



Utilidad de B·R·A·H·M·S PCT en epidemias virales severas como COVID-19

Marzo 2020

Procalcitonina (PCT)

- **Utilidad clínica**

- Diagnóstico diferencial y manejo de infecciones **bacterianas** clínicamente relevantes y sepsis
- Útil herramienta en el apoyo del “antibiotic stewardship”

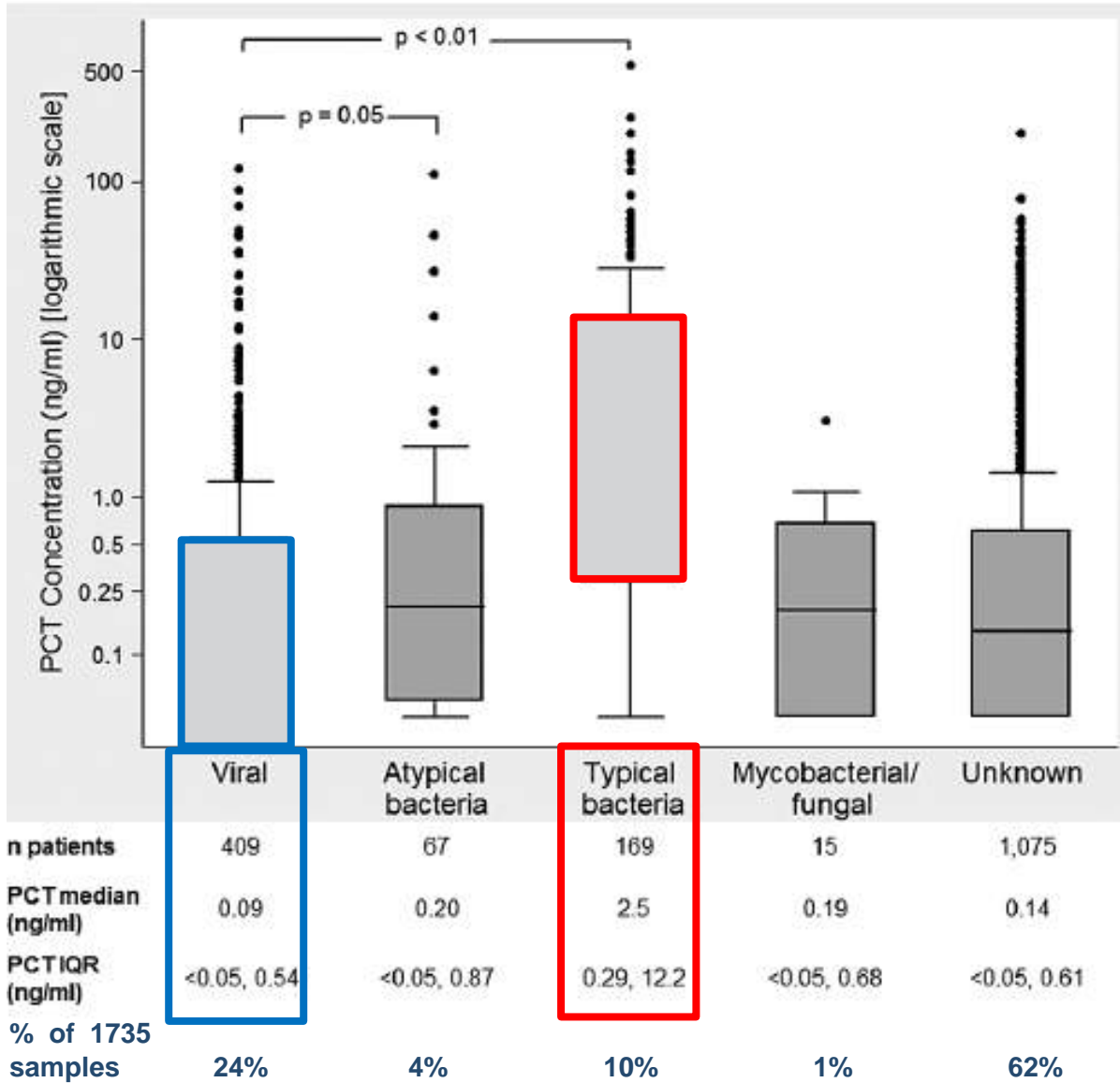


- **Establecido en la práctica clínica**



- Es parte de muchas guías clínicas, p.e., para Sepsis, LRTI, Antibiotic stewardship
- PCT incluida en la 2^{da} Lista de modelos de diagnósticos esenciales in vitro de la OMS (WHO/MVP/EMP/2019.05)

Procalcitonina diferencia la CAP bacteriana típica de otras etiologías



*CAP = Community-acquired pneumonia (Neumonía Adquirida en Comunidad)

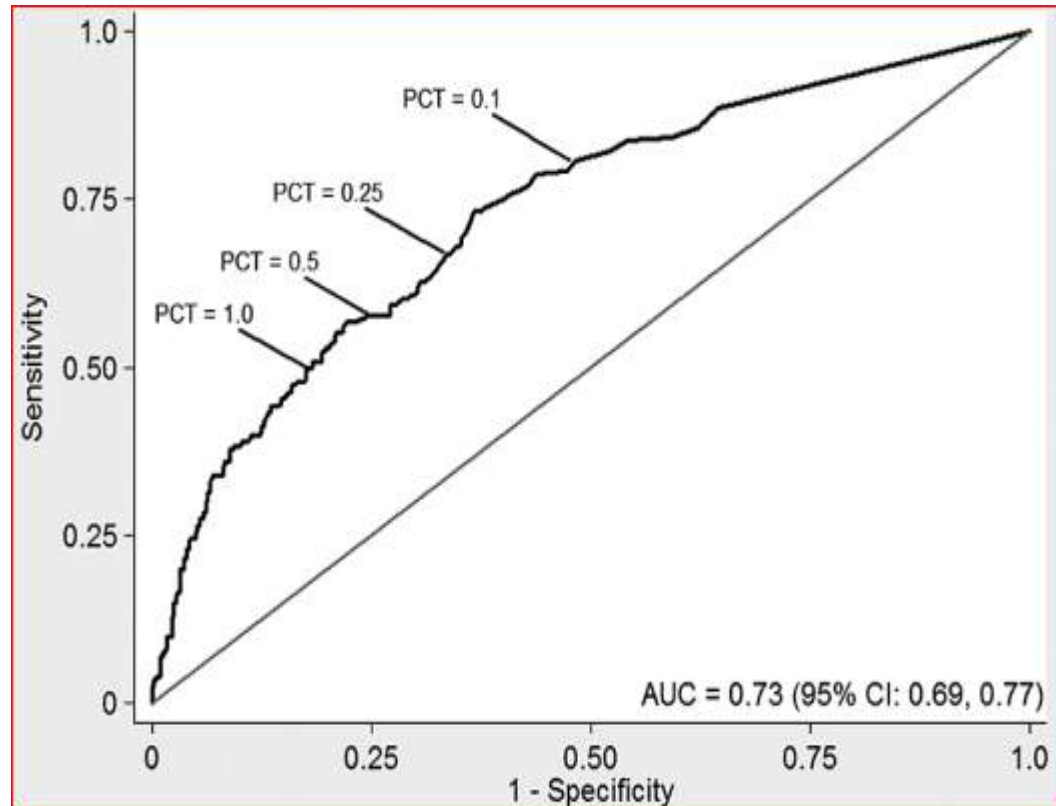
- PCT baja en Neumonía viral
- **PCT elevada en Neumonía bacteriana típica**
- PCT baja no excluye una infección con bacterias atípicas o mycobacteria

