

## BIOQUÍMICA CLÍNICA

## Utilidad pronóstica de la procalcitonina, la proteína C reactiva, el índice PCR/PCT y el aclaramiento de ambas al ingreso a unidades de cuidados intensivos

*Prognostic utility of procalcitonin, C-reactive protein, CRP/PCT index, and their clearance upon admission to intensive care units*

*Utilidade prognóstica da procalcitonina, proteína C reativa, índice PCR/PCT e clareamento de ambos na entrada em unidades de cuidados intensivos*

---

**Agustín Perea**<sup>1</sup> agus\_perea@hotmail.com

Laboratorio Central, H.I.G.A. "Prof. Dr. Rodolfo Rossi", La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina

**Natalia Bernal**<sup>1</sup>

Laboratorio Central, H.I.G.A. "Prof. Dr. Rodolfo Rossi", La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina

**María Luz Jaime Hernández**<sup>1</sup>

Laboratorio Central, H.I.G.A. "Prof. Dr. Rodolfo Rossi", La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina

**Mauro Renzo Lambertucci**<sup>1</sup>

Laboratorio Central, H.I.G.A. "Prof. Dr. Rodolfo Rossi", La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina

**Daniela Ayelén Inghilterra**<sup>1</sup>

Laboratorio Central, H.I.G.A. "Prof. Dr. Rodolfo Rossi", La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina

**Johanna Antonella Fullone**<sup>1</sup>

Laboratorio Central, H.I.G.A. "Prof. Dr. Rodolfo Rossi", La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina

**Pilar Guzzetti**<sup>1</sup>

Laboratorio Central, H.I.G.A. "Prof. Dr. Rodolfo Rossi", La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina

**Lorena Benigni**<sup>1</sup>

Laboratorio Central, H.I.G.A. "Prof. Dr. Rodolfo Rossi", La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina

**Samantha Ferranti**<sup>1</sup>

Laboratorio Central, H.I.G.A. "Prof. Dr. Rodolfo Rossi", La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina

**Lorena Gatti**<sup>1</sup>

Laboratorio Central, H.I.G.A. "Prof. Dr. Rodolfo Rossi", La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina

**Facundo Campos**<sup>1</sup>

Laboratorio Central, H.I.G.A. "Prof. Dr. Rodolfo Rossi", La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina

**Emilia Ganga**<sup>1</sup>

Laboratorio Central, H.I.G.A. "Prof. Dr. Rodolfo Rossi", La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina

**Carla Arzoz**<sup>1</sup>

Laboratorio Central, H.I.G.A. "Prof. Dr. Rodolfo Rossi", La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina

**Nadia Giannandrea**<sup>2</sup>

Laboratorio Central, H.I.G.A. "Prof. Dr. Rodolfo Rossi", La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina

**Verónica Mendizábal**<sup>2</sup>

Laboratorio Central, H.I.G.A. "Prof. Dr. Rodolfo Rossi", La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina

Utilidad pronóstica de la procalcitonina, la proteína C reactiva, el índice PCR/PCT y el aclaramiento de ambas al ingreso a unidades de cuidados intensivos

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, vol. 58, núm. 3, pp. 215-219, 2024

Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires

**Recepción:** 10 Mayo 2023

**Aprobación:** 24 Mayo 2024

#### Resumen:

El presente es un estudio retrospectivo, observacional, cuantitativo y descriptivo. Se evaluó la utilidad de la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT) y la relación PCR/PCT como marcadores de riesgo de sepsis, sumados al aclaramiento a las 72 h, como pronóstico de mortalidad y permanencia en unidades de cuidados intensivos (UCI). Se incluyeron 23 pacientes. Se clasificaron según qSOFA y se elaboraron curvas ROC. Se obtuvo un área bajo la curva de 0,79 para PCT. El valor umbral de  $PCT > 0,88$  ng/mL predice riesgo de sepsis con 77,78% de sensibilidad y 83,33% de especificidad. Utilizando  $PCR < 31,23$  mg/dL se obtuvo como parámetros destacados un 88,89% de sensibilidad y 83,33% de valor predictivo negativo, sin diferencias significativas (Mann-Whitney  $p < 0,05$ ) entre los grupos de sobrevivientes y óbitos y estadia prolongada vs. no prolongada. Se postula PCR como *screening* y PCT como marcador de riesgo de sepsis.

