

Artículo de revisión

Procalcitonina en cirugía cardíaca, ¿cuál es su valor actual?

Mariana C De Anda Juárez,* JC Herrera García,* Adriana Cárdenas Alsina,* D Morales Espinosa,* Sandra López García,** Octavio González-Chon**

Resumen

La procalcitonina es una prohormona derivada de las células C de la tiroides que en la última década ha sido un marcador útil en los pacientes en estados inflamatorios sistémicos, infección y estados sépticos, existen diversos estudios que avalan dicha utilidad, pero en referencia a la cirugía cardíaca existen pocas publicaciones que demuestren su valor actual. El diagnóstico de infección después de cirugía cardíaca es difícil, no existe un marcador 100% sensible y específico. La propia intervención quirúrgica produce un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y elevación consecuente de marcadores de inflamación como la PCR y la ProCT en ausencia de sobre-infección. La hiperprolactinemia en contexto de cirugía cardíaca actualmente debe ser interpretada con cautela.

Palabras clave: Procalcitonina, cirugía cardíaca, hiperprolactinemia.

Abstract

Procalcitonin – a prohormone derived from Thyroid C cells – has been a useful marker in systemic inflammatory states, infectious and septic conditions during the last decade. There are several clinical studies that support its utility in such conditions, but when it comes to cardiac surgery only a scarce number of reports exist. The diagnosis of infection after cardiac surgery is not easy; there is lack of a 100% either sensitive or specific marker for such purposes. The surgical intervention herself produces a systemic inflammatory response syndrome and thus elevation of inflammation markers such as C reactive protein and procalcitonin in the absence of an infectious process. Elevated procalcitonin levels in the context of cardiac surgery nowadays should be translated with caution.

Key words: Procalcitonin, cardiac surgery, hyperprolactinemia.

Introducción

En la última década existen una gran cantidad de publicaciones en relación a la procalcitonina como marcador sérico de inflamación sistémica, infección y sepsis. Rutinariamente se ha usado la procalcitonina como un marcador de sepsis, con el fin de diferenciar condiciones de inflamación sistémica sin infección. Es bien sabido por diferentes autores su gran especificidad en comparación con la proteína C reactiva y la IL-6, las cuales se incrementan en estados de inflamación sistémica. Cabe mencionar que los pacientes con carcinoma medular de tiroides tienen niveles elevados de procalcitonina aun en ausencia de infección, de igual manera pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas y en tumores carcinoides; sin que esta elevación produzca ningún tipo de manifestación clínica.¹

Procalcitonina

La procalcitonina (ProCT) es una prohormona producida por las células C de la glándula tiroides. Es la precursora de la

calcitonina y sus niveles son indetectables o menores a 0.1 mg/mL. La ketalcina es la proteasa encargada de fraccionar la procalcitonina en calcitonina y un residuo n-terminal. La vida media en suero de la procalcitonina es de 25-30 h.

No existe hasta la fecha ningún estudio en suero que detecte sólo el péptido de 116 kDa (ProCT). Los estudios en suero detectan varias porciones de los precursores de la calcitonina. El ensayo utilizado en estudios clínicos y de manera rutinaria en hospitales es: LUMItest (BRAHMS, Henningdorf, Germany) que detecta en suero la ProCT y el segmento de calcitonina carboxi-péptido I. La sensibilidad de este estudio es de 0.05 ng/mL, por lo que los valores menores son indeterminados. El valor normal en suero de esta prohormona es 10 veces menor y elevaciones discretas no son cuantificables. Un estudio de segunda generación más sensible KRYPTOR (BRAHMS) con sensibilidad de 0.06 ng/mL se encuentra en fase experimental. En situaciones normales.

En los estados de infecciones graves y estados de inflamación sistémica, como respuesta a endotoxinas se produce procalcitonina en otros tejidos distintos a la glándula tiroides, (hiperprocalcitonemia), además de ellas existen

* Departamento de Medicina Interna, Médica Sur.