→ El inicio de AB no se debe suspender en pacientes con neumonía basados en PCT baja

Self W.H. et al., Clin Infect Dis 2017;Jul: 183-190.

PCT elevada indica posibilidad incrementada de un patógeno bacteriano típico

Diagnóstico diferencial (DD) de CAP bacteriana (con bacteria típica y atípica) vs CAP viral



Para un umbral de 0.1µg/L de PCT

80.9% (95% CI, 75.3%–85.7%) sensibilidad

51.6% (95% CI, 46.6%–56.5%) especificidad

para identificación de cualquier patógeno bacteriano.

“...El umbral de procalcitonina No discrimina perfectamente entre patógenos virales y bacterianos, pero procalcitoninas mucho mas altas correlacionan fuertemente con un incremento en la probabilidad de patógenos bacterianos, particularmente bacterias típicas...”

Self W.H. et al., Clin Infect Dis 2017;Jul: 183-190.

Presentación clínica de CAP viral o bacteriana

	Sugiere causa viral	Sugiere causa bacteriana
Edad	Menos de 5 años de edad	Adultos
Situación epidemiológica	Epidemia viral en curso	...
Historia de la enfermedad	Avance lento	Avance rápido
Perfil clínico	Rinitis, dificultad respiratoria	Fiebre alta, taquipnea
Biomarcadores		
Conteo total de células blancas	<10x10 ⁹ células por L	>15x10 ⁹ células por L
Concentración en suero de Proteína C reactiva	<20 mg/L	>60 mg/L
Concentración de Procalcitonina en suero	<0.1 µg/L	>0.5 µg/L
Hallazgos en radiografía de tórax	Infiltrados intersticiales únicos, bilateralmente	Infiltrados alveolares lobulares
Respuesta al tratamiento antibiótico	Respuesta lenta o sin respuesta	Rápida

“... Las pruebas diagnósticas aún fallan al identificar agentes causales en muchos individuos afectados. Como resultado, otras variables han sido utilizadas para distinguir neumonía viral de bacteriana (tabla)... Sin embargo, **no existen algoritmos clínicos para discernir claramente la causa de la neumonía**. Esta ausencia quizás no es sorprendente en vista de una probable interacción importante entre los virus y las bacterias en la patogénia de la neumonía.”

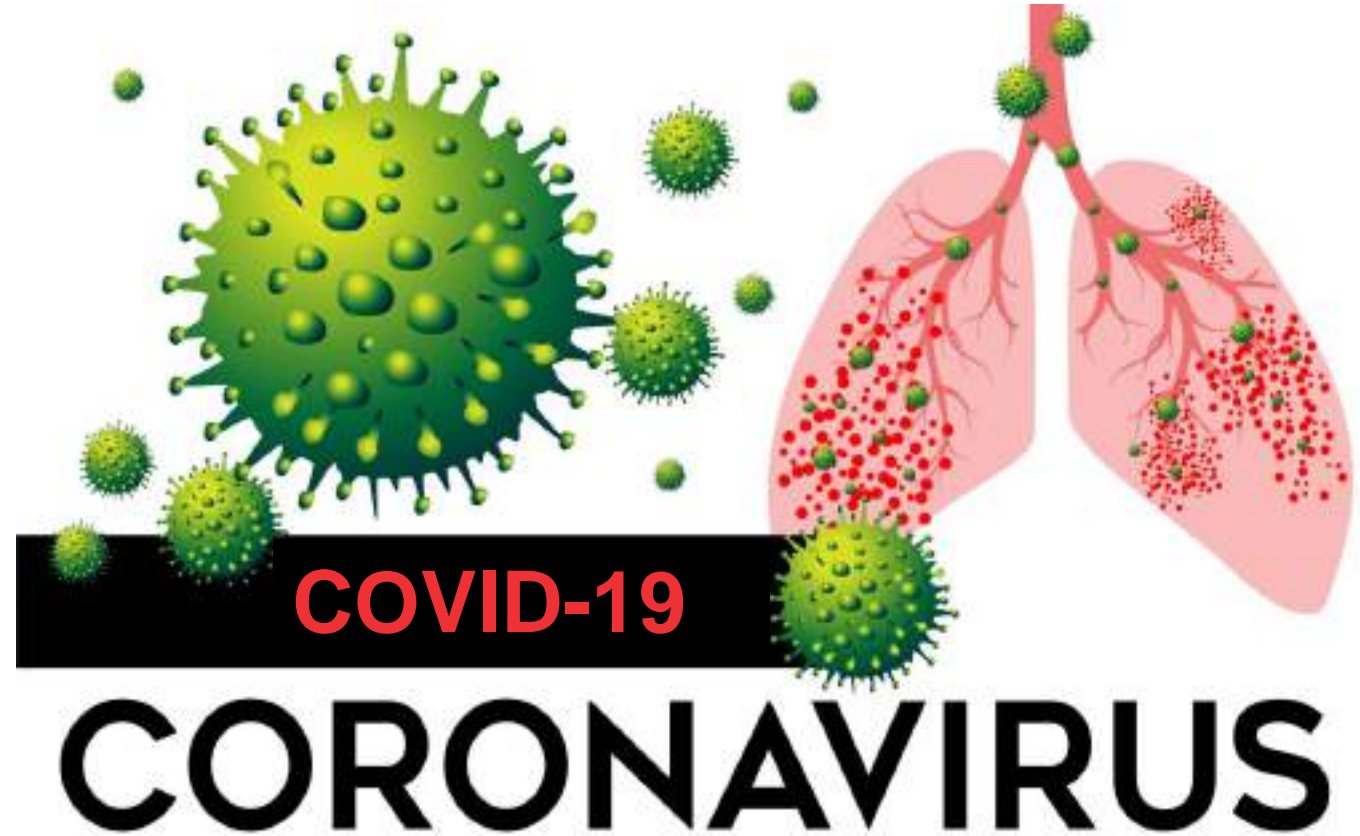
Ruuskanen O. et al., Lancet 2011; 377: 1264–75

¿Hay experiencia sobre la utilidad clínica de PCT en epidemias de infecciones virales severas?