#### Palabras clave:

Procalcitonina, Proteína C reactiva, Unidad de cuidados intensivos, Sepsis, Paciente crítico.

#### Abstract:

*This is a retrospective, observational, quantitative and descriptive study. The utility of C reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and the CRP/PCT ratio as sepsis risk markers was evaluated and these, added to clearance at 72 hours, as predictors of mortality and permanence in intensive care units (ICU). Twenty-three patients were included. They were classified according to qSOFA, and ROC curves were prepared, highlighting an area under the curve of 0.79 for PCT. The threshold value of  $PCT > 0.88$  ng/mL predicts the of sepsis with 77.78% sensitivity and 83.33% specificity. Using  $CRP < 31.23$  mg/dL, 88.89% sensitivity and 83.33% negative predictive value were obtained as outstanding parameters. No significant differences (Mann-Whitney  $p < 0.05$ ) were found between survivors and dead and prolonged vs. non-prolonged stay groups. CRP is postulated for screening and PCT as a sepsis risk marker.*

#### Keywords:

Procalcitonin, C reactive protein, Intensive care unit, Sepsis, Critical patient.

#### Resumo:

*Este é um estudo retrospectivo, observacional, quantitativo e descritivo. Foi avaliada a utilidade da proteína C reativa (PCR), da procalcitonina (PCT) e da relação PCR/PCT como marcadores de risco de sepsse junto com o clareamento em 72 horas, como preditores de mortalidade e permanência em unidades de terapia intensiva (UTI). Vinte e três pacientes foram incluídos. Eles foram classificados de acordo com o qSOFA e foram elaboradas curvas ROC, destacando uma área sob a curva de 0,79 para PCT. O valor limite de  $PCT > 0,88$  ng/mL prediz o risco de sepsse com sensibilidade de 77,78% e especificidade de 83,33%. Utilizando  $PCR < 31,23$  mg/dL, obtiveram-se como parâmetros em destaque 88,89% de sensibilidade e 83,33% de valor preditivo negativo. Não houve diferenças significativas (Mann-Whitney  $p < 0,05$ ) entre os grupos de sobreviventes e óbitos e permanência prolongada vs. não prolongada. A PCR é postulada como triagem e a PCT como marcador de risco de sepsse.*

#### Palavras-chave:

Procalcitonina, Proteína C reativa, Unidade de cuidados intensivos, Sepsse, Paciente crítico.

#### Introducción

El paciente crítico se define como aquel que se encuentra fisiológicamente inestable, que requiere soporte vital avanzado y una evaluación clínica estrecha con ajustes continuos de terapia según evolución.

La sepsis es un trastorno frecuente en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y se asocia a una importante morbimortalidad. Las manifestaciones de los cuadros inflamatorios sistémicos desencadenados por la infección no son específicas en el contexto del paciente crítico y pueden estar presentes en una gran variedad de entidades de etiología no infecciosa; debido a esto, se recomienda el uso de distintos biomarcadores, entre los que se destacan la procalcitonina (PCT) (1) (2) (3) (4) y la proteína C reactiva (PCR) (2) (4) (5). Hasta el momento ningún indicador clínico o biológico de sepsis ha adquirido aceptación general.

Por otra parte, la detección precoz de aquellos pacientes con una evolución inicial desfavorable o con riesgo de muerte es esencial para prevenir la progresión de la disfunción orgánica. Por eso, contar con un marcador biológico que permita predecir la evolución sería de ayuda en la toma de decisiones en los pacientes internados en la UCI (1). En este sentido, diversos autores postulan el uso de la PCT, PCR, índice PCR/PCT y el aclaramiento de ambos como predictores de evolución (1) (4) (6).

La PCT es un péptido precursor de la hormona calcitonina (secretada por las células C de la glándula tiroides) que en pacientes sanos se encuentra en niveles séricos muy bajos o indetectables. En procesos infecciosos, diferentes tejidos corporales la segregan al torrente sanguíneo y aumentan así sus niveles plasmáticos (1) (3).

La PCR es una proteína de fase aguda liberada por el hígado en respuesta a una inflamación sistémica de causas infecciosas o no infecciosas. Si bien este biomarcador tiene valor pronóstico y se relaciona con la gravedad y mortalidad del cuadro (7), en diferentes estudios ha resultado menos confiable que la PCT (1) (2).

La curva ROC es una herramienta estadística utilizada en el análisis para evaluar la capacidad discriminante de una prueba diagnóstica dicotómica. Las ventajas de su uso son: que proporciona la sensibilidad y especificidad para cada valor umbral, que es invariante mediante transformaciones monótonas a los datos de la variable de decisión y que permite comparar dos o más pruebas diagnósticas en función de su capacidad discriminante (8) (9).

Se realizó este trabajo en población de esta institución con el objetivo de estudiar el uso de PCR, PCT y el índice PCR/PCT como marcadores de riesgo de sepsis. Además, se planteó evaluar la utilidad de los biomarcadores, su índice y aclaramiento como pronóstico en la evolución de los pacientes, teniendo en cuenta la sobrevida, muerte y tiempo de estadía en UCI.

### Materiales y Métodos

El presente trabajo fue avalado por el Comité de Bioética de la institución. Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, cuantitativo y descriptivo. Se recolectaron del sistema informático Plexus Raptor los resultados de las determinaciones de PCT y PCR al ingreso y a las 72 horas de 38 pacientes que ingresaron en unidades de cuidados intensivos del Hospital Interzonal General de Agudos "Profesor Doctor Rodolfo Rossi" en el período comprendido entre el 1 de julio de hasta el 31 de agosto de 2021. Se incluyeron en el análisis 23 pacientes y 15 fueron excluidos por presentar patologías que pueden cursar con valores elevados de PCT como: insuficiencia renal, primeros días luego de un trauma (cirugía mayor, quemaduras), medicamentos que estimulan las citoquinas, carcinoma de células C de tiroides, choque cardíaco severo y cáncer pulmonar de células pequeñas.

El dosaje de PCT se realizó por enzimoimmunoensayo tipo sándwich en un solo paso con detección final por fluorescencia (MiniVidas, bioMérieux, Lyon, Francia). El dosaje de PCR se realizó por inmunoturbidimetría (Architect c4000, Abbott, Chicago, EE.UU.). En ambos casos se emplearon muestras de plasma heparinizadas. Los datos se recopilaron en el programa informático Microsoft Excel y fueron analizados estadísticamente en el GraphPad Prism 9.

Se registraron los siguientes datos clínicos y demográficos de los pacientes: edad, sexo, antecedentes clínicos, motivo de ingreso, *score* de severidad (qSOFA), días de internación en UCI y evolución del cuadro (óbito o sobrevida).

