

Utilidad de la procalcitonina y la proteína C reactiva en el paciente con sepsis en urgencias

AGUSTÍN JULIÁN JIMÉNEZ¹, MARÍA JOSÉ PALOMO DE LOS REYES¹, RAMÓN ORTIZ DÍAZ-MIGUEL², ANA PEDROSA GUERRERO², RAQUEL PAREJO MIGUEZ¹, RAMÓN SALCEDO MARTÍNEZ¹

¹Servicio de Urgencias. Hospital Virgen de la Salud. Toledo, España. ²Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Virgen de la Salud. Toledo, España.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Agustín Julián Jiménez
Servicio de Urgencias
Hospital Virgen de la Salud
Avda. de Barber, 30
45004 Toledo, España
E-mail: agustinj@sescam.jccm.es

FECHA DE RECEPCIÓN:

5-5-2008

FECHA DE ACEPTACIÓN:

11-12-2008

CONFLICTO DE INTERESES:

Ninguno

AGRADECIMIENTOS:

A Rafael Cuenca Boy por su ayuda en el análisis estadístico.

Objetivos: Analizar la utilidad de la procalcitonina (PCT) y proteína C reactiva (PCR) en situaciones de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), sepsis (S) y *shock séptico* (SS) para decidir ingreso o alta y la necesidad de administración de tratamiento antimicrobiano inmediato en urgencias (SUH).

Método: Estudio prospectivo descriptivo durante 14 meses de adultos diagnosticados de SIRS, S y SS donde se solicitó PCR (valor de referencia 0-8 mg/L) y PCT (valor de referencia inferior a 0,5 ng/ml) en el SUH. Se cosignaron los valores de PCT y PCR así como la recogida de muestras microbiológicas, su resultado, la administración de antibiótico, la necesidad de ingreso y la mortalidad.

Resultados: Se incluyeron 300 pacientes con SIRS (etiología distinta de infección), 100 con sepsis y 30 con SS. Se observaron valores significativamente superiores de PCR y PCT en la S con respecto al SIRS ($p < 0,01$ para ambas), así como lo fueron los de la PCR en el SS con respecto a la S ($p < 0,01$). Se observó una tendencia a una mayor mortalidad a los 30 días en los casos de S y SS donde no se inició fluidoterapia y antibioterapia en el SUH (mortalidad 27%) que en los que sí se inició (mortalidad 22%) ($p = NS$). Los niveles de PCT superiores a 2 ng/ml y de PCR superiores a 60 mg/L se asociaron a mayores tasas de ingreso incluyendo observación y unidad de corta estancia (88% *versus* 36% para PCT, $p < 0,001$; y 72% *versus* 40% para PCR, $p < 0,01$), de hemocultivos positivos (20% *versus* 2% para PCT, $p < 0,001$; y 16% *versus* 2% para PCR, $p < 0,01$), de estancia hospitalaria (8,5 días de media *versus* 5,5 días de media para PCT, $p < 0,01$; y 7 días de media *versus* 5 días de media para PCR, $p < 0,01$) y de mortalidad en 30 días (21% *versus* 8% para PCT, $p < 0,01$; y 16% *versus* 7% para PCR, $p < 0,01$).

Conclusiones: Niveles elevados de PCR y más aún los de PCT, nos diferencian la etiología infecciosa bacteriana del resto de SIRS, así como nos indicarán la necesidad de ingreso y administración inmediata de antimicrobianos en el SUH. [Emergencias 2009;21:23-27]

Palabras clave: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Sepsis. *Shock séptico*. Procalcitonina. Proteína C reactiva. Urgencias.

Introducción

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) es una situación clínica de respuesta inflamatoria general ante una agresión, ya sea por una infección, cirugía, traumatismo, quemaduras u otras situaciones médicas. Su detección precoz y el inicio de medidas de soporte permiten reducir la morbi-mortalidad de estos pacientes. Cuando la causa del SIRS es una infección se denomina sepsis (S), y entendemos por *shock séptico* (SS) la hipotensión inducida por S que persiste tras la repo-

sición de líquidos y causa hipoperfusión y disfunción de órganos.

