PCT en pacientes con infecciones bacterianas y síndrome febril. Si bien en la mayoría de los trabajos presenta una baja sensibilidad, 65%, se ha comunicado un importante valor predictivo positivo, 89% con punto de corte en 0,5 ng/ml, y de 100% con 1,2 ng/ml. En pacientes con EA sistémicas, fiebre e infecciones bacterianas existen reportes que informan una tendencia similar, sensibilidad baja con alta especificidad, así lo describe un reciente metaanálisis.¹⁹ Se propone que la baja sensibilidad de la PCT probablemente tenga relación con el sistema de medición de la PCT, tanto en los estudios en sepsis en general como en este metaanálisis la mayoría de las mediciones fueron realizadas con Immunoassay LumiTest que presenta una sensibilidad de 0,5 ng/ml. Sólo 2 estudios utilizaron VIDAS assay (bioMérieux), que resulta más preciso, sensibilidad 0,09 ng/ml, y ninguno utilizó Kriptor procalcitonin assay (Brahms diagnostica) el método considerado más sensible (0,06 ng/ml).¹⁹

En nuestro estudio se utilizó electroinmunoluminometría, que presenta un límite de detección de 0,05 ng/ml, y una sensibilidad funcional de 0,09 ng/ml, si bien se han obtenido resultados similares a los reportados por otros autores, baja sensibilidad y elevada especificidad para la detección de infecciones en general, al seleccionar únicamente los pacientes con infecciones bacterianas no localizadas y compararlos con los demás grupos la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de la prueba mejoraron notablemente, estableciéndose una diferencia en relación a lo publicado hasta la actualidad.

Los resultados obtenidos demuestran que realizando la comparación tanto entre el grupo infectados con los reactivados, como con los subgrupos de reactivados, la PCT resulta claramente más elevada en el grupo infección con diferencias clínica y estadísticamente significativas en comparación con todos los grupos. La curva de PCT muestra el mejor comportamiento respecto a los otros biomarcadores para diferenciar infección de reactivación en pacientes con EA. Una PCT de 0,2 ng/mL o valores mayores indican infección con sensibilidad y VPN cercano al 70% (67% y 73,4 respectivamente), y alta especificidad y VPP, mayores al 90% (93% y 90,5% respectivamente). Estos resultados son similares a los que se describen en los estudios más recientes (19). En un estudio de 79 pacientes con EA indica infección con PCT 0,09 ng/mL o mayor (S:81% y E:78%), utilizando el mismo método de medición.²⁰

Respecto de los falsos negativos observados en nues-

tro estudio, otros autores también describen que la PCT no se elevaría en las infecciones bacterianas localizadas, como así tampoco en infecciones virales.³⁻⁵ Teniendo en cuenta esto analizamos el subgrupo de pacientes con infecciones bacterianas no localizadas, y realizamos nuevamente las comparaciones entre los grupos. Los valores de VSG y GB no han demostrado utilidad. La PCR muestra aumento significativo en el grupo infección, sin embargo con un punto de corte elevado: 41,5 ng/dL (S: 67%; E: 77%). Por su parte la PCT ha mostrado un comportamiento notablemente mejor, se encuentra significativamente más alta en los infectados versus los reactivados y sus subgrupos. Con un punto de corte: 0,25 ng/mL, se obtuvo una S: 88%, VPN: 93%; E: 94%; VPP: 90% para predecir infección. Estos resultados sugieren a la PCT como el biomarcador más útil de los analizados, en detectar infecciones bacterianas no localizadas en pacientes con EA.

Conclusiones

Este estudio muestra la utilidad de la PCT en un escenario real de pacientes evaluados en un hospital con EA, para diferenciar infección de reactivación de la enfermedad de base, mostrando mayor utilidad que otros biomarcadores como los GB, VES y PCR. Los valores de PCT resultaron claramente más elevados en pacientes infectados que en los reactivados, y las diferencias clínica y estadísticamente significativas se mantienen incluso estudiando diferentes subgrupos. Presenta buenos valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para detectar procesos infecciosos, siendo particularmente útil en infecciones bacterianas no localizadas. El punto de corte en este grupo de pacientes que mejor ayudó a diferenciar infección de reactivación fue 0,25 ng/ml.