Ediemias previas



Reto actual



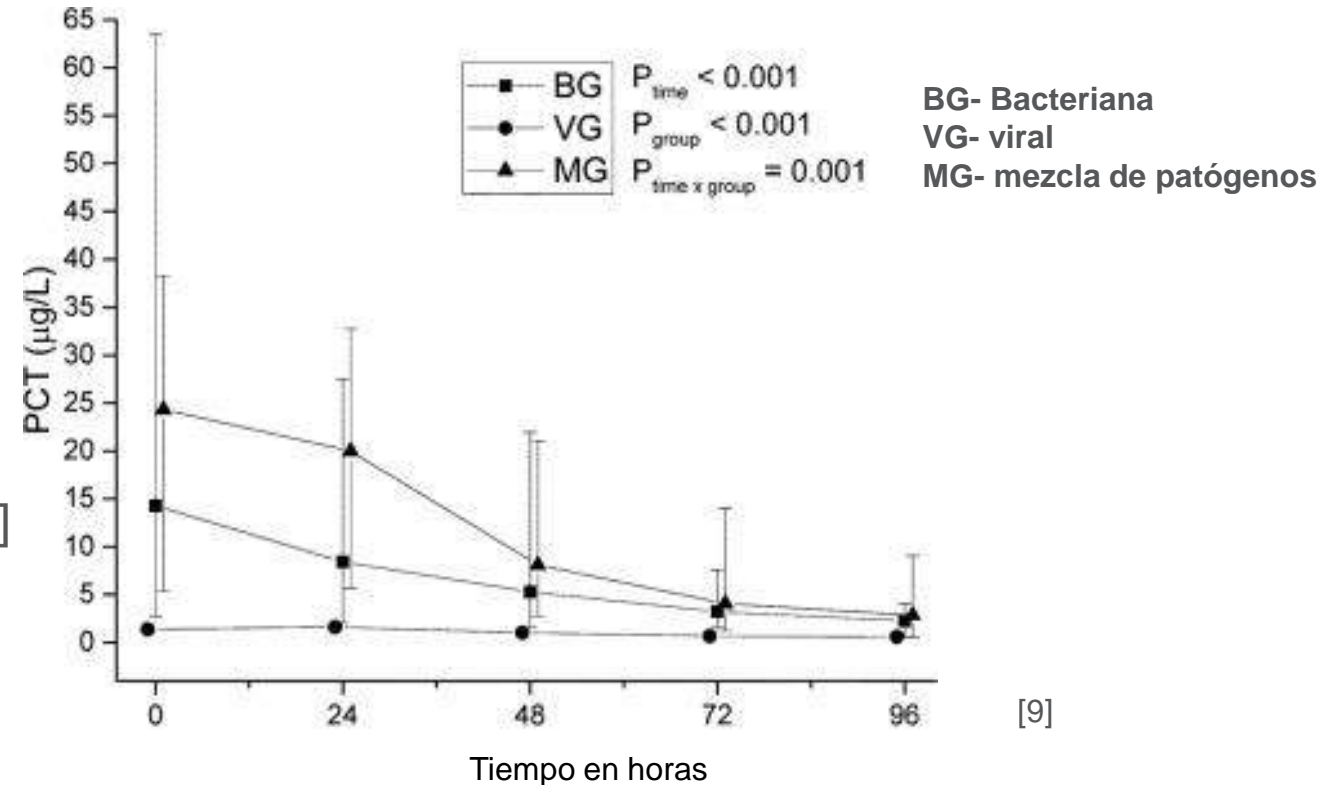
¿Qué hay acerca de PCT en epidemias virales?

- Datos publicados indican que pacientes con infección viral pura presentan bajos niveles de PCT.

Estas incluyen infecciones virales severas como:

- Influenza H1N1 [1, 2, 3],
- Síndrome Respiratorio Agudo Severo(SARS) [4],
- Síndrome Respiratorio del Medio Este (MERS) [5]
- 2019-nCOV/ COVID-19 [6, 7]

- **En caso de coinfecciones bacterianas, aunque fueron observados niveles elevados de PCT [2,3,8] también fue reportada mayor severidad de la enfermedad [7,9,10]**



- [1] Ingram P.R. et al., Intensive Care Med 2010;36 (3),Jan 13: 528-32. [2] Cuquemelle E. et al., Intensive Care Med 2011, 37(5):796-800
[3] Rodriguez A.H. et al., J. Infect 2016, 72:143-152. [4] Chua, A. P., and K. H. Lee. 2004, J. Infect. 48:303–306.
[5] Ji-Young Rhee et al., Jpn. J. Infect. Dis., 2016, 69:361–366; [6] https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0010/977698/novel-coronavirus-2019-ncov-infection.pdf. [7] Guan W. et al., NEJM 28 Feb 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2002032. [8] Lippi & Plebani Clin Chim Acta 2020, in press [9] Karhu J. et al., Cytokine 2019, 113:272-276. [10] Pavia A.T. , Infect Dis Clin North Am. 2013 March ; 27(1): 157–175. doi:10.1016/j.idc.2012.11.007.

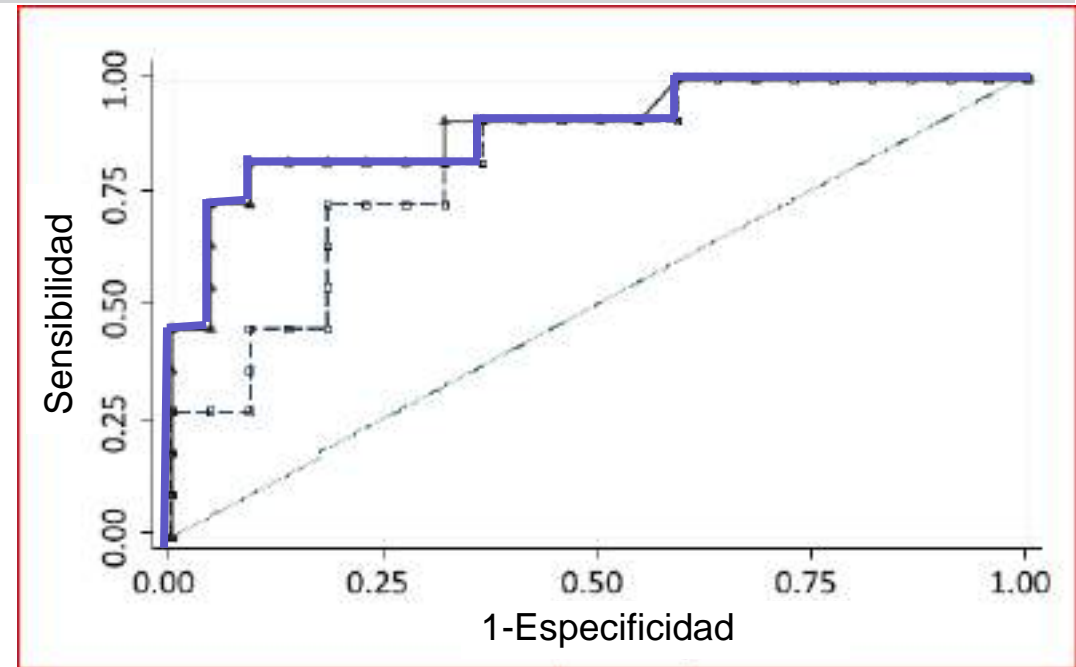
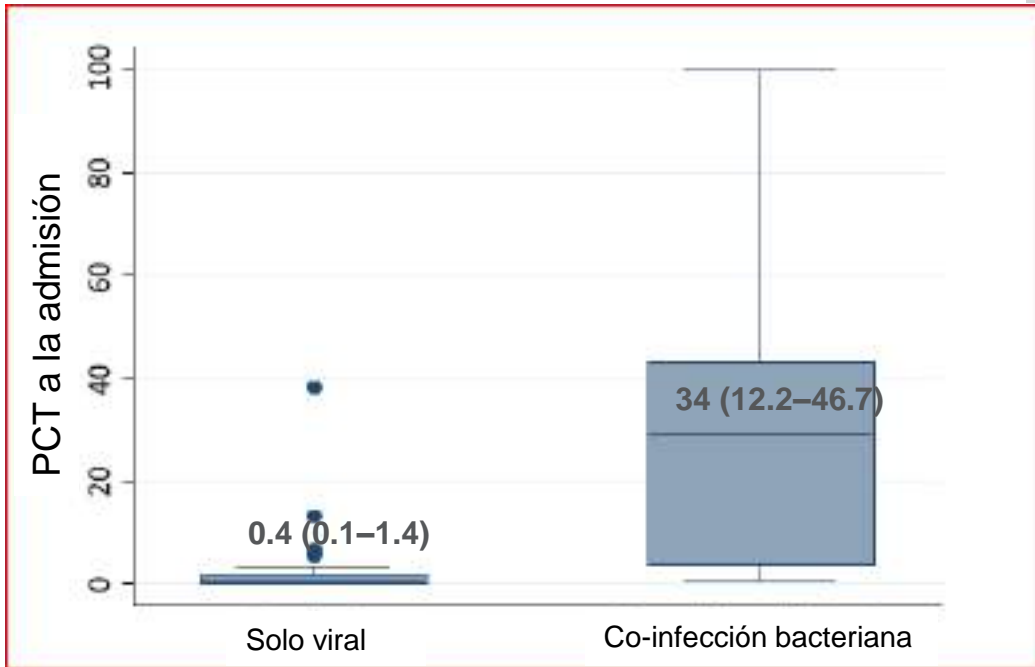
PCT para DD* entre neumonía viral aislada y neumonía mezclada en pacientes de UCI con A/H1N1 influenza

*DD= diagnóstico diferencial

PCT $\geq 0.8 \mu\text{g/L}$ \rightarrow

Sensibilidad: 91%
Especificidad: 68%

PCT $\geq 0.8 \mu\text{g/L}$ + Condensación alveolar \rightarrow
o 12.9 para coinfección bacteriana
(95%CI 3.3-51.5; $p < 0.001$)

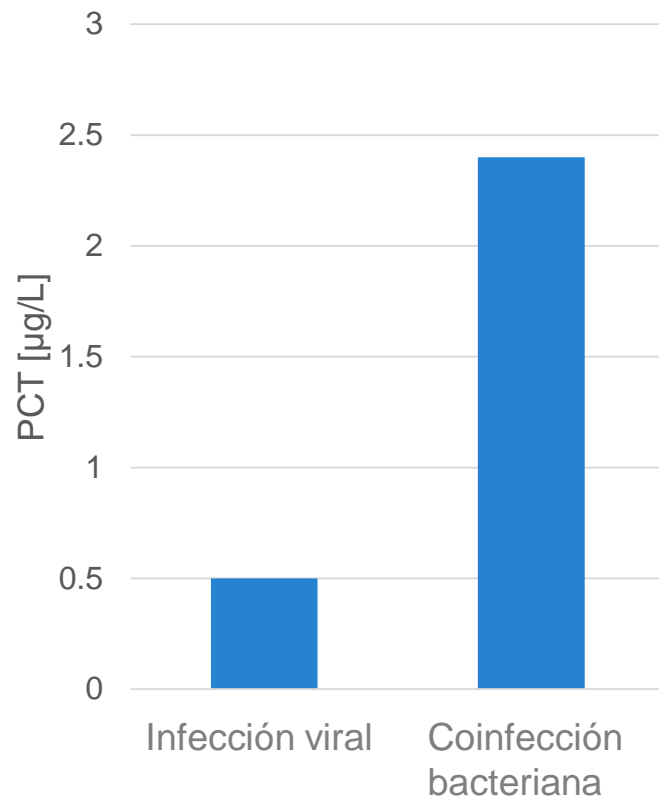


PCT en admisión a **UCI** en pacientes con neumonía viral aislada o neumonía mezclada (N=103; 46% con coinfección)

Análisis ROC de PCT (línea sólida) y PCR (línea punteada) para **predecir la coinfección bacteriana al ingreso en la UCI**

Cuquemelle E. et al., Intensive Care Med 2011;37 (5),May: 796-800.