** Unidad de Cuidados Coronarios, Médica Sur.

otras múltiples causas (*Tabla I*) pese a esto, los niveles de calcitonina o su actividad en la sangre no se modifican. En estados de inflamación sistémica la principal fuente de ProCT son las células parenquimatosas de todo el cuerpo. Estas células carecen de la capacidad de sintetizar la hormona madura: calcitonina a partir de ProCT. La capacidad de las células parenquimatosas de producir esta prohormona puede deberse a cambios en el gen promotor de ProCT en respuesta a translocación intestinal de lipopolisacáridos (LPS) u otros elementos bacterianos, o por el estímulo de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF α). Los niveles de ProCT se elevan en estados de inflamación sistémica y en infecciones a las 2-4 h. con pico a las 8-24 h. y se mantienen elevados mientras persista el proceso inflamatorio. Existe la hipótesis de que los niveles elevados de ProCT pueden generar efectos adversos e influenciar la mortalidad y la morbilidad. Estudios en ratones normales a los que se les administran grandes cantidades de ProCT presentan cambios mínimos en niveles de glucosa, calcio, fosfatos, sin efectos deletéreos o cambios en la mortalidad o morbilidad. Sin embargo, si se administra ProCT a ratones infectados la mortalidad se eleva al 100%; la administración de suero antiProCT a estos mismos ratones, disminuye la sintomatología y la mortalidad. Esta neutralización puede ofrecer posibilidades terapéuticas en pacientes con estados inflamatorios e hiperprocalcitonemia.

Hiperprocalcitonemia en estados inflamatorios no infecciosos

En estados de inflamación sistémica sin infección hay translocación de lipopolisacáridos (LPS) y otros productos bacterianos desde el tracto gastrointestinal a la circulación sistémica. La administración experimental de LPS en individuos sanos produce una marcada y prolongada elevación de ProCT (*Figura 1*). En pacientes que sufren de traumatismos severos los niveles de ProCT se encuentran elevados en el rango de 2-3 ng/mL y en traumatismos graves hasta 10-20 ng/mL. Generalmente esta prohormona se eleva en las primeras 2-4 h. con pico en el primero a segundo día y posteriormente empiezan a disminuir, una subsecuente elevación indicaría una sobreinfección o sepsis. Los niveles de ProCT se encuentran marcadamente elevados después de intervenciones quirúrgicas extensas y se correlacionan con la extensión de la intervención, independientemente de presencia de infección. Similar a lo que ocurre en trauma una elevación después de que los niveles comienzan a disminuir puede ser indicativo de una sobreinfección. En pacientes quemados los niveles de ProCT varían desde indeterminados hasta 350 ng/mL. Los

niveles de ProCT tienden a ser más elevados en pacientes con quemaduras más extensas y en los que se complica con sepsis.

Hiperprocalcitonemia en estados infecciosos y sepsis

En pacientes con infecciones localizadas se pueden encontrar niveles altos de ProCT y su elevación no se correlaciona con el grado de infección. Los niveles de ProCT tienden a ser más altos en infecciones de origen bacteriano que en los de etiología viral o por hongos. Sepsis se define como: estado definido por la presencia de fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea, leucocitosis o leucopenia + infección (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica + infección). Algunos autores afirman que se puede considerar sepsis aunque el sitio de infección no se documente y sólo exista la sospecha clínica (sepsis con cultivos negativos). La mitad de los pacientes con diagnóstico de sepsis tienen cultivos negativos y la mortalidad comparada con los que tienen cultivos positivos es similar. En definiciones más recientes se incluyen factores que comúnmente se presentan en pacientes sépticos como: hipoperfusión tisular, inestabilidad hemodinámica, falla multiorgánica, elevación de PCR y ProCT (*Tabla II*).

Valor de la procalcitonina

Los valores de ProCT tienden a ser estadísticamente mayores en pacientes con infecciones graves y sepsis. Algunos autores han propuesto como punto de corte fuertemente indicativo de sepsis > 2 ng/mL y valores < 0.5

Tabla I. Principales causas de hiperprocalcitonemia.

A.	Tumores neuroendocrinos
	Cáncer medular de tiroides
	Cáncer pulmonar de células pequeñas
	Síndrome carcinoide
B.	Inflamación sistémica sin infección
	Lesión por inhalación
	Broncoaspiración
	Pancreatitis
	Golpe de calor
	Infarto mesentérico
C.	Infecciones severas
	Bacterianas, virales, parasitarias
D.	Sepsis
E.	Trauma
	Lesiones mecánicas
	Quemaduras
	Cirugía

ng/mL hacen este diagnóstico poco probable. Sin embargo, algunos pacientes con diagnóstico de sepsis tienen valores de ProCT < 0.5 ng/mL, lo que hace este estudio inválido para el diagnóstico individual o gold standard de sepsis. Los niveles iniciales elevados de ProCT en pacientes sépticos tienen cierto valor pronóstico, aunque una conclusión definitiva no es posible, ya que los escenarios clínicos individuales por sí mismos alteran los niveles de ProCT. Por lo tanto el nivel elevado de ProCT es sólo una de muchas variables a tomar en cuenta en un paciente. La toma seriada de valores séricos de ProCT y su tendencia en el curso de la evolución clínica es más valioso que una sola toma; sin embargo, en algunos pacientes los niveles de ProCT pueden tender a disminuir conforme la enfermedad se agrava. Los niveles extremadamente altos de ProCT pueden, en algunos casos, ayudar en el diagnóstico diferencial de estados de choque, ya que se encuentran mucho más elevados en el de origen séptico que en el de origen cardiogénico o por insuficiencia adrenal. En varios estudios se ha demostrado correlación estadísticamente significativa entre los niveles de ProCT y las escalas de severidad APACHE III (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) y SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Las escalas de severidad han demostrado superioridad como predictores de mortalidad en comparación con los niveles de ProCT.

En la mayoría de los estudios la ProCT ha demostrado ser un marcador más útil en casos de infecciones graves y sepsis en comparación con la proteína C reactiva (PCR), tanto como marcador sérico de infección como en el seguimiento y la evolución. Sin embargo, la combinación de ambos marcadores es superior al uso de uno solo. La elevación sérica de ProCT no es gold-standard para la presencia de infección, sin embargo, es un marcador útil de tamizaje y debe incluirse, entre otros, como elemento diagnóstico y pronóstico en sepsis. La interpretación de los niveles de ProCT debe hacerse siempre con cautela.²

Utilidad de la procalcitonina en estados infecciosos tras cirugía cardíaca

Las infecciones son una complicación mayor después de una cirugía cardíaca, con implicaciones serias en la morbi-mortalidad. La incidencia reportada de esta complicación es del 8-10% incluyendo neumonía, endocarditis, mediastinitis y choque séptico. La cirugía cardíaca induce respuesta inflamatoria que puede llegar a síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el diagnóstico clínico diferencial de infección en estas condiciones es difícil por la complejidad de la situación clínica de los pacientes. Uno de los signos más importantes de infección es la fiebre (> 38 °C). En estados postoperatorios con síndrome

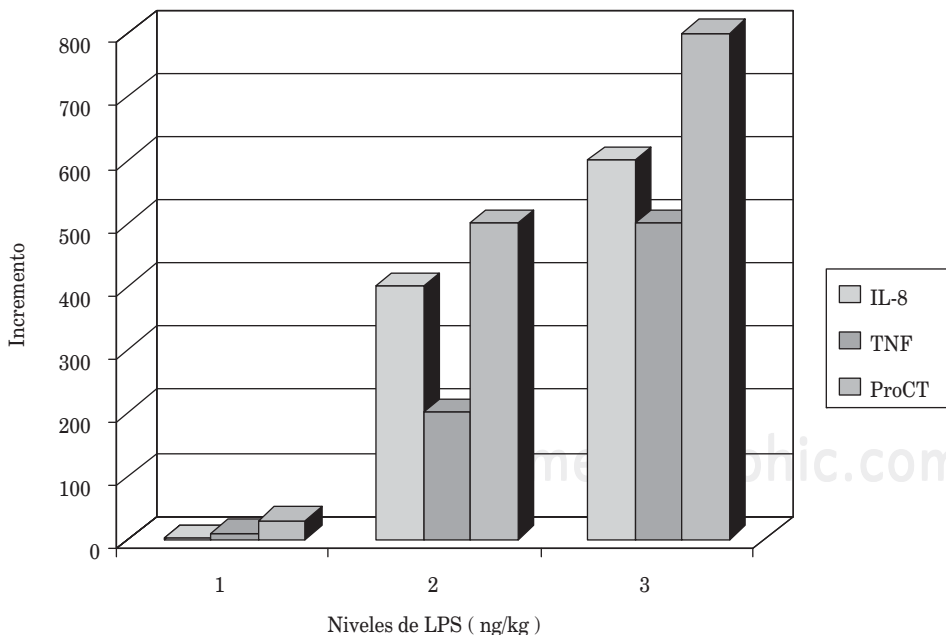


Figura 1. Resultado sistémico a la estimulación por lipopolisacáridos en sujetos sanos.

de respuesta inflamatoria sistémica puede presentarse temperatura corporal > 38 °C aun en ausencia de infección, haciendo esta variable clínica poco específica para el diagnóstico postoperatorio de infección. Los niveles de ProCT se elevan después de cirugía cardiaca, aun en pacientes sin datos clínicos de infección. Una de las complicaciones perioperatorias es la necrosis miocárdica después de cirugía cardiaca lo que es un potente estímulo para la respuesta inflamatoria sistémica. Los niveles de ProCT en pacientes postoperados de cirugía cardiaca como en un contexto de inflamación sistémica y en pacientes con complicaciones no infecciosas son extremadamente variables. Es controversial el uso de la ProCT en este contexto como marcador de infección y sepsis.

Evidencia actual

Aouifi et al evaluó una serie de 20 pacientes que fueron sometidos a cirugía de revascularización cardiaca o cambio valvular y que tuvieron un curso clínico postoperatorio sin complicaciones; se midieron los niveles basales de ProCT y en los días subsiguientes a la intervención de revascularización. Se observó una elevación significativa en los niveles de ProCT en comparación con los niveles basales con un pico máximo en el 1° día PO. En todos los pacientes los niveles de ProCT regresaron a los niveles basales al tercer día postoperatorio (Figura 2). En su fase 2 se incluyó a una serie de 97

pacientes tras cirugía cardiaca. Se dividió este grupo en pacientes con evidencia de infección, los criterios de inclusión fueron: datos clínicos de infección, fiebre > 38 °C radiografía de tórax con infiltrados, leucocitosis > 12,000, hemocultivos, cultivos de secreciones bronquiales, cultivos de mediastino positivos. De los 97 pacientes, 54 cumplieron criterios de infección. En los pacientes con infección los niveles de ProCT fueron más altos entre: 0.25 hasta 356 ng/mL en comparación con los pacientes sin datos de infección con rangos de 0.08-1.67 ng/mL. Los niveles de PCR se encontraron elevados sin diferencia significativa entre los pacientes con y sin infección. El cohorte de ProCT de 1 ng/mL en pacientes con fiebre postoperatoria tuvo sensibilidad del 85% y especificidad de 95% para diagnóstico de infección en pacientes con fiebre postoperatoria. La sensibilidad de la PCR con valor de corte de 50 mg/L fue de 84% con especificidad de 40%. La ProCT demostró en este estudio ser superior a la PCR como marcador de infección en pacientes postoperados. En la tercera fase del estudio de Aouifi se compararon los niveles de ProCT en pacientes con choque séptico y choque cardiogénico definido como: presión sistólica < 80 mmHg, requerimientos aminas vasoactivas, índice cardiaco < 2.2 L/min/m², PMAP: > 18 mmHg. Los valores de ProCT fueron significativamente mayores en pacientes con choque séptico que en pacientes con choque cardiogénico con un corte de 10 ng/mL se logró sensibilidad: 100%, especificidad: 62%, VPP: 74%, VPN: 100% (Tabla III).³

Tabla II. Rangos de ProCT en varias series de pacientes sépticos.

ProCT (ng/mL)
6-53
1.48-15.26
Indeterminado hasta 353
1-722
2.1 a 607.7
Indeterminado hasta 767

Tabla III. Valores de ProCT altamente significativos en pacientes con choque cardiogénico. Sensibilidad y Especificidad (%)

ProCT	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
5	100	31	61	100
10	100	62	74	100
25	65	78	75	67
50	29	92	80	55
100	21	100	100	54

VPP. Valor predictivo positivo. VPN. Valor predictivo negativo.

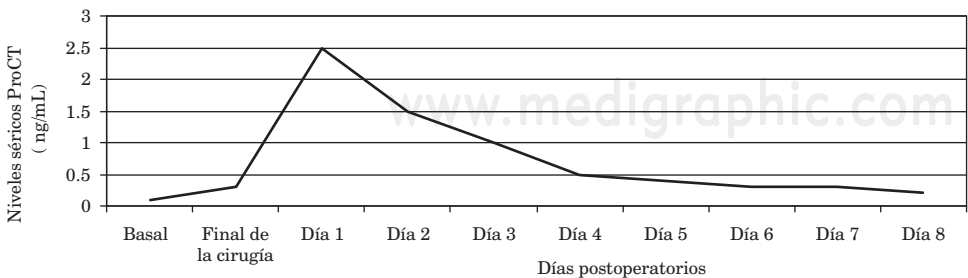


Figura 2. Niveles de procalcitonina en Aouifi et al.

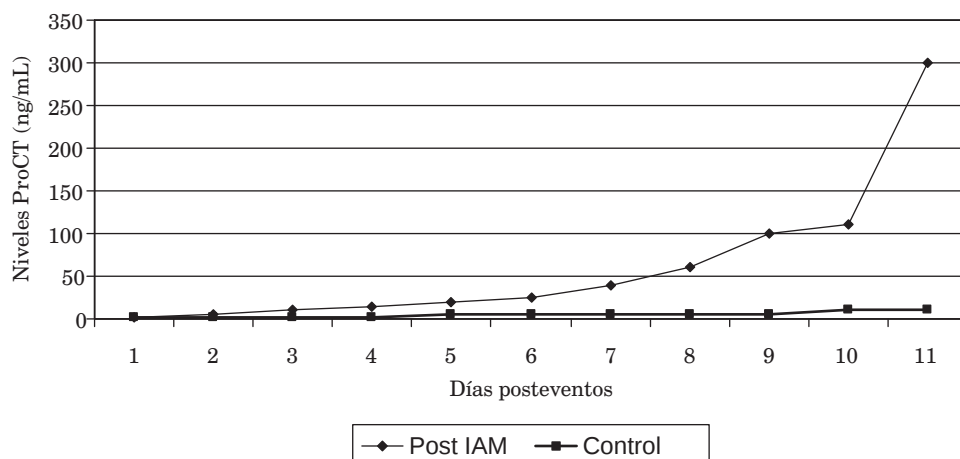


Figura 3. Niveles de ProCT en pacientes tras IAM perioperatorio.

Lechardy y cols reportó hallazgos de elevación postoperatoria de ProCT similares a los reportados por Aoufi demostrando hiperprolactinemia en pacientes postoperados de cirugía cardíaca en ausencia de infección a las 24 horas del procedimiento, y estos niveles empiezan a disminuir a las 48 horas comparados con los niveles de PCR que se mantienen elevados por más tiempo con pico a las 48 horas del procedimiento.

Comparó una serie de 23 pacientes con IAM perioperatorio contra 25 pacientes sin complicaciones después de cirugía cardíaca. En los pacientes con infarto perioperatorio el tiempo de bomba, de pinzamiento aórtico y de apoyo inotrópico fue significativamente mayor. Los niveles plasmáticos de ProCT en los pacientes con IAM perioperatorio fueron significativamente mayores. Los niveles de ProCT en los pacientes que murieron fueron significativamente mayores a los niveles de los pacientes con IAM perioperatorio que sobrevivieron (Figura 3).⁴

Tras 3 series de pacientes PO de cirugía cardíaca realizado por Aoufi y cols encontró que niveles de Pro CT > 1 ng/mL, después de las primeras 48 h de PO son altamente sugerentes de infección con buena sensibilidad y especificidad; y que niveles > 10 ng/mL en presencia de choque son específicos para diferenciar choque séptico de cardiogénico.⁵⁻¹²

Nawas y cols estudió la confiabilidad en adultos de la ProCT para diferenciar síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de sepsis con un valor de corte de 0.5 ng/mL y se demostró sensibilidad de 60% y especificidad de 79%.¹³

Werra y cols demostraron que la ProCT es el mejor marcador con el que contamos hasta la fecha para diferenciar choque cardiogénico del choque séptico.^{14,15}

Hensel reportó una elevación similar de ProCT a la reportada por Aoufi en pacientes postoperados de cirugía cardíaca y los comparó con pacientes complicados con sobreinfección reportando un valor de corte de 4 ng/mL con excelente especificidad, sensibilidad y valores predictivos positivos y negativos. Sin embargo no tomó en cuenta otras complicaciones y no reportó IAM perioperatorio. Lechardy et al demostró que los valores de ProCT se elevan por arriba del valor de corte de 4 ng/mL reportado por Hensel y aun por arriba del valor de corte de 10 ng/mL reportado por Aoufi et al para choque séptico en pacientes con IAM después de la cirugía cardíaca aun en ausencia de complicaciones infecciosas. Hensel et al demostró altos niveles de ProCT (5.1-14.3 ng/mL) en pacientes con daño pulmonar agudo PO de cirugía cardíaca en ausencia de infección. En otro estudio se demostró que la ProCT es útil para diferenciar infecciones por hongos de rechazo agudo a trasplante cardíaco. Aun en diversos estudios existe controversia en demostrar la utilidad de la ProCT.¹⁶

Conclusión

El diagnóstico de infección después de cirugía cardíaca es difícil, no existe un marcador 100% sensible y específico. La propia intervención quirúrgica produce un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y elevación consecuente de marcadores de inflamación como la PCR y la ProCT en ausencia de sobreinfección. Los niveles elevados de ProCT en el contexto de cirugía cardíaca deben ser interpretados siempre con cautela, ya que existen diversos estudios que no lo avalan como un marcador sérico específico (Tabla IV).

Tabla IV. Estudios diversos en controversia al uso de ProCT como marcador sérico específico.

Número de estudio	Autor	Estudio	Niveles de procalcitonina	Conclusión
1	Aouifi y cols	Comparación choque séptico vs cardiogénico	> 1 ng/mL	Sugerentes de infección y diferenciación.
2	Nawas	Comparación síndrome de respuesta inflamatoria	> 0.5 ng/mL	Confiabilidad de la prueba
3	Werra	Diferenciación entre choque séptico y cardiogénico	> 0.5 ng/mL	Mejor marcador de diferenciación
4	Hensel	Pacientes postoperados de cirugía cardíaca	> 4 ng/mL	Alta sensibilidad y especificidad
5	Lechamy	Comparación entre choque séptico y cardiogénico	> 4 ng/mL	Marcador específico
6	Hensel	Daño pulmonar agudo tras cirugía cardíaca en ausencia de infección	5.1 a 14.3 ng/mL	Marcador inespecífico

Referencias

- Becker K, Snider R, