

Evaluación de la proteína C reactiva, la procalcitonina y el índice PCR/PCT como indicadores de mortalidad en sepsis abdominal

Evaluation of C-reactive protein, procalcitonin and the PCR/PCT index as indicators of mortality in abdominal sepsis

Ansony R. Godínez-Vidal^{1*}, Raymundo Alcántara-Gordillo¹, Vania I. Aguirre-Rojano¹, Sandra C. López-Romero², Mariel González-Calatayud², Luis G. González-Pérez², Abraham Pulido-Cejudo¹ y Noé I. Gracida-Mancilla²

¹Departamento de Cirugía General; ²Clínica de Atención Integral de la Sepsis Abdominal. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: Las combinaciones de biomarcadores pueden mejorar el diagnóstico oportuno y la supervivencia. **Objetivo:** Determinar la utilidad de la concentración sérica de procalcitonina (PCT), la proteína C reactiva (PCR) y el índice PCR/PCT como predictores de mortalidad. **Método:** Estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico de sepsis abdominal durante el periodo de abril de 2017 a febrero de 2018. **Resultados:** Se incluyeron 182 casos. En los sobrevivientes, la media de los valores de PCR fue de 170 y la de PCT fue de 10.5. En los fallecidos, la media de los valores de PCR fue de 328 y la de PCT fue de 17.6. Al aplicar el estadístico t de Student para muestras independientes se obtuvo que estas diferencias resultaron significativas para la PCR ($p = 0.001$), pero no para la PCT ($p = 0.460$). Posteriormente se estudió el índice PCR/PCT como predictor de mortalidad: en los fallecidos se obtuvo un valor de 7534 (desviación estándar [DE]: $\pm 19,303$) y en los sobrevivientes de 538 (DE: ± 805) ($p = 0.001$). **Conclusión:** La PCR se asocia con la mortalidad, mientras que la PCT no guarda relación con la mortalidad. El índice PCR/PCT parece ser un mejor indicador para predecir la mortalidad en los pacientes con sepsis abdominal por peritonitis secundaria.

Palabras Clave: Mortalidad. Procalcitonina. Proteína C reactiva. Sepsis.

Abstract

Background: Biomarker combinations can improve timely diagnosis and survival. **Objective:** To determine the usefulness of serum procalcitonin concentration (PCT), C-reactive protein (PCR) and the PCR / PCT index as predictors of mortality. **Method:** Retrospective study of patients diagnosed with abdominal sepsis during the period from April 2017 to February 2018. **Results:** We included 182 cases. In the survivors, the mean PCR was 170 and procalcitonin (PCT) 10.5. In the deceased, the mean of C-reactive protein (CRP) was 328 and that of PCT was 17.6. When applying the student's t-test for independent

Correspondencia:

*Ansony R. Godínez-Vidal

Dr. Balmis, 148

Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc

C.P. 06726, Ciudad de México, México

E-mail: ansony.rgv@gmail.com

Fecha de recepción: 25-12-2018

Fecha de aceptación: 06-04-2019

DOI: 10.24875/CIRU.19000993

Cir Cir. 2020;88(2):150-153

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

0009-7411/© 2019 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*samples, it was found that these differences were significant for PCR ($p = 0.001$); however, for PCT it was not significant ($p = 0.460$). Afterwards, the PCR/PCT index was studied, as a predictor of mortality, in the deceased cases a PCR/PCT score of 7534 (standard deviation [SD]: 19,303) and for survivors of 538 (SD: 805) ($p = 0.001$) was obtained. **Conclusion:** CRP is associated with mortality, serum PCT does not correlate with mortality. The PCR/PCT index seems to be a better indicator to predict mortality in patients with abdominal sepsis due to secondary peritonitis.*

Key Words: Mortality. Procalcitonin. Reactive protein C. Sepsis.

Introducción

La sepsis es una afección potencialmente mortal que surge cuando el huésped responde a una infección y daño de sus órganos¹. Existe una necesidad insatisfecha de herramientas de diagnóstico. Aunque se han propuesto varios biomarcadores, ningún indicador clínico o biológico único de sepsis ha ganado aceptación general². Los biomarcadores más ampliamente estudiados en pacientes con sospecha de sepsis son la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT). Tanto la PCR como la PCT se emplean habitualmente en la práctica clínica, pero tienen capacidades limitadas para distinguir la sepsis bacteriana de otras afecciones inflamatorias³. La ventaja de la PCT radica en su alta especificidad, con un aumento mínimo o nulo en la infección viral, el *shock* cardiogénico y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica no infeccioso⁴⁻⁶. La PCR es uno de los indicadores más utilizados como reactante de las proteínas de fase aguda. La medición de la PCR en suero puede ayudar a diferenciar las condiciones inflamatorias de las enfermedades no inflamatorias, y es útil para controlar la enfermedad del paciente porque la concentración a menudo refleja la respuesta y la necesidad de intervención terapéutica⁷.