El 10,4% de los pacientes atendidos en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) son diagnosticados de una infección^{1,2}, de ellos el 5-10% cumplen criterios de S^{3,4} y de éstos el 5-15% evolucionarán a SS². La mortalidad del SS llega al 55-70%, y los factores más determinantes son el retraso en la administración del antimicrobiano y de la fluidoterapia^{2,5}. En el SS, el retraso del antibiótico desde el inicio de la hipotensión incrementará la mortalidad: si se retrasa en 0-59 minutos au-

menta un 17-22% y, si se retrasa en 9-12 horas, un 75%. Pero, para administrar fluidoterapia y antimicrobianos precozmente, antes es imprescindible reconocer a los pacientes con S.

La proteína C reactiva (PCR) tiene una sensibilidad del 78% y una especificidad del 60% para diferenciar infecciones bacterianas de otras causas de SIRS, mientras que los respectivos valores para la procalcitonina (PCT) son del 85% y del 83%. Una PCR superior a 20 mg/L y una PCT superior a 2 ng/ml sugieren una infección grave y/o bacteriana en lugar de una causa viral o enfermedad inflamatoria. Si la PCR es inferior a 8 mg/L y la PCT inferior a 0,5 ng/ml, la probabilidad de bacteriemia-sepsis es de menos del 2%. De ambas, la PCT se considera un marcador más específico y precoz^{2,7}. El objetivo del estudio será analizar la utilidad de PCR y PCT en situaciones de SIRS, S y SS, para distinguirlos y ayudarnos a decidir el ingreso o alta del paciente y necesidad de administración del antimicrobiano inmediato en SUH.

Método

Nuestro SUH cubre una población de 410.000 habitantes y atiende diariamente a 430 pacientes, de los cuales un 11,8% son diagnosticados de infección⁸. Durante 14 meses (de 1/1/2006 a 28/2/2007) se incluyeron prospectivamente a todos los pacientes mayores de 14 años que cumplían los criterios de SIRS, S y SS según las definiciones aceptadas internacionalmente^{3,4}. La inclusión se realizó todos los días consecutivos que los autores estuvieron de guardia hasta completar el tamaño muestral requerido (SIRS = 300, S = 100 y SS = 30). Se excluyeron los pacientes de pediatría y ginecología-obstetricia. De ellos, se registró presión arterial, frecuencia cardiaca y respiratoria, leucocitos y valores plasmáticos de PCR y PCT. Los valores de normalidad de nuestro laboratorio son de 0-8 mg/L para la PCR y de menos de 0,5 ng/ml para la PCT. La PCR se determinó por método cuantitativo absoluto por inmunoensayo enzimático con una sensibilidad de 1 mg/L (Slides VITROS CRP de bioquímica®), mientras que la PCT se realizó por método inmunocromatográfico PCTq (B.R.A.H.M.S-PCT-Q®) que permite una valoración semicuantitativa con niveles de corte en ng/ml (< 0,5; 0,5-2; 2-5; 5-10; > 10). Posteriormente se revisaron las historias clínicas durante 3 meses y se confirmó el diagnóstico y los resultados de microbiología.

Se realizó un análisis descriptivo empleando valores absolutos, proporciones, medias y desviaciones estándar. Para el estudio estadístico se utili-

zó el programa SPSS (v.11). Para el análisis comparativo se empleó la t de Student para las variables cuantitativas y la prueba de χ^2 corregida por Yates para las proporciones (considerando diferencia significativa $p < 0,01$). Para la realización de las gráficas en relación con PCT, estadísticamente hablando, se reconvirtió esta variable discreta en continua tomando el valor medio de clase en las categorías inferiores y los valores inmediatamente inferior (0,4 ng/ml) y superior (10,1 ng/ml) para las categorías extremas.

Resultados

De los 430 pacientes incluidos en el estudio, 252 (58%) eran varones y 178 (42%) mujeres; respecto al grupo erario, el 25,5% tenían entre 15 y 40 años; el 31,4% entre 41 y 65 años y el 43,1% más de 65 años. De los 130 pacientes con S o SS, el 76% tenía alguna/s patología/s de base: 25 hipertensión arterial, 22 diabetes, 18 cardiopatía, 17 neumopatía, 13 inmunodepresión farmacológica y/o esteroidea, 11 neoplasia, 9 insuficiencia renal, 7 hepatopatía y 5 enfermedad neurológica. En la Tabla 1 se muestran los diagnósticos y etiología del SIRS, S y SS de los pacientes incluidos en el estudio.

En la Figura 1 se representan las medias \pm DE de PCR y PCT para los pacientes, y se observaron incrementos significativos tanto en la S con respecto al SIRS ($p < 0,01$ para ambos) como en el SS con respecto a la S en el caso de la PCR ($p < 0,01$). En la Figura 2 podemos apreciar la dispersión de los valores de PCT en las situaciones clínicas analizadas.

En 64 de los 100 pacientes con S se obtuvieron muestras microbiológicas (consistieron en hemocultivos, urocultivos, antígenos en orina y/o líquido ascítico, pleural o cefalorraquídeo) y 22 (34%) fueron positivas, mientras que se obtuvieron en 25 (83%) de los pacientes con SS y 13 (52%) fueron positivas. Se observó una relación entre una PCT superior a 2 ng/ml y la positividad en estas muestras microbiológicas ($p < 0,01$). En la Tabla 2 se muestra la relación entre algunos diagnósticos microbiológicos y los valores de PCT, donde con el mismo diagnóstico se observan niveles más altos de PCT cuando existe bacteriemia (hemocultivos positivos) y/o existe SS.

En urgencias se inició fluidoterapia y antibioterapia en el 25% y 46% de las S, respectivamente, y en el 43,3% y 50% en los SS. Se observó una tendencia no significativa a una mayor mortalidad en los casos de S y SS donde no se inició fluidoterapia y antibioterapia en urgencias (mortalidad 27%) que en los que sí se inició (mortalidad 22%) ($p = NS$).

Tabla 1. Diagnósticos de los pacientes incluidos en el estudio

Etiología y diagnósticos principales		Nº pacientes	%
SRIS n = 300	Cardiorrespiratorio (TEP, dolor torácico, IC-EAP)	76	25,3
	Génito-uritarios (cólico renal, escroto agudo)	34	11,3
	Traumatismos y heridas (politrauma, TCE, trauma torácico)	31	10,3
	Digestivo (dolor abdominal, pancreatitis, isquemia mesentérica)	28	9,3
	Reacción alérgica-anafilaxia	27	9
	Intoxicaciones agudas (alcohol, cocaína, otros tóxicos)	21	7
	Neurología (ACVA, crisis comicial)	17	5,6
	Dermatológicos (quemaduras, herpes zóster, otros)	15	5
	Otras	51	17
	Sepsis n=100	Vías respiratorias bajas (neumonía, AEPOC)	36
Tracto urinario (PNA, prostatitis)		32	32
Intraabdominal (colecistitis, peritonitis, diarrea infecciosa)		12	12
Vías respiratorias altas (sinusitis, faringoamigdalitis)		5	5
Síndrome febril sin foco inicial		5	5
Piel y partes blandas (celulitis)		4	4
Sistema nervioso central (meningitis)		2	2
Viriasis		2	2
Otras		2	2
Shock séptico n = 30		Vías respiratorias bajas (neumonía)	10
	Tracto urinario (PNA)	6	20
	Intraabdominal (colecistitis, peritonitis)	5	16,6
	Sin foco inicial determinado	4	13,3
	Sistema nervioso central (meningoencefalitis)	3	10
Piel-partes blandas (fascitis necrotizante, gangrena)	2	6,6	

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; TEP: tromboembolismo pulmonar; IC: insuficiencia cardiaca; EAP: edema agudo pulmón; TCE: traumatismo craneoencefálico; ACVA: accidente cerebrovascular agudo; AEPOC: agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PNA: pielonefritis aguda.

Los niveles de PCT superiores a 2 ng/ml y de PCR superiores a 60 mg/L se asociaron a mayores tasas de ingreso incluyendo observación y unidad de corta estancia (88% *versus* 36% para PCT, $p < 0,001$; y 72% *versus* 40% para PCR, $p < 0,01$), de hemocultivos positivos (20% *versus* 2% para PCT, $p < 0,001$; y 16% *versus* 2% para PCR, $p < 0,01$), de estancia hospitalaria (8,5 días de media *versus* 5,5 días de media para PCT, $p < 0,01$; y 7 días de media *versus* 5 días de me-

dia para PCR, $p < 0,01$) y de mortalidad en 30 días (21% *versus* 8% para PCT, $p < 0,01$; y 16% *versus* 7% para PCR, $p < 0,01$).

Además, de los 21 pacientes con PCT superior a 10 ng/ml, el 100% ingresaron, en 14 de ellos (66,6%) se consiguió un diagnóstico microbiológico, la estancia media hospitalaria fue 7 días superior que en los ingresados con S y 11 días más que los ingresados por SIRS, y la mortalidad a los 30 días fue del 52,3%.

Discusión

Aunque no se registraron los días de evolución de sintomatología en el momento de extracción de PCR y PCT ni si los pacientes estaban recibiendo antibiótico, y ambos hechos suponen una cierta limitación, creemos que nuestro estudio refleja el escenario real en urgencias de los pacientes con SIRS donde la sospecha etiológica y el tratamiento inmediato disminuyen su morbilidad. Tanto la PCR como la PCT han resultado útiles para diferenciar a los pacientes con SIRS que tienen un origen infeccioso de otras causas del mismo^{6,7,11}. Cuanto mayores son sus valores, sobre todo si la PCR es superior a 60 mg/L y fundamentalmente si PCT es superior a 2 ng/ml, más sensibles y específicas resultan para diferenciar S y SS de origen

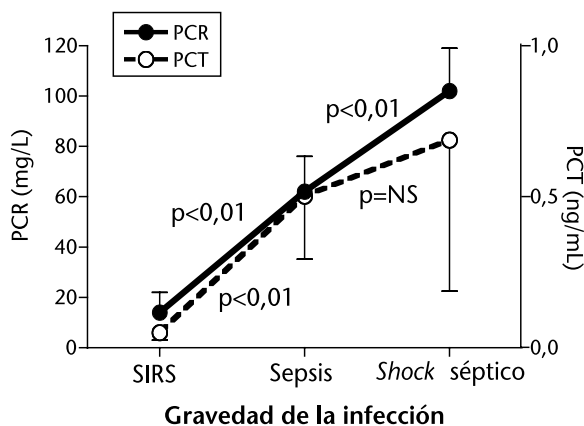


Figura 1. Valores de la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT) en la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), la sepsis y el shock séptico.

Tabla 2. Correlación entre algunos diagnósticos microbiológicos y niveles de la procalcitonina (PCT)

	Diagnóstico clínico	Nº pacientes total	Pacientes según niveles de PCT (ng/ml)				
			< 0,5	0,5-2	2-5	5-10	> 10
Pacientes con sepsis	NAC por <i>Streptococcus pneumoniae</i> con H+	3	–	–	–	2	1
	NAC por <i>Streptococcus pneumoniae</i> con H–	5	–	–	3	2	–
	NAC por <i>M. pneumoniae</i> o <i>C. pneumoniae</i>	3	–	3	–	–	–
	ITU por <i>E. coli</i> con H+	2	–	–	1	1	–
	ITU por <i>E. coli</i> con H–	4	–	1	3	–	–
	Meningitis bacteriana por <i>N. meningitidis</i> H+	1	–	–	–	–	1
Pacientes con shock séptico	NAC por <i>Streptococcus pneumoniae</i> con H+	3	–	–	–	–	3
	NAC por <i>Streptococcus pneumoniae</i> con H–	3	–	–	–	1	2
	ITU por <i>E. coli</i> con H+	3	–	–	–	1	2
	ITU por <i>E. coli</i> con H–	1	–	–	–	–	1
	Meningitis bacteriana por <i>N. meningitidis</i> H+	1	–	–	–	–	1

NAC: neumonía adquirida en la comunidad; ITU: infección tracto urinario; H+: hemocultivo positivo; H–: hemocultivo negativo. Diagnóstico de NAC: por antígeno, cultivo esputo, serología; Diagnóstico de ITU: urocultivo; Diagnóstico de meningitis: cultivo de líquido cefalorraquídeo.

bacteriano^{6,7}. Los resultados de nuestro estudio son resultados comparables a los comunicados por otros autores^{6,7}, si bien existen metaanálisis y revisiones que incluyen un gran número de pacientes que ponen en duda esta utilidad^{12,13}. Resulta muy llamativo que ni en la mitad de las S y SS se inicie la administración de fluidoterapia y antimicrobiano en SUH, lo que implica mayor mortalidad de estos pacientes y nos debe hacer reflexionar y así cambiar esta realidad.