Niveles de procalcitonina (PCT) para descartar la coinfección bacteriana en pacientes en UCI con influenza



Paciente en UCI con infección de A(H1N1)pdm09 confirmada y sin choque:

PCT <0.29 ng/mL → **VPN 94%**,
Probabilidad post-prueba de coinfección bacteriana de solo el 6%.

Conclusión de los Autores:

“...PCT tiene un alto valor predictivo negativo (94%) y niveles más bajos de PCT muestran ser una buena herramienta para excluir la coinfección, particularmente para paciente sin choque.”

Rodriguez A.H. et al., J Infect 2016;72 (2),Feb: 143-51.

¿Qué hay acerca de PCT en la pandemia reciente de 2019-nCoV/ COVID-19?

Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China

Huang C. et al., Lancet 2020; 395: 497–506

- 41 casos
- Mediana de edad 49.0 años (IQR41.0-58.0)
- 13 (32%) tenía una enfermedad subyacente
- Todos los pacientes tenían neumonía
- Un tercio de pacientes fue admitido en UCI
- 6 pacientes murieron (15%)
- SDRA* como mayor complicación (29% de pacientes)

*SDRA: Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda

PCT?

- La mayoría de los pacientes tenían PCT baja $<0.1\mu\text{g/L}$ a la admisión.
- Cuatro pacientes desarrollaron **infección bacteriana secundaria**, de estos, 3 con **PCT elevada** $> 0.5\mu\text{g/L}$ ($0.69\mu\text{g/L}$, $1.46\mu\text{g/L}$ y $6.48\mu\text{g/L}$)

Datos en línea con informes anteriores sobre PCT baja en infección viral pura y aumento de PCT en coinfección bacteriana

¿Qué hay acerca de PCT en la pandemia reciente de 2019-nCoV/ COVID-19?

Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study

Chen N. et al., Lancet 2020; 395: 507–13

- 99 casos confirmados con 2019-nCoV/ COVID-19
- Parámetros de Laboratorio
 - **PCT baja a la admisión en la mayoría de los casos**
 - **Baja proporción de coinfección reportada**
 - Altos niveles de citocina, particularmente en los enfermos críticos
- Tratamiento
 - 76% recibieron tratamiento antiviral 3-14 días
 - La mayoría recibieron tratamiento AB 3-17 days
- Mortalidad: 11%
- SDRA como mayor complicación (17%)

Infection-related biomarkers

Procalcitonin (ng/mL; normal range 0.0–5.0)	0.5 (1.1)
Increased	6 (6%)
Interleukin-6 (pg/mL; normal range 0.0–7.0)	7.9 (6.1–10.6)
Increased	51 (52%)
Erythrocyte sedimentation rate (mm/h; normal range 0.0–15.0)	49.9 (23.4)
Increased	84 (85%)
Serum ferritin (ng/mL; normal range 21.0–274.7)	808.7 (490.7)
Increased	62 (63%)
C-reactive protein (mg/L; normal range 0.0–5.0)*	51.4 (41.8)
Increased	63/73 (86%)

Co-infection

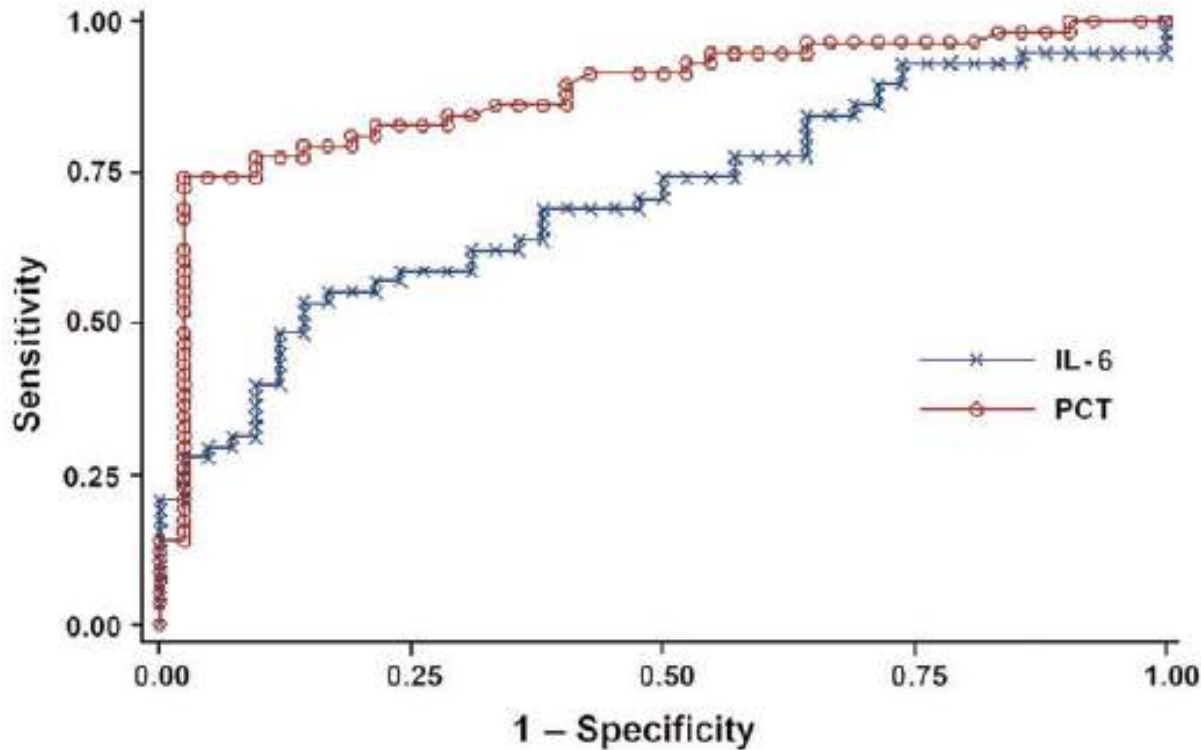
Other viruses	0
Bacteria	1 (1%)
Fungus	4 (4%)

Los datos soportan los valores de PCT para diagnóstico diferencial de ITRB, particularmente para descartar infección bacteriana significativa de manera temprana

SDRA como la mayor complicación en CAP viral severa – PCT para DD* de SDRA séptico**

*DD = Diagnóstico diferencial

**SDRA = Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda



ABC para detección de SDRA séptico

PCT: 0.88, (95% CI 0.81 – 0.95)

IL-6: 0.71, (95% CI 0.60 – 0.81);

Un valor plasmático único de PCT mayor que 0.815 ng/mL hace que una causa no séptica de SDRA sea altamente improbable

- 74.1% sensibilidad
- 97.6% especificidad
- Valor Diagnóstico de proporción odds de 116.

El monitoreo con PCT puede ser provechoso para detección temprana de coinfección bacteriana y/o desarrollo de SDRA séptico

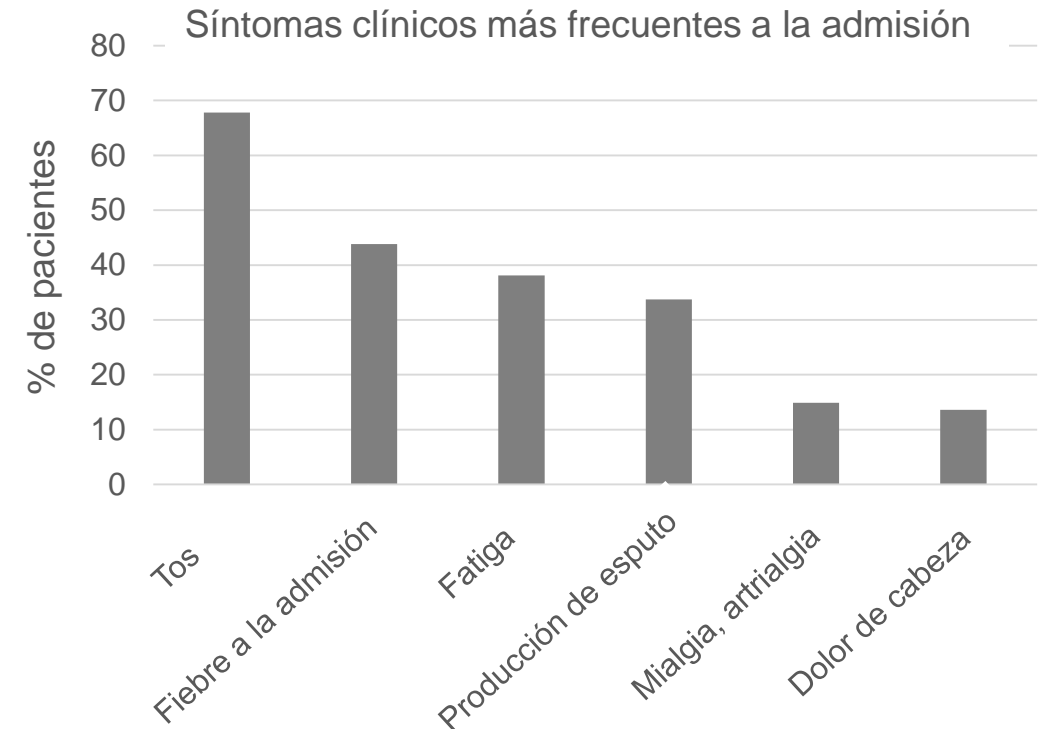
Tsantes A. et al., Clin Chem Lab Med 2013;51 (7),Jul: 1535-42.

¿Qué hay acerca de PCT en la pandemia reciente de 2019-nCoV/ COVID-19?

Guan W. et al.,
NEJM 2020,
Published February 28, 2020, and last updated on
March 6, 2020, at NEJM.org.
DOI: 10.1056/NEJMoa2002032

Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China

- **Análisis de síntomas clínicos, resultados de parámetros de imagenología y laboratorio en relación a la severidad de la enfermedad y desenlace**
 - Datos disponibles de 1099 pacientes hospitalizados
 - Diagnóstico de neumonía en el 91% de los pacientes
 - Proporción de mortalidad de 1.4%
 - Sin correlación de hallazgos radiológicos o síntomas clínicos a la admisión con la severidad o el riesgo de desenlace.
 - Desenlace adverso en el 40% y 13.4% de casos asociados con SDRA y choque séptico, respectivamente.



¿Qué hay acerca de PCT en la pandemia reciente de 2019-nCoV/ COVID-19?

Guan W. et al.,
NEJM 2020,
Published February 28, 2020, and last updated on
March 6, 2020, at NEJM.org.
DOI: 10.1056/NEJMoa2002032

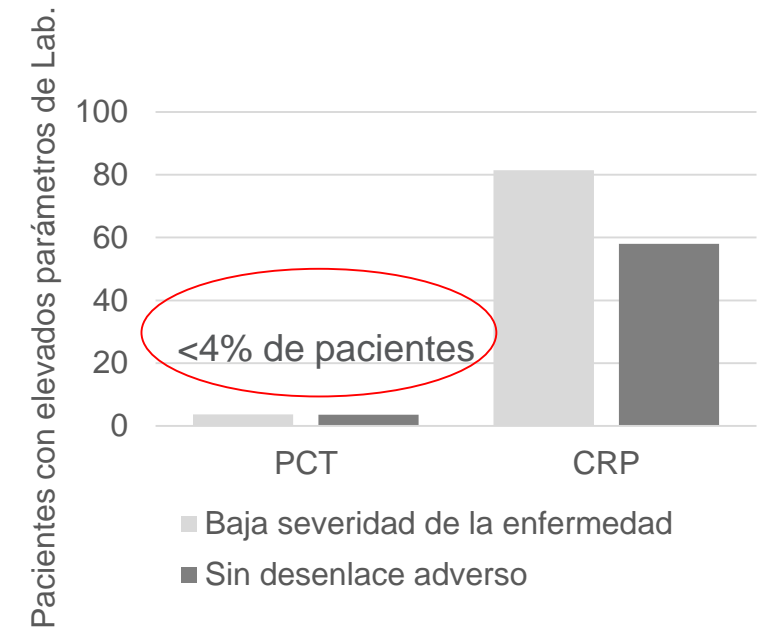
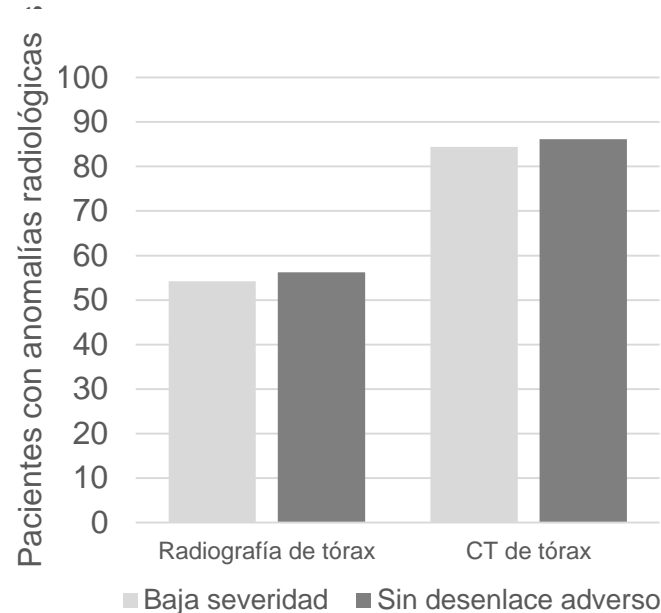
Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China

- **Análisis de síntomas clínicos, resultados de parámetros de imagenología y laboratorio en relación a la severidad de la enfermedad y desenlace**

- Punto final compuesto para resultado adverso :
 - Admisión en UCI (5%),
 - Necesidad de ventilación invasiva (2.3%) o
 - muerte (1.4%)

- PCT y PCR

- Los valores estuvieron disponibles para cerca del 60% de los 1099 pacientes analizados
- Umbral utilizado:
PCT: 0.5µg/L and CRP: 10mg/L

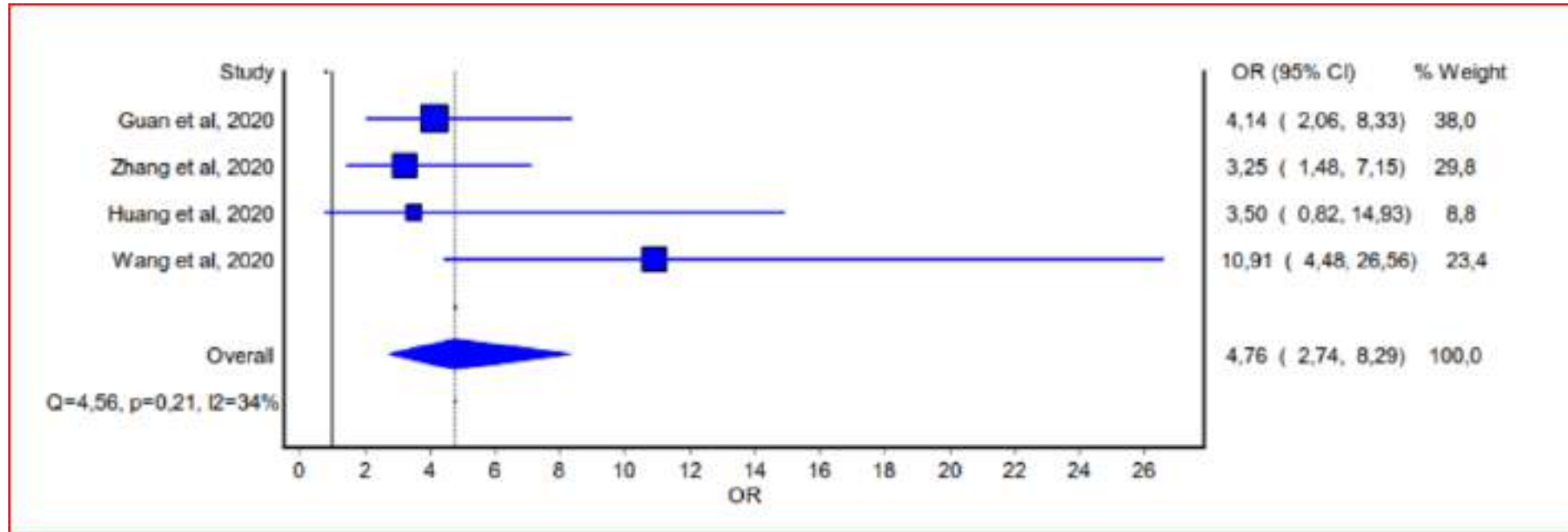


PCT baja <0.5µg/L a la admisión indica bajo riesgo de enfermedad severa y desenlace adverso

¿Qué hay acerca de PCT en la pandemia reciente de 2019-nCoV/ COVID-19?

Giuseppe Lippi & Mario Plebani
Clinica Chimica Acta 2020
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.004>

Procalcitonina en pacientes con enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19): Un Meta-análisis



→ „... Valores incrementados de procalcitonina son asociados con cerca de 5 veces más riesgo de infección severa de SARS-CoV-2 (COVID-19) (OR, 4.76; 95% CI, 2.74-8.29). ...”

→ „... mediciones seriadas de procalcitonina pueden jugar un papel importante para la predicción de la evolución a una forma más severa de la enfermedad....”

¿Qué hay acerca de PCT en la pandemia reciente de 2019-nCoV/ COVID-19?

Zhou et al.,
Lancet , March 9, 2020
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

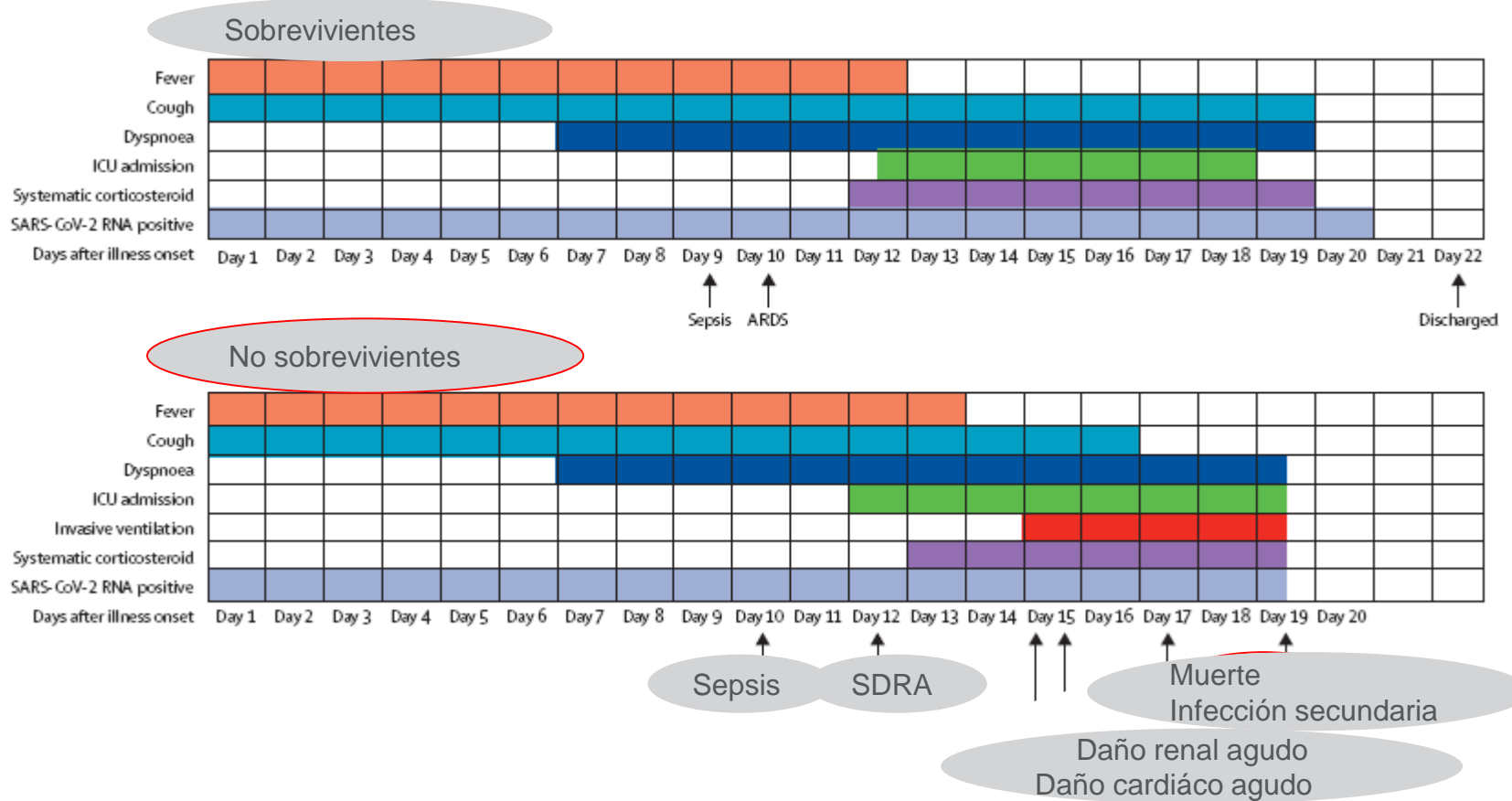
Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study



SDRA y choque séptico fueron reportados como las complicaciones más frecuentes en pacientes con COVID-19

Infecciones secundarias demostraron ser un importante contribuyente de mortalidad en pacientes con COVID-19

Niveles elevados de PCT son asociados con una mayor proporción de mortalidad
(OR 13.15, 95%CI: 1.81-104.40)



La PCT como un marcador de coinfección y severidad puede ser utilizado para monitoreo de pacientes en riesgo para detectar tempranamente una mayor de progresión incluyendo infecciones secundarias

- Evaluación de la PCT es una importante herramienta para el diagnóstico diferencial de infección bacteriana de otras causas de inflamación.
 - **PCT baja** ha sido reportada para la **mayoría de los pacientes durante epidemias virales** como influenza, SARS, MERS, o la actual infección por COVID-19. **Pacientes con PCT baja usualmente tienen baja probabilidad de coinfección bacteriana, enfermedad severa o riesgo de desenlace adverso.**
 - El SDRA y el choque séptico fueron observados como las mayores complicaciones de infecciones virales severas como COVID-19.
 - Basados en observaciones tempranas, el monitoreo de PCT puede ser de utilidad en la detección temprana de infecciones secundarias y evolución a formas más severas de la enfermedad.
 - **La PCT puede ser una herramienta útil en el DE y durante la estadía hospitalaria para la identificación temprana de pacientes con baja probabilidad de coinfección bacteriana, enfermedad severa o desenlace adverso.**
- El monitoreo de PCT en pacientes con COVID-19 puede ayudar a detectar la evolución a formas más severas de la enfermedad.
- En pacientes con coinfección bacteriana, la PCT puede ayudar a dirigir el tratamiento antibiótico y al monitoreo de la respuesta al tratamiento.

Para saber más acerca de la utilidad clínica de la PCT y de los ensayos B·R·A·H·M·S PCT

Visite: www.thermoscientific.com/procalcitonin/pct-assays



Encuentre más en [thermoscientific.com/procalcitonin](https://www.thermoscientific.com/procalcitonin)

No todos los productos son CE marked o tienen la acreditación 510(k) para su venta en U.S. La disponibilidad de los productos en cada país depende del estatus de autorización de comercialización de las regulaciones locales.

© 2020 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. B·R·A·H·M·S PCT and all other trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. Atellica IM is a registered and protected trademark belonging to Siemens Healthcare Diagnostics. Atellica IM B·R·A·H·M·S PCT is a product of Siemens Healthcare Diagnostics licensed from Thermo Fisher Scientific. ALINITY i and ARCHITECT B·R·A·H·M·S PCT are products of Abbott licensed from Thermo Fisher Scientific. Elecsys is a registered and protected trademark belonging to Roche or one of its subsidiaries. Elecsys B·R·A·H·M·S PCT is a product of Roche licensed from Thermo Fisher Scientific. LIAISON is a registered and protected trademark belonging to DiaSorin S.p.A. LIAISON B·R·A·H·M·S PCT II GEN is a product of DiaSorin S.p.A. licensed from Thermo Fisher Scientific. Lumipulse is a registered trademark of Fujirebio Inc. in Japan and in other countries. Lumipulse G B·R·A·H·M·S PCT is a product of Fujirebio Inc. licensed from Thermo Fisher Scientific. VITROS is a trademark of Ortho Clinical Diagnostics. VITROS B·R·A·H·M·S PCT is a product of Ortho Clinical Diagnostics licensed from Thermo Fisher Scientific. VIDAS is a registered trademark of bioMérieux S.A. or one of its subsidiaries. VIDAS B·R·A·H·M·S PCT is a product of bioMérieux licensed from Thermo Fisher Scientific. KRYPTOR is a trademark of Cisbio Bioassays, licensed for use by B·R·A·H·M·S GmbH, a part of Thermo Fisher Scientific.

Patents: www.brahms.de/patents

Clinical Diagnostics

Thermo Fisher Scientific
B·R·A·H·M·S GmbH
Neuendorfstr. 25
16761 Hennigsdorf
Germany

+49 (0)3302 883 0
+49 (0)3302 883 100 fax
info.pct@thermofisher.com

800193.1