

Procalcitonina como Biomarcador Predictor de Mortalidad

Esthela Tinoco¹, María Dolores Suárez², Wendy Wasbrum³, Stefany Salazar⁴, Samanta Mite⁴

Abstract

It is highlighted the usefulness of Procalcitonin (PCT) as a biomarker for the diagnosis of sepsis, its correlation with the extension reached by the bacteria and severity of the patient. Objective: analysis of panic values of serum Procalcitonin and the mortality rate. Methodology: Prospective cohort study of discrimination, observational study, carried out in Hospital Teodoro Maldonado, year 2017. The sample was based on 77 patients, aged 17 to 90 years, whose values were greater than 2.0 PCT., once obtained through the laboratory system, using advanced technology Data Lab Electrochemiluminescence Elecsys. About the PCT and its classification were only used data from the values of panic. Results: PCT of most often reached ≥ 10 ng/ml, with an average of 57.4 ng/ml, mortality rate (39%), had a predominance of males (60%), pathological of higher frequency, Diabetes Mellitus (20%), Cancer (17%), Chronic Renal Insufficiency (17%), with a range of age between 70-79 years (30%). Discussion: In the elderly, the inflammatory response may be modified, and the comorbidities associated mainly diabetes influence the result. Conclusion: procalcitonin is not only a marker of sepsis, but also of systemic disease, which is associated with high rates of mortality; its interpretation must always confront patient history, clinical analysis, as well as results of other tests.

Keywords: Procalcitonin, septicemia, elderly, inflammatory response and comorbidities

La Procalcitonina (PCT) es una prohormona compuesta por 116 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 12.7 kDa. La PCT se expresa por las células neuroendocrinas (células C de los tejidos tiroideo, pulmonar y pancreático) y se desdobra por vía enzimática sucesivamente a calcitonina (inmadura), catacalcina y una región N- terminal (Yuan, 2015). Sin embargo, en las infecciones graves es capaz de sintetizarse en tejidos extratiroideos, presumiblemente en células del sistema mononuclear fagocítico (Carrillo Esper, 2013).

La sangre de individuos sanos contiene sólo bajos niveles de PCT sirviendo como un marcador biológico de infección; en pacientes sanos se encuentra en niveles séricos muy bajos (menor a 0,05 ng/mL) o indetectables, mientras que su concentración aumenta durante una infección de origen bacteriano en choque séptico. Separándolos por rangos según la técnica semicuantitativa, Elecsys B.R.A.H.M.S PCT, éste calcula automáticamente la concentración del analito de cada muestra en ng/dL (Fortunato, 2016). Las infecciones localizadas no complicadas casi nunca causan un aumento considerable en la concentración de este marcador (Ceriotti, 2017). Está bien documentada la utilidad de la PCT como parámetro diagnóstico y de evaluación de la respuesta al tratamiento antibiótico en infecciones del tracto respiratorio inferior, ya sean adquiridas en comunidad o nosocomiales, pero no existen estudios locales que demuestren su efectividad predictiva en relación con el factor edad, coexistencia con otras morbilidades y el índice de mortalidad de afectados.

En pacientes inmunodeprimidos, ya sea por enfermedades metabólicas crónicas o por el propio estado inmunológico del adulto mayor, se produce la alteración de diversos mecanismos de protección que favorecen el desarrollo de infecciones, haciendo que los valores de PCT se eleven por su sensibilidad y especificidad, dato relevante para diagnóstico y pronóstico,

¹Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas, Guayaquil, Ecuador

² Universidad Estatal Península de Santa Elena, Facultad de Ciencias Sociales y de la Salud, Carrera de Enfermería. Ecuador

³Universidad de las Fuerzas Armadas-ESPE

⁴Estudiantes del séptimo año de la Escuela de Medicina Universidad de Guayaquil

elementos motivadores del presente estudio que toma en cuenta el perfil del paciente del Hospital intervenido, centrando su objetivo en la determinación de los valores de pánico de Procalcitonina como predictor de mortalidad, correlacionando factores contribuyentes para esta situación como tipo de patología de base, edad y sexo.

I. Marco teórico y conceptual

Se acepta ampliamente como un biomarcador de inflamación sistémica y por lo consiguiente se recomienda como parámetro de evaluación en las guías actuales de sepsis (Cedillo Fernández, 2016). La observación de una liberación masiva e incontrolada de mediadores inflamatorios ha conducido al término “Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica” (SRIS) y nos ha permitido afrontar el tratamiento de la sepsis desde un conocimiento más profundo de su fisiopatología. Sin embargo, el SRIS no es específico de la infección, y aparece en otras situaciones de estrés agudo como la cirugía y el trauma, y existe un equilibrio complejo entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias (Martí, et al, 2010).

Los niveles de PCT se incrementan de 3 a 4 horas, alcanzan un pico cerca de las 6 horas y una meseta después de 24 horas. Sus resultados se clasifican según 4 intervalos de lectura ($< 0,5$ ng/mL, $> 0,5 - < 2$ ng/mL, $> 2 - < 10$ ng/mL y > 10 ng/mL) (Scandizzo, et al, 2013). La concentración de PCT en plasma es un marcador de la respuesta inflamatoria del cuerpo humano a una infección no viral. Valores elevados indican una probable infección bacteriana con consecuencias sistémicas; esta característica puede ser más útil y superior que otros biomarcadores como diagnóstico de sepsis y se correlaciona con la gravedad y extensión de la bacteria (Martinenco, 2007).

Los estudios realizados han demostrado que el incremento de PCT por un día es un predictor independiente de sobrevida y los incrementos subsecuentes pueden identificar a pacientes con alto riesgo de mortalidad (Plascencia, et al, 2008). Es necesario además considerar que por ser un marcador bacteriológico las tasas de Procalcitonina están más elevadas en neumopatías bacterianas en comparación con las no bacterianas, las que determinan procesos inflamatorios importantes en el organismo, además es necesario referir que los valores están ligeramente aumentados cuando la infección se circunscribe al pulmón (Name Bayona, 2002).

II. Materiales y métodos

Es un estudio de cohorte prospectivo por discriminación, observacional realizado en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo del Seguro Social en el año 2017. La muestra se basó en 77 pacientes, de 17 a 90 años, cuyos valores de Procalcitonina eran mayores a 2.0. El tiempo de seguimiento se realizó en 42 días, desde el 1 de abril al 12 de mayo, los datos fueron obtenidos del sistema informático de laboratorio Data Lab del Hospital, en el cual se recopilaban pacientes con valores de pánico de este marcador. Posteriormente a través del sistema S400 se revisó, filtró y analizó historias clínicas para organizarlas según grupo etario, sexo, patología precedente y de esa manera correlacionar datos con los valores de este examen y observar su influencia en la mortalidad. Se utilizaron tablas y gráficos comparativos a través de base Excel. Para la medición de la PCT se utiliza tecnología de Electroquimioluminiscencia (ECLIA) Elecsys BRAHMS PCT de Cobas (Yuan, 2015). En cuanto a los valores de Procalcitonina y su clasificación solo fueron necesarios datos a partir de los valores de pánico; $\geq 2 - < 10$ ng/mL y ≥ 10 ng/mL (Cuadro 1).

Cuadro 1. Interpretación de Resultados PCT

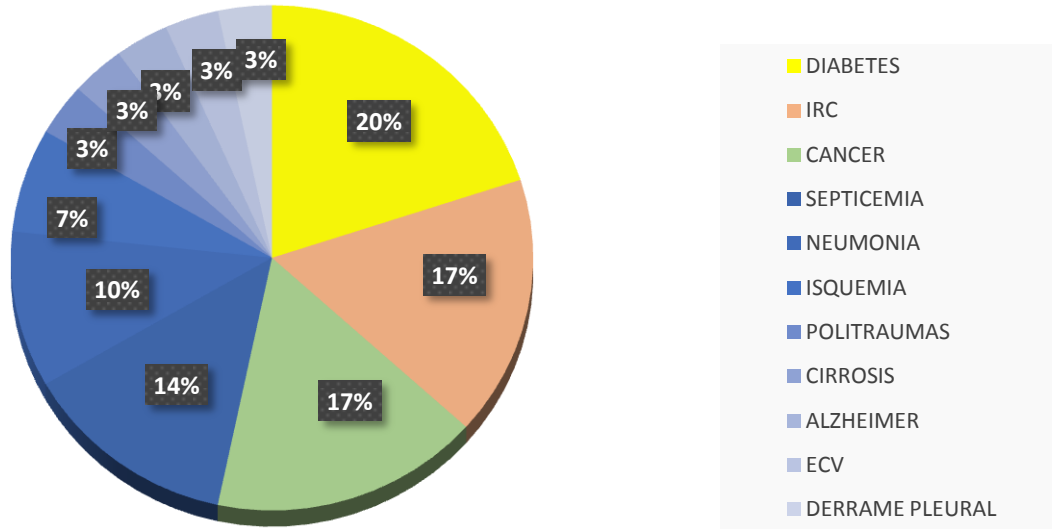
Rangos PCT	Diagnóstico	Interpretación
PCT < 0.5 ng/ml	Sepsis poco probable	Niveles más bajos no descartan infección. Puede tratarse de infecciones de $<$ de 6 horas de evolución. Bajo riesgo de progresar a sepsis grave.
PCT > 0.5 and < 2 ng/ml	Sepsis posible	Riesgo moderado de evolucionar a Sepsis grave. Condiciones no bacterianas que pueden aumentar niveles de PCT.
PCT > 2 and < 10 ng/ml	Sepsis es probable, a menos que otras causas sean conocidas	Alto riesgo de progresión a sepsis grave.
PCT > 10 ng/ml	Sepsis grave o shock séptico ¹⁰	Indica SRIS importante debida casi exclusivamente a sepsis grave.

Fuente: Inserto del analito Procalcitonina del equipo Elecsys (Coba).

III. Resultados

Del total de la población estudiada se observó que el motivo de egreso fue el 61% por mejoría y el 39% por mortalidad, con relación a esta tasa, el sexo masculino alcanzó el 60% y el 40% el sexo femenino del total de la muestra. El campo de mayor afluencia según los valores de PCT fue ≥ 10 ng/mL, consiguiendo una media aritmética de 17.898 ng/mL. En cuanto a las interacciones de la PCT y el sexo hubo una desviación hacia la derecha notable para el sexo masculino y valores ≥ 10 ng/mL (36.66%) en relación con el sexo femenino, en el que también predominó los valores ≥ 10 ng/mL, pero en menor porcentaje (23.33%).

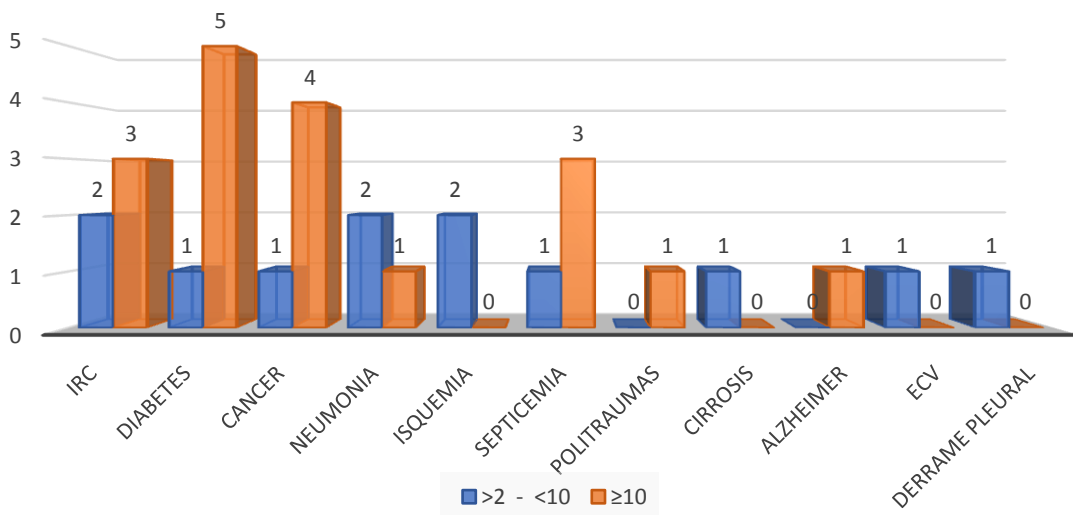
Gráfico 1: Patología base



Fuente: Sistema informático de Laboratorio Data Lab del Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

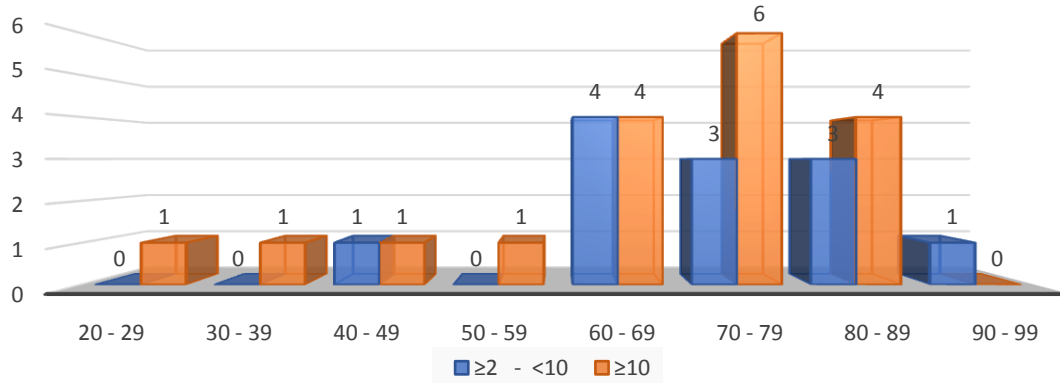
Las principales patologías de base evidenciadas en la población estudiada corresponden en relación con la frecuencia de presentación a Diabetes, IRC, Cáncer, Septicemia, Neumonía e Isquemia entre otras (Gráfico 1).

Gráfico 2: Patología base y valores de Procalcitonina



Fuente: Sistema informático de Laboratorio Data Lab del Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Al analizar correlación de la patología base y los valores de Procalcitonina, se demuestra que los pacientes con Diabetes, Cáncer, Insuficiencia Renal Crónica (IRC) alcanzan los mayores niveles de Procalcitonina, siendo la Septicemia y la Neumonía las infecciones de mayor presentación (Gráfico 2).

Grafico 3: Valores de Procalcitonina en relación a edad

Fuente: Sistema informático de laboratorio Data Lab del Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Se establecieron 8 rangos de edad, desde los 20 hasta los 99 años, cuyos resultados tuvieron un incremento entre los 60 a 89 años, pero el nivel máximo se presentó en los niveles de 70 a 79 años (30%), evidenciando que a mayor edad las enfermedades concomitantes complicaban el cuadro de mejoría y los valores de Procalcitonina son más elevados (Gráfico 3).

Análisis y discusión

Según estudio de Plascenia y colaboradores en el 2010 la tasa de mortalidad alcanzó el 24%, mediante muestra obtenida en UCI, siendo la patología base de mayor prevalencia el choque séptico, en contraste con los datos alcanzados en la emergencia del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, remarcando cifras superiores de mortalidad (39%), teniendo como principal patología base Diabetes Mellitus (20%) seguido de Cáncer e IRC (17%).

En estudio realizado en Valencia (España) titulado “Utilidad de la Procalcitonina para el diagnóstico de infección en el paciente crítico con cirrosis hepática”, la tasa de mortalidad alcanza el 65%, siendo la cirrosis de origen vírico la de mayor prevalencia, al analizar las características de los pacientes existen puntos de coincidencia, ya que la mayoría fueron varones, la neumonía fue la infección de mayor presentación (72%) seguida de la infección intraabdominal y la bacteriemia. El antecedente médico más frecuente fue la Diabetes Mellitus (23,3%); comparándose estos datos con el estudio realizado en el Hospital Teodoro Maldonado, en el cual la mayoría de la población estudiada la representaron los varones con 60% y el mayor antecedente patológico fue la Diabetes Mellitus (Villarreal, et. al. 2016).

En el estudio de Giamarellos y colaboradores se evaluaron 115 pacientes con neutropenia febril para la determinación de los niveles de PCT; se documentó una disminución dramática en los niveles de PCT después de la resolución de la infección; los niveles de PCT fueron elevados cuando la infección empeoró, así como en pacientes con fiebre que no respondían a la quimioterapia antimicrobiana y fueron particularmente elevados en pacientes con bacteriemia y sepsis grave, en especial en aquellas producidas por gramnegativos, evidenciándose también cifras de leucocitos $>12000/\text{mm}^3$ o $<4000/\text{mm}^3$ o $>10\%$ células en cayado (Singer, 2016). Al enfrentar este estudio con los resultados de esta investigación, se puede referir que también los valores altos fueron encontrados en pacientes con septicemia y neumonías, con antecedente de patología de base como diabetes, Cáncer e IRC. Estos hallazgos proporcionan una visión de la aplicación de la PCT en los ensayos clínicos, como una herramienta de diagnóstico de la gravedad de una infección en pacientes con neutropenia febril, siendo factor por tomar en cuenta ante la necesidad de cambiar el régimen antimicrobiano.

Cabe recalcar que Konrad Reinhart determina en 2001 a la PCT como indicador de sepsis cotejándolo con otras citoquinas y demarcó que se encuentra integrada como parte de la respuesta inflamatoria sistémica y que tiene sus alzas a partir de las primeras 24 horas de evolución en pacientes sépticos, persistiendo sus valores altos hasta por 24 a 36 horas, remarcando la valía de obtener muestras al ingreso por emergencia para poder demostrar la elevación de la PCT y así determinar el pronóstico de estos pacientes (Jiménez, 2013).

Al contrastar lo aseverado con los datos del estudio actual, se observa coincidencia con los valores obtenidos de PCT mayores a 10 ng/mL durante toda su estancia hospitalaria, de igual forma con la predisposición masculina presentada (60%) y teniendo en cuenta además que la literatura asevera que, a mayor edad mayor riesgo de sepsis y por ende un aumento significativo de la PCT; se observa una moda en rangos de edad de 70 a 79 años con una media de PCT de 17.9 ng/ml.

En análisis realizado por Uzzan y Cols, en donde se incluyeron 25 estudios sobre Procalcitonina con un total de 2.966 pacientes, se concluyó que la Procalcitonina tiene 16 veces más poder predictivo para sepsis en paciente adulto, si este valor es >0.5 ng/dL (Quesada Redondo L, et al., 2016). Se demostró que la elevación de Procalcitonina no solo indica sepsis, sino también Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que se produce sobre todo en pacientes diabéticos (Cedillo-Fernández, et. al., 2016). Estudio que coincide plenamente con el realizado en el nosocomio donde se realiza esta investigación, en el que los pacientes con patología base de Diabetes Mellitus son los que alcanzaron los valores más elevados de PCT y por tanto con mayor riesgo de SRIS.

Quesada Redondo L, realizó estudio de 16 pacientes diabéticos, en el cual la mortalidad total observada fue del 19%, asociada a la presencia de sepsis al ingreso, leucocitosis con neutrofilia superior al 87%, plaquetopenia, elevación de PCR superior a 15 mg/dL, valores de Procalcitonina superiores a 30 ng/ml. A pesar de que en la intervención actual no se determinó cifras de leucocitosis, neutrofilia y plaquetas, resulta llamativo verificar que la mortalidad alcanza valores de un 39%, factor de análisis en el que se debe considerar que el número de pacientes estudiados es mayor y las comorbilidades son diversas (Moretti, et al, 2013).

IV. Conclusiones

La determinación de PCT es un método rápido estadísticamente significativo en la predicción de mortalidad, cuando se estudian los valores de pánico alcanza cifras de relevancia, como lo demuestra este estudio.

Es concluyente que la PCT en pacientes que presentan patologías de base como la Diabetes Mellitus, IRC, Cáncer que desarrollan Neumonías, septicemias que evidencian SRIS con valores elevados de este biomarcador son predictores de mortalidad.

Se reconoce a la edad como otro signo de predicción de incremento de mortalidad cuando coexiste con los factores ya descritos, ya que el estudio demostró que la media de los valores de PCT fue mayor en los grupos de mayor edad.

La PCT demostró que es un biomarcador útil y confiable para el diagnóstico en casos de sepsis y choque séptico en Unidades de Cuidado Intensivo y Servicios de Emergencias; de la misma manera, la medición secuencial de los niveles séricos de PCT podría ayudar a esclarecer el pronóstico.

El presente estudio además reflejó que el incremento de Procalcitonina se produjo más en el sexo masculino, factor para tener en cuenta al evaluar el mayor riesgo de los pacientes. Por último, se puede señalar que la Procalcitonina no solo es un marcador de sepsis, sino también de enfermedad sistémica, que su incremento en días posteriores al ingreso coexiste con altas tasas de mortalidad.

V. Resumen

Se resalta utilidad de Procalcitonina (PCT) como biomarcador para diagnóstico de sepsis, su correlación con la extensión alcanzada por la bacteria y gravedad del paciente. Objetivo: análisis de valores de pánico de procalcitonina sérica y la tasa de mortalidad. Metodología: estudio de cohorte prospectivo por discriminación, observacional, realizado en Hospital Teodoro Maldonado, año 2017. La muestra se basó en 77 pacientes, de 17 a 90 años, cuyos valores de PCT eran mayores a 2.0., obtenidos a través del sistema de laboratorio DataLab, utilizando tecnología de Electroquimioluminiscencia Elecsys. En cuanto a los valores de PCT y su clasificación solo fueron utilizados datos a partir de los valores de pánico. Resultados: valores de PCT de mayor frecuencia alcanzaron ≥ 10 ng/mL, con una media de 17.89 ng/mL, tasa de mortalidad (39%), tuvo predominancia del sexo masculino (60%), antecedente patológico de mayor frecuencia, Diabetes Mellitus (20%), Cáncer (17%) Insuficiencia Renal Crónica (17%), con un rango de edad entre 70 a 79 años (30%). Discusión: en ancianos, la respuesta inflamatoria puede estar modificada y las comorbilidades asociadas principalmente Diabetes influyen el resultado. Conclusión: Procalcitonina no solo es marcador de sepsis, sino también de enfermedad sistémica, cuyo incremento se relaciona con altas tasas de mortalidad; su interpretación siempre debe confrontar anamnesis del paciente, análisis clínico, así como resultados de otros exámenes.

Referencias

- Bustos B., R., & Padilla P., O. (2015). Valor predictivo de la procalcitonina en niños con sospecha de sepsis. *Revista Chilena De Pediatría*, 86(5), 331-336. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.07.006>
- Carrillo Esper, R. (2013). Procalcitonina como marcador de procesos infecciosos en cirugía. Conceptos actuales. medigraphic.
- Cedillo-Fernández, P., et al. (2016). Valor predictivo de la dinámica de depuración de procalcitonina en población adulta con sepsis. *Medicina Interna México*.
- Cerioti, F., Marino, I., Motta, A., & Carobene, A. (2017). Analytical evaluation of the performances of Diazyme and BRAHMS procalcitonin applied to Roche Cobas in comparison with BRAHMS PCT-sensitive Kryptor. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 0(0). <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2017-0159>
- Fortunato, A. (2016). A new sensitive automated assay for procalcitonin detection: LIAISON® BRAHMS PCT® II GEN. *Practical Laboratory Medicine*, 6, 1-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.plabm.2016.06.002>
- Giamarellos- Bourboulis, E., Grecka, P., Poulakou, G., Anargyrou, K., Katsilambros, N., & Giamarellou, H. (2001). Assessment of Procalcitonin as a Diagnostic Marker of Underlying Infection in Patients with Febrile Neutropenia. *Clinical Infectious Diseases*, 32(12), 1718-1725. <http://dx.doi.org/10.1086/320744>
- González Rangel, D., Camacho Moreno, G., & Quintero Guevara, O. (2016). Procalcitonina como marcador de sepsis en niños. *Revista de la Facultad de Medicina*, 64(2), 215. <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v64n2.50585>
- Julián-Jiménez, A., Flores Chacartegui, M., Palomo de Los Reyes, M., & Brea-Zubigaray, S. (2013). Utilidad de la procalcitonina y la proteína c reactiva en las meningitis agudas en urgencias. *Neurología*, 28(3), 189-190. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2011.09.009>
- Lepe Jiménez, J., Vázquez Florido, A., Ramos de Mora, M., Cervera Hidalgo, A., Rey Rodríguez, A., & García Barrón, J. (2005). Utilidad de la procalcitonina, proteína C reactiva y recuento leucocitario en la detección de enfermedad meningocócica durante un brote epidémico. *Anales de Pediatría*, 62(4), 328-332. <http://dx.doi.org/10.1157/13073245>
- Los Arcos Solas, M., Rey Galán, C., Concha Torre, A., Medina Villanueva, A., Touza Pol, P., & Menéndez Cuervo, S. (2007). PE.76. Valor de la procalcitonina y la proteína C reactiva para el diagnóstico de infecciones bacterianas graves. *Anales de Pediatría*, 67(4), 424-425. [http://dx.doi.org/10.1016/s1695-4033\(07\)70696-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1695-4033(07)70696-3)
- Martí, L., Cervera, C., Filella, X., Luis Marín, J., Almela, M., Gatell, J., & Moreno, A. (2008). Respuesta inflamatoria en pacientes ancianos con bacteriemia. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, 26(3), 146-149. <http://dx.doi.org/10.1157/13116751>
- Martinenco, V. (2007). Nivelesséricos de Procalcitonina en infecciones bacterianas graves. departamento de investigación SIPLA S.R.L., 7
- Moretti, D., Ramírez, M., Settecase, C., Bagilet, D., & Quaglino, M. (2013). Valor de la procalcitonina al ingreso en terapia intensiva para el diagnóstico y el pronóstico de la sepsis. *Medicina Intensiva*, 37(3), 156-162. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2012.03.018>
- Name Bayona, O., Fernández López, A., & Luaces Cubells, C. (2002). Procalcitonina: una nueva herramienta diagnóstica en la infección bacteriana. *Medicina Clínica*, 119(18), 707-714. [http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7753\(02\)73547-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7753(02)73547-1)
- Plascencia Zurita, L., et al. (2010). procalcitonina como factor pronóstico de mortalidad en terapia intensiva. medigraphic acta médica.
- Pitarch, R. (2008). Utilidad de la procalcitonina en UCI. Hospital de Manacor.
- Quesada Redondo L, et al. (Emergencias 2016); Factores asociados a mortalidad por acidosis láctica en pacientes diabéticos tratados con metformina. 28:38-40.
- Reinhart, K. (1997). The value of PCT for diagnostics of severe infections and sepsis in the ICU. *Shock*, 7 (Supplement), 122. <http://dx.doi.org/10.1097/00024382-199703001-00495>
- Reinhart, K., Meisner, M., & Brunkhorst, F. (2006). Markers for Sepsis Diagnosis: What is Useful? *Critical Care Clinics*, 22(3), 503-519. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2006.03.003>
- Scandizzo, Hilda Emilia, López, Ricardo Angel, Busso, Leonardo, Bernstein, Judith Celina, Blanco, Miriam Edith, & Zubieta, Martin. (2013). Utilidad de la procalcitonina y proteína C reactiva en la unidad de terapia intensiva pediátrica. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 47(4), 675-680. Recuperado en 18 de octubre de 2017, de http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572013000400005&lng=es&tlng=es.
- Singer, M., Deutschman, CS., Seymour CW. (2016); The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. *IntraMed*. 315(8):801-810

- Villarreal,E., Vacacela,A., Gordon, M., Calabuig, C., Alonso, R., J. Ruiz P. Kot D. Babiloni P. Ramírez. (2016) Utilidad de la procalcitonina para el diagnóstico de infección en el paciente crítico con cirrosis hepática. *MedicinaIntensiva* vol. 40 issue 2 pp: 84-89 Published by Elsevier
- Yuan, C. (2017). Reply to: Analytical evaluation of the performances of Diazyme and BRAHMS procalcitonin applied to Roche Cobas in comparison with BRAHMS PCT-sensitive Kryptor. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 0(0). <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2017-0815>