También creemos importante destacar que en la S y el SS se solicitan más pruebas microbiológicas, y éstas tienen una mayor proporción de positivos, como reflejan otros estudios similares al nuestro^{7,14,15}. Cuando se sospecha S o SS en el

SUH, y además la PCT es superior a 2 ng/ml, los cultivos tienen aún una mayor proporción de positividad y permiten identificar el germen causante, hecho aún más evidente si cabe si la PCT es superior a 10 ng/ml. Así, pues, creemos que la utilidad de la determinación de PCT es evidente en el SUH, y que la rapidez y sencillez de su análisis hacen factible su generalización en los SUH. Sin embargo son precisos estudios con métodos cuantitativos de PCT y que consideren la administración de antibióticos previos y el tiempo de sintomatología hasta la determinación de PCR y PCT que confirmen los resultados obtenidos. Además, con un número mayor de pacientes quizás resultase significativa la correlación entre los diagnósticos clínicos, la existencia o no de bacteriemia, el microorganismo aislado y la situación de S o SS como sugiere nuestro estudio.

Entretanto, creemos que globalmente, basándonos tanto en nuestros datos como en la experiencia recogida en la literatura, podemos considerar que, en situaciones de SRIS, la PCR es un marcador de inflamación sistémica si es superior a 20-40 mg/L, y que si es superior a 60 mg/L obliga a descartar S. Por otro lado, si la PCT es superior a 2 ng/ml obliga a descartar S, si es superior a 5 ng/ml indica que la probabilidad de S y/o SS es superior al 94% y se asocia, sobre todo si es superior a 10 ng/ml, con una mayor tasa de bacteriemia y mortalidad, lo que cambia el pronóstico, manejo y elección del tratamiento (como en el caso de la neumonía adquirida en la comunidad) y predicen una mayor estancia hospitalaria y mortalidad. Si la PCR es superior a 90 mg/L y PCT es mayor de 2 ng/ml obligan a considerar S con una probabilidad superior al 90% e indicarán la necesidad de ingreso (al menos en una sala de observación).

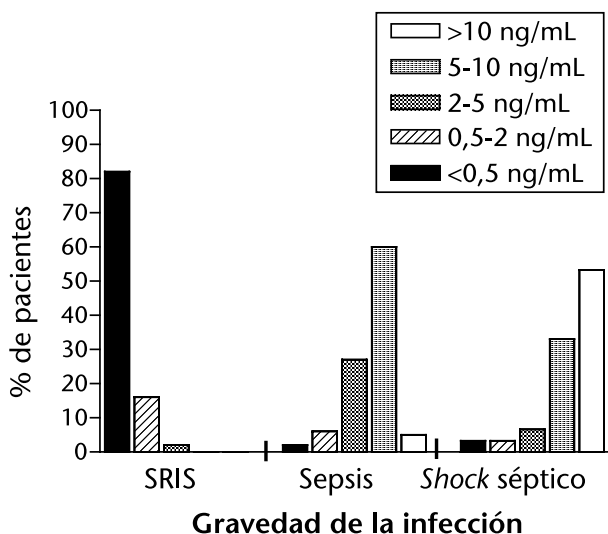


Figura 2. Valores semicuantitativos de la procalcitonina según situaciones clínicas. SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Bibliografía

- Grupo para el Estudio de la Infección en Urgencias. Estudio epidemiológico de las infecciones en el Área de urgencias. *Emergencias* 2000;12:80-9.
- García-Castrillo Riesgo L, León Gil C, Moya Mir MS, Artigas Raventós A, Borges Sa M, Candel González FJ, et al. La sepsis grave en los servicios de urgencias hospitalarios. Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinar de la sepsis grave. Documento de Consenso (SEMES-SEMICYUC). *Emergencias* 2007;19:151-63.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. *Chest* 1992;101:1644-55.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. "2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference". *Intensive Care Med* 2003;29:530-8.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
- Matesanz M, Candel FJ. Proteína C Reactiva. Procalcitonina. En: Moya Mir, editor. Guía de exploraciones complementarias en urgencias. Madrid: Adalia farma; 2007:51-4.
- Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206-17.
- Labra González R, Sánchez Maganto E, Salas Cabañas M, Díaz Sotero MA, Palomo de los Reyes MJ, Julián Jiménez A. Epidemiología de las infecciones en el Servicio de Urgencias. En: libro extraordinario del XIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Madrid: Saned; 2007. p. 50-51.
- Candel FJ, Martínez-Sagasti F, Matesanz M, González del Castillo J, Ortuño F, Martín FJ, et al. Detección y manejo inicial del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en las urgencias de medicina interna. Análisis de 24 horas en un hospital general. *An Med Interna (Madrid)* 2008;25:205-8.
- Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000;26(Supl. 1):S64-S74.
- Guíamarellos-Bourboulis E, Mega A, Grecka P, Scarpa N, Koratzanis G, Thomopoulos G, et al. Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patients? *Intensive Care Med* 2002;28:1351-98.
- Stucker F, Herrmann F, Graf JD, Michel JP, Krause KH, Gavazzi G. Procalcitonin and infection in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1392-5.
- Tang B, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients. A systematic review and metaanalysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:210-7.
- Masiá M, Gutiérrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, et al. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. *Chest* 2005;128:2223-9.
- Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, d'Escrivan T, Guery B. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection* 2005;33:257-63.

Utility of procalcitonin and C-reactive protein in the septic patient in the emergency department

Julián Jiménez A, Palomo de los Reyes MJ, Ortiz Díaz-Miguel R, Pedrosa Guerrero A, Parejo Miguez R, Salcedo Martínez R

Objective: To analyze the utility of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as criteria for admission or discharge, or to indicate the need for immediate antimicrobial treatment in the emergency department in patients with a systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, or septic shock.

Materials and method: This was a prospective study with a duration of 14 months, performed in adults with SIRS, sepsis, or septic shock. CRP (normal value, 0-8 mg/mL) and PCT (normal value, 0.5 ng/mL) were requested in the emergency department. Records were kept of the PCT and CRP values, microbiological samples collected and their results, antibiotic administration, need for admission, and mortality.

Results: There were 300 patients with SIRS of noninfectious etiology, 100 with sepsis, and 20 with septic shock. Significantly higher CRP and PCT values were found in sepsis than in SIRS ($P < .01$ for both comparisons), and CRP values were higher in septic shock than in sepsis ($P < .01$). There was a nonsignificant trend towards a higher 30-day mortality rate in patients with sepsis and septic shock in whom intravenous fluids and antibiotic therapy were not started in the emergency room (27% mortality) compared with those in whom this treatment was started (22%). PCT levels over 2 ng/mL and CRP levels over 60 mg/L were associated with higher rates of admission, including to the observation ward and short-stay unit, (elevated PCT in 88% of admissions vs 36% of discharges, $P < .001$; elevated CRP, 72% vs 40%, $P < .01$), with positive blood cultures (PCT, 20% vs 2%, $P < .001$; CRP, 16% vs 2%, $P < .01$), length of hospital stay (PCT, 8.5 d vs 5.5 d, $P < .01$; CRP, 7 d vs 5 d, $P < .01$), and 30-day mortality (PCT, 21% vs 8%, $P < .01$; CRP, 16% vs 7%, $P < .01$).

Conclusions: Elevated CRP levels and, in particular, elevated PCT levels can be used to differentiate between SIRS of bacterial or other etiology. These values also indicate the need for admission and for the immediate administration of antimicrobial agents in the emergency room. [*Emergencias* 2009;21:23-27]

Key words: Systemic inflammatory response syndrome. SIRS. Sepsis. Septic shock. Procalcitonin, C-reactive protein. Emergency room.