Serían necesarios estudios a mayor escala para confirmar estos datos y determinar el mejor punto de corte a utilizar en diferentes escenarios.

Por último debemos recordar que si bien los biomarcadores son herramientas útiles para el diagnóstico diferencial se deben analizar en el contexto de la evaluación inicial integral del paciente, y deseamos jerarquizar que de ninguna manera podrían reemplazar al juicio clínico, debiendo ser considerados exámenes complementarios propiamente dichos.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no presentar conflictos de intereses para el desarrollo de este estudio.

Bibliografía

1. Kraus, A. Fever in systemic lupus erythematosus. *In Rheumatology. eds Klippel JH, Dieppe (Mosby, Barcelona), 2nd ed. p 7.8.3, 1998.*
- 2) Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 40:1250-6, 1997.
3. Delèveaux I, André M, Colombier M, Albuissou E, Meylheuc F, Bègue R J, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 62: 337-340, 2003.
4. Shin KC, Lee YJ, Kang SW, Baek HJ, Lee EB, Kim HA, et al. Serum procalcitonin measurement for detection of intercurrent infection in febrile patient with SLE. *Ann Rheum* 60: 988-9, 2001.
5. Tamaki K, Kogata Y, Sugiyama D, Nakazawa T, Hatashi G, Kageyama G, et al. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol* 35: 114-119, 2008.
6. Russwurm S, Oberhoffer M, Zipfel PF, reinhart K. A novel biochemical marker for the mediator-directed therapy of sepsis. *Mol Med Today* 5:286-7, 1999.
7. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, Reinhardt K. Procalcitonin a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection* 25: 329-34, 1997.
8. Gendrel D, Bohuon, C. Procalcitonin a marker of bacterial infection. *Infection* 25:133-4, 1997.
9. Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med* 27: 2172: 2176, 1999.
10. Riche FC, Cholley BP, Laisné MJ, Vicaut E, Panis YH, Lajeunie EJ, et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 133: 257-262, 2003.
11. Schuetz P, Christ-Crain M, Wolbers M, Schild U, Thomann R, Falconnier C, et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy and hospitalization in patients with lower respiratory tract infections: a prospective multicenter, randomized controlled trial. *BCM Health Serv Res* 7:102, 2007.
12. Limper, M, Kruif, MD, Duits, AJ, Brandjes, DMP, Van Gorp ECM. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *Jour Infec* 60: 409-416, 2010.
13. Nishikura T. Procalcitonin (PCT) production in a thyroidectomized patient. *Intensive Care Med* 25:1031, 1999.
14. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guillaubaus J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentration in patients with sepsis and infection. *Lancet* 341:541-8, 1993.
15. Muller 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* 86:396-404, 2001.
16. Whang KT, Vath DS, Becker KL, Snider RH, Nylén ES, Muller B, et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis. *Shock* 14:73-78, 2000.
17. Steinbach, G, Bolke, E, Grunert A, Orth K, Storck M. Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency. *Wien Klin Wochenschr* 116: 849-853, 2004.
18. Dandona P, Nix d, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normals subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1605-8, 1994.
19. Wu J, Lee S, Shen C, Hsieh Y, Yo P, Cheng H, et al. Use of Serum Procalcitonin to Detect Bacterial Infection in patients With Autoimmune Diseases. *Arthritis Rheum* 64(9):3034-42, 2012.
20. Joo K, Park W, Lim MJ, Kwon SR, Yoon J. Procalcitonin in Autoimmune Diseases. *Immunology, Allergic Disorders & Rheumatology. J Korean Med Sci* 26: 1147-1151, 2011.