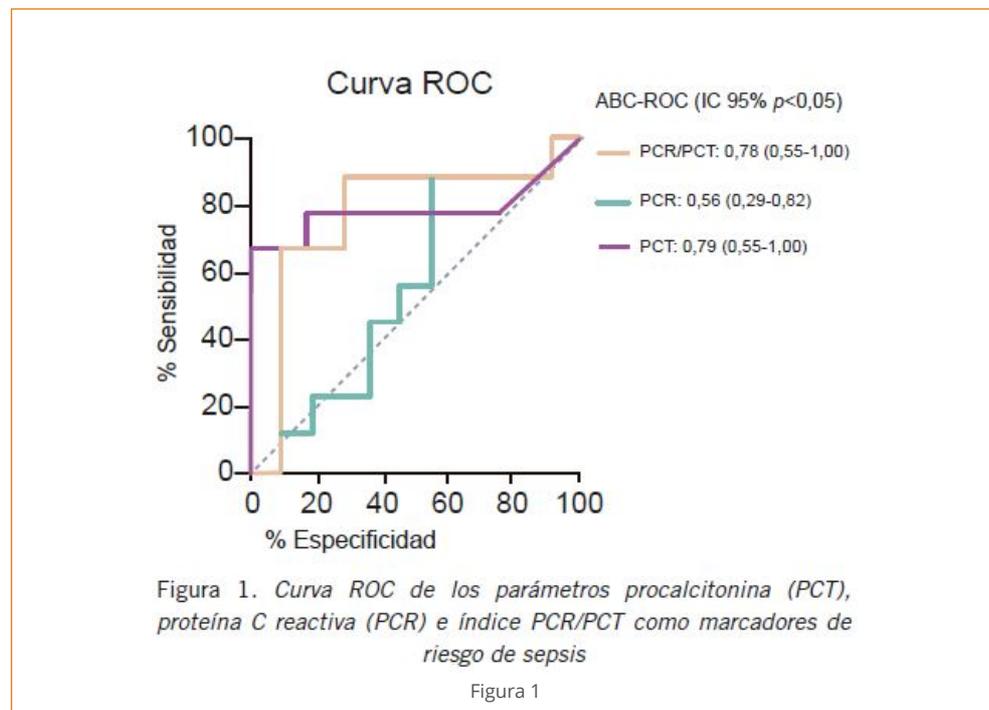
Se clasificó a los pacientes según riesgo de sepsis: bajo riesgo (qSOFA 0 y 1) y alto riesgo (qSOFA 2 y 3), para la posterior confección de curvas ROC con el fin de determinar el área bajo la curva (ABC-ROC), sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de PCT, PCR y PCR/PCT.

Para cada paciente se calculó el índice PCR/PCT con los valores correspondientes al ingreso y el aclaramiento de cada marcador según la siguiente fórmula:

$$\frac{(\text{valor ingreso} - \text{valor 72 h}) \times 100}{\text{valor ingreso}}$$

Se clasificó la población estudiada en óbitos y sobrevivientes y a estos últimos según estaba en UCI. Se consideró estadía prolongada la de aquellos pacientes que tuvieron un período de internación mayor de 14 días. Se calculó la estadística descriptiva para cada grupo y se informaron mediana y percentiles 5 y 95.

Como método de comparación de medianas se utilizó el *test* estadístico de Mann-Whitney con un nivel de significación estadística de  $p < 0,05$ .



### Resultados

De los 23 pacientes incluidos, 54% fueron del sexo femenino y 46% del masculino. El rango etario fue de 21 a 92 años.

El 56,52% de los pacientes se categorizaron como de bajo riesgo de sepsis, 39,13% de alto riesgo y el 4,35% restante no se pudo categorizar.

La mortalidad hospitalaria durante el ingreso y hasta los 61 días de seguimiento fue de 30,43%. El porcentaje de sobrevivientes fue de 69,57%, de los cuales 4 tuvieron estadía prolongada en UCI y los 12 restantes estadía no prolongada. Las curvas ROC, el correspondiente ABC-ROC y sus intervalos de confianza (IC) 95%, se muestran en la [Figura 1](#).

El mejor valor de corte de la PCT para predecir riesgo de sepsis fue  $PCT > 0,88$  ng/mL. Con este valor se obtuvo una S: 77,78% y una E: 83,33%, mientras que el VPP fue 70,0% y el VPN 83,33%.

Respecto al índice PCR/PCT el mejor punto de corte fue  $PCR/PCT < 150,9$ , con S: 88,89%, E: 72,73%, VPP: 66,6% y VPN: 87,50%.

Por último, la PCR con un valor de corte elegido  $PCR > 31,23$  mg/dL, presentó una S: 88,89%, una E: 45,45%, un VPP 53,33% y un VPN 83,33%.

Con el fin de evaluar la utilidad de los marcadores como pronóstico de mortalidad y tiempo de estadía en UCI, se elaboró la [Tabla I](#).

### Discusión y Conclusiones

Al evaluar el ABC-ROC de los distintos marcadores de riesgo de sepsis, los que sugieren mejor poder discriminativo son la PCT y PCR/PCT (0,79 y 0,78 respectivamente). Debido a que el IC 95% del ABC-ROC de PCT y PCR/PCT no incluye el valor 0,50, el cual corresponde al de una prueba diagnóstica azarosa o no discriminativa, se puede afirmar que ambas son pruebas diagnósticas discriminativas de riesgo de sepsis. En contraste, no se puede asegurar que la PCR sea una prueba diagnóstica que discrimine riesgo de sepsis.

Tabla I. Valores calculados de mediana, percentiles 5 y 95 correspondientes a los grupos de sobrevivientes, óbitos, estadía no prolongada y estadía prolongada. (m: mediana, p5: percentil 5, p95: percentil 95). Aclaración: los valores negativos representan un aumento del analito a las 72 horas (PCT, PCR)

	Sobrevivientes	Óbitos	Estadía no prolongada	Estadía prolongada
PCT	m: 0,49	m: 11,69	m: 0,42	m: 0,86
	p5: 0,05	p5: 0,05	p5: 0,05	p5: 0,22
	p95: 17,83	p95: 111,76	p95: 12,45	p95: 17,67
PCR	m: 187,20	m: 71,96	m: 129,56	m: 201,75
	p5: 5,48	p5: 1,71	p5: 5,40	p5: 135,69
	p95: 698,48	p95: 325,29	p95: 937,45	p95: 297,74
PCR/PCT	m: 103,60	m: 28,46	m: 32,41	m: 399,99
	p5: 2,52	p5: 7,50	p5: 1,80	p5: 31,40
	p95: 774,14	p95: 1186,71	p95: 777,40	p95: 695,36
Aclaramiento PCT	m: 49,37	m: -684,11	m: 49,37	m: 44,44
	p5: -263,51	p5: -2287,82	p5: -353,83	p5: -53,94
	p95: 94,21	p95: 52,06	p95: 88,36	p95: 92,53
Aclaramiento PCR	m: 20,68	m: 32,62	m: -118,21	m: 71,05
	p5: -742,66	p5: -49,18	p5: -759,44	p5: -8,40
	p95: 97,31	p95: 82,95	p95: 78,16	p95: 96,02

No se encontraron diferencias significativas para ningún marcador según mortalidad y estadía en UCI (Mann-Whitney  $p < 0,05$ ).

Tabla I

El mejor valor de corte de la PCT para predecir riesgo de sepsis fue  $PCT > 0,88$  ng/mL, que fue mayor que el publicado en la bibliografía.

Al comparar los tres marcadores, la PCT presentó mayor VPP y especificidad, lo que evidenció que es el método que mayor utilidad tiene para predecir un alto riesgo de sepsis. En contraste, si bien la PCR obtuvo un VPP y especificidad baja respecto a la PCT, mostró un VPN similar y mayor sensibilidad que la misma, por lo que podría ser utilizada como *screening* de alto riesgo de sepsis. El índice PCR/PCT no mejoró el rendimiento.

La distribución de valores de PCT de los óbitos en el ingreso presentó una mediana mayor que la de los sobrevivientes, lo que alentaría su uso como marcador pronóstico de mortalidad. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Mann-Whitney  $p > 0,05$ ) lo cual podría deberse, entre otras cosas, al bajo tamaño muestral del presente estudio.

En el caso de PCR/PCT en el ingreso y en el aclaramiento de la PCT, las medianas de la distribución de valores de los óbitos fueron menores que las de los sobrevivientes, aunque nuevamente no se encontraron diferencias significativas (Mann-Whitney  $p > 0,05$ ).

La PCR y el aclaramiento de la PCR no parecen ser marcadores de mortalidad. Al evaluar dichos marcadores en función de los días de internación, PCR/PCT parece ser el mejor marcador de estadía prolongada en UCI. Esto no pudo ser demostrado estadísticamente en este estudio (Mann-Whitney  $p > 0,05$ ).

En el estudio se utilizó el *score* qSOFA para evaluar riesgo de sepsis y no se pudieron comparar los resultados obtenidos con datos bibliográficos, debido a que los mismos en su mayoría suelen utilizar SOFA y resultados de hemocultivos.

Resulta importante destacar nuevamente el bajo tamaño muestral, debido a que en el sistema informático no se encontraron más datos de PCT en el ingreso a UCI.

A modo de conclusión, se demostró que la PCT es un marcador de riesgo de sepsis y se postula a la determinación de PCR como método de *screening*. La utilidad pronóstica de los biomarcadores y el aclaramiento de los mismos no pudieron ser demostrados estadísticamente por lo que se propone realizar estudios posteriores.

#### Fuentes de financiación

El presente trabajo fue realizado sin haberse recibido una financiación específica.

#### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

#### Correspondencia

Lic. AGUSTÍN PEREA

Laboratorio Central, H.I.G.A "Prof. Dr. Rodolfo Rossi". Calle 37 N°183, B1902 AVG, La Plata, provincia de Buenos Aires, Argentina.

Correo electrónico: agus\_perea@hotmail.com

#### Referencias bibliográficas

1. Moretti D, Ramírez MM, Settecase CJ, Bagilet DH, Quaglino MB. Valor de la procalcitonina al ingreso en terapia intensiva para el diagnóstico y el pronóstico de la sepsis. *Medicina Intensiva* 2013; 37 (3): 156-62.
2. Vite Vera EF. Evaluación de los valores de proteína C reactiva y procalcitonina como valores diagnósticos y pronósticos en pacientes con sepsis, realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Luis Vernaza durante el período 2014. [Tesis Doctoral. Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Carrera de Medicina]; 2015.
3. Manrique Abril F, Méndez Fandiño Y, Herrera Amaya G, Rodríguez J, Manrique Abril R. Uso de procalcitonina como diagnóstico de sepsis o *shock* séptico: revisión sistemática y metaanálisis. *Infectio* 2019; 23 (2): 133-42.
4. Scandizzo HE, López RA, Busso L, Bernstein JC, Blanco ME, Zubieta M. Utilidad de la procalcitonina y proteína C reactiva en la unidad de terapia intensiva pediátrica. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2013; 47 (4): 675-80.
5. Prieto MF, Kilstein J, Bagilet D, Pezzotto SM. Proteína C reactiva como factor pronóstico de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos. *Medicina Intensiva* 2008; 32 (9): 424-30.
6. Cerda J, Cifuentes L. Uso de curvas ROC en investigación clínica: aspectos teórico-prácticos. *Rev Chil Infectol* 2012; 29 (2): 138-41.
7. Falasco V, Pistillo N, Pereiro M, Artana BC, Comas M. Evaluación de la procalcitonina y proteína C reactiva como marcadores pronósticos en pacientes con sepsis. *Medicina Interna SMIBA* 2006; 2 (1).
8. Zhou XH, Hall WJ, Shapiro DE. Smooth non-parametric receiver operating characteristic (ROC) curves for continuous diagnostic tests. *Stat Med* 1997 Oct 15; 16 (19): 2143-56.
9. Zhou XH, Harezlak J. Comparison of bandwidth selection methods for kernel smoothing of ROC curves. *Stat Med* 2002 Jul 30; 21 (14): 2045-55.

#### Notas de autor

- 1 Licenciado en Bioquímica
- 1 Licenciada en Bioquímica
- 1 Licenciada en Bioquímica
- 1 Licenciado en Bioquímica
- 1 Licenciada en Bioquímica
- 1 Licenciado en Bioquímica
- 1 Licenciada en Bioquímica
- 1 Licenciada en Bioquímica
- 2 Bioquímica
- 2 Bioquímica

agus\_perea@hotmail.com