Aunque la PCT tiene un papel establecido como biomarcador en los pacientes sépticos, la precisión diagnóstica de sus mediciones sistemáticas ha sido cuestionada debido a los resultados variables e inconsistentes según la gravedad de la enfermedad y la infección en la población de pacientes estudiada⁸⁻¹⁶.

En vista de la importancia primordial del diagnóstico oportuno y del tratamiento preciso de la sepsis abdominal, emprendimos el presente estudio para determinar el valor diagnóstico de la PCR y de la PCT. Además, determinamos el poder discriminatorio de combinar estos dos biomarcadores, el primero como marcador inflamatorio y el segundo como marcador de infección bacteriana, como un solo índice en el diagnóstico de sepsis abdominal.

Método

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, correlacional, analítico, transversal, de recolección de los datos de los pacientes ingresados y operados por la Clínica de Atención Integral de la Sepsis Abdominal del Servicio de Urgencias del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, entre abril de 2017 y febrero de 2018, que fueron atendidos con diagnóstico de sepsis abdominal y que fueron sometidos a cirugía para corrección del foco infeccioso abdominal. Se seleccionaron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, en cuyo registro se contara con datos para determinar los valores de PCR y PCT. Se excluyeron pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, enfermedades metabólicas o endocrinas, con enfermedades crónicas que pudieran modificar el estado inmunitario, antecedentes de cáncer, enfermedades inflamatorias crónicas, insuficiencias orgánicas crónicas, que hubieran recibido tratamiento con quimioterapia o radioterapia, que hubieran tomado suplementos o complementos alimenticios en los últimos 6 meses, y egresados de manera voluntaria del servicio de hospitalización. Se eliminaron del estudio los pacientes con muerte de causa no diagnosticada. En todos los casos se determinaron el desarrollo de fallas orgánicas y la mortalidad, se midió la concentración sérica de PCR y de PCT, y se determinó el índice PCR/PCT. Se dividió la muestra en dos grupos: sobrevivientes y que fallecieron. En cuanto a las fallas orgánicas, se separaron en casos con fallas o sin fallas orgánicas. Posteriormente se compararon los grupos empleando tablas de 2×2 y se evaluaron las frecuencias mediante prueba al aplicar el estadístico *t* de Student para muestras independientes, estableciendo como significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron 182 pacientes (96 mujeres y 86 hombres), con una media de edad de 44.1 años (desviación estándar [DE]: ± 18.9). Entre las causas que originaron

la sepsis abdominal, la apendicitis aguda fue la primera (34.6% de los casos), seguida de las lesiones del intestino delgado (22.5%), colon (7.7%), estómago (1.1%), vías biliares (24.2%), útero y anexos (4.9%), páncreas (3.3%), riñón (2.0%) y otros (1%). Hubo peritonitis localizada en 128 casos (70.3%) y generalizada en 54 (29.7%). Fallecieron 20 pacientes (11%) y sobrevivieron 162 (89%). Hubo fallas orgánicas en 104 pacientes (57.1%). La medición de la PCR y la PCT mostró una media de 199.8 (DE: ± 175.93) y de 9.76 (DE: ± 24.63), respectivamente. Al evaluar la utilidad de la PCR como predictor de mortalidad se encontró en los sobrevivientes una PCR media de 170 (DE: ± 149), mientras que en los fallecidos fue de 328 (DE: ± 226). Al aplicar el estadístico t de Student para muestras independientes se obtuvo que estas diferencias resultaron significativas ($p = 0.001$). Al evaluar la PCT como predictor de mortalidad se obtuvo un valor medio para los sobrevivientes de 10.5 (DE: ± 31.5), y para los fallecidos de 17.6 (DE: ± 32.6). Estas diferencias no resultaron ser significativas ($p = 0.460$) al aplicar la prueba t de Student. Posteriormente se estudió el índice PCR/PCT para evaluar su papel en la discriminación entre sépticos y no sépticos, y su papel como predictor de mortalidad. Para los casos sépticos se encontró un índice PCR/PCT medio de 246 (DE: ± 508), y para los no sépticos de 1944 (DE: ± 8155), mientras que en los fallecidos se obtuvo un índice PCR/PCT de 7534 (DE: ± 19303) y en los sobrevivientes de 538 (DE: ± 805), con diferencias estadísticamente significativas en ambos casos ($p = 0.001$) (Tabla 1).

Discusión

En este estudio se compararon los valores de la PCR y de la PCT, y el índice PCR/PCT, en pacientes con sepsis abdominal. Estos dos biomarcadores son útiles para controlar la enfermedad del paciente porque su concentración a menudo refleja la respuesta y la necesidad de intervención terapéutica⁷; sin embargo, los valores de PCR y PCT no estaban bien correlacionados en un estudio anterior¹⁷. Otro estudio previo encontró que la PCT fue mejor que la PCR en un grupo de pacientes adultos, con un área bajo la curva de 0,925 frente a 0,677 para el diagnóstico de sepsis. Se vio que las puntuaciones SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment Score*) se asociaron con los valores de PCT ($r = 0.73$), mientras que la asociación con la PCR fue mucho menor ($r = 0.41$)¹⁸. Otro estudio en neonatos críticamente enfermos y niños llegó a la misma conclusión¹⁹.

Tabla 1. Valores de la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT) y el índice PCR/PCT en pacientes vivos y fallecidos

Variable	Desenlace		p	OR
	Vivo Media (DE)	Fallecido Media (DE)		
PCR	170 (149)	328 (226)	0.001	0.104
PCT	10.5 (31.5)	17.6 (32.6)	0.460	9.75
PCR/PCT	538 (805)	7534 (19 303)	0.001	5.2
PCR/PCT*	246 (508)	1 944 (8155)	0.001	4.2

DE: desviación estándar; OR: odds ratio.

*Utilidad del índice PCR/PCT en pacientes sépticos y no sépticos.

En un metaanálisis del año 2007, que incluyó 18 estudios publicados entre abril de 1996 y noviembre de 2005, se concluye que la PCT no permite discriminar entre sepsis y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica²⁰.

Los biomarcadores pueden ser más útiles para descartar la sepsis que para diagnosticarla. Pierrakos y Vincent², en una revisión de 178 biomarcadores diferentes que fueron evaluados en 3370 estudios, identificaron tres con un alto valor predictivo negativo para descartar la sepsis: la PCT (99% con un valor de corte de 0,2 ng/ml)²¹, la forma de la onda del tiempo parcial de tromboplastina (96%)²² y productos de degradación de la fibrina (100% para la sepsis por gramnegativos mediante ELISA [*Enzyme-Linked-Immunoassorbent Assay*])²³.

En nuestra muestra, el órgano causante con más frecuencia de sepsis abdominal fue el apéndice (44.4% de los casos), lo que correlaciona con otros estudios^{24,25}.

En nuestro estudio hubo una mortalidad del 11%. Al analizar los datos, la PCT no mostró significancia estadística para predecir la mortalidad, pero los valores en sangre de PCR y el índice PCR/PCT sí correlacionan con el fallecimiento.

Hacemos énfasis en que el índice PCR/PCT presentó significancia estadística cuando se comparó entre pacientes sépticos y no sépticos.

La medición de la PCT tuvo una media de 9.76 ng/ml. Nuestra muestra presenta una gran dispersión; esta es una observación y algunos valores no correlacionan con la literatura, por lo que se excluyeron pacientes > 200 ng/ml. De acuerdo con lo reportado en la literatura, valores mayores de 10 ng/ml son indicativos de una alta probabilidad de sepsis grave o *shock séptico*²⁶. Por último, la PCT no fue reportada inicialmente como un marcador de sepsis abdominal, por lo que nuestro estudio servirá de base para más investigaciones.

Conclusión

Las concentraciones séricas de PCR se asocian con la mortalidad en pacientes con sepsis abdominal, la PCT no guarda relación con la mortalidad, y el índice PCR/PCT es mejor indicador para predecir la mortalidad e incluso es una herramienta para diferenciar entre pacientes sépticos y no sépticos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-10.
- Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010;14(1):R15.
- O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med*. 2008;36:1330-49.
- Rintala EM, Aittoniemi J, Laine S, Nevalainen TJ, Nikoskelainen J. Early identification of bacteremia by biochemical markers of systemic inflammation. *Scand J Clin Lab Invest*. 2001;61:523-30.
- De Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolerio R, Yersin B, Gallati H, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med*. 1997;25:607-13.
- Güven H, Altıntop L, Baydin A, Esen S, Aygun D, Hokelek M, et al. Diagnostic value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis. *Am J Emerg Med*. 2002;20:202-6.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340:448-54.
- Hoeningl M, Raggam RB, Wagner J, Pruellner F, Grisold AJ, Leitner E, et al. Procalcitonin fails to predict bacteremia in SIRS patients: a cohort study. *Int J Clin Pract*. 2014;68:1278-81.
- Jeong S, Park Y, Cho Y, Kim HS. Diagnostic utilities of procalcitonin and C-reactive protein for the prediction of bacteremia determined by blood culture. *Clin Chim Acta*. 2012;413:1731-6.
- Kim MH, Lim G, Kang SY, Lee WI, Suh JT, Lee HJ. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in patients with acute fever. *Yonsei Med J*. 2011;52:276-81.
- Nakajima A, Yazawa J, Sugiki D, Mizuguchi M, Sagara H, Fujisiro M, et al. Clinical utility of procalcitonin as a marker of sepsis: a potential predictor of causative pathogens. *Int Med (Tokyo, Japan)*. 2014;53:1497-503.
- Oussalah A, Ferrand J, Filhine-Tresarrieu P, Aissa N, Aimone-Gastin I, Namour F, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin for predicting blood culture results in patients with suspected bloodstream infection: an observational study of 35,343 consecutive patients (a STROBE-compliant article). *Medicine*. 2015;94:e1774.
- Leli C, Ferranti M, Marrano U, Al Dhabab ZS, Bozza S, Cenci E, et al. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) and procalcitonin for prediction of bacteraemia and bacterial DNAemia in patients with suspected sepsis. *J Med Microbiol*. 2016;65:713-9.
- Mat-Nor MB, Md Ralib A, Abdulah NZ, Pickering JW. The diagnostic ability of procalcitonin and interleukin-6 to differentiate infectious from noninfectious systemic inflammatory response syndrome and to predict mortality. *J Crit Care*. 2016;33:245-51.
- Anand D, Das S, Bhargava S, Srivastava LM, Garg A, Tyagi N, et al. Procalcitonin as a rapid diagnostic biomarker to differentiate between culture-negative bacterial sepsis and systemic inflammatory response syndrome: a prospective, observational, cohort study. *J Crit Care*. 2015;30:218.e7-12.
- Dou YH, Du JK, Liu HL, Shong XD. The role of procalcitonin in the identification of invasive fungal infection — a systematic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;76:464-9.
- Meili M, Kutz A, Briel M, Christ-Crain M, Bucher HC, Mueller B, et al. Infection biomarkers in primary care patients with acute respiratory tract infections- comparison of procalcitonin and C-reactive protein. *BMC Pulm Med*. 2016;16:43.
- Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, Rungtatscher A, Pavan R, Merlini A. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med*. 2003;31:1737-41.
- Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Diéguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med*. 2001;27:211-5.
- Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:210-7.
- Liaudat S, Dayer E, Praz G, Bille J, Troillet N. Usefulness of procalcitonin serum level for the diagnosis of bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001;20:524-7.
- Zakaria AN, Cozzi SM, Van Nuffelen M, Clausi CM, Pradier O, Vincent JL. Combination of biphasic transmittance waveform with blood procalcitonin levels for diagnosis of sepsis in acutely ill patients. *Crit Care Med*. 2008;36:1507-12.
- Deitcher SR, Eisenberg PR. Elevated concentrations of cross-linked fibrin degradation products in plasma. An early marker of Gram-negative bacteremia. *Chest*. 1993;103:1107-12.
- González-Pérez LG, Sánchez-Delgado Y, Godínez-Vidal AR, Cruz-Manzano JF, Gutiérrez-Uvalle GE, Gracida-Mancilla NI. Índice de Mannheim y mortalidad en sepsis abdominal. *Cir Cir*. 2018;86:423-7.
- Brown TW, McCarthy ML, Kelen GD, Levy F. An epidemiologic study of closed emergency department malpractice claims in a national database of physician malpractice insurers. *Acad Emerg Med*. 2010;17:553-60.
- Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz C, Bergmann A. Sensitive immunoluminometric assay for the detection of procalcitonin (Department BRAHMS AG, Biotechnology Centre). *Clin Chem*. 2002;28:788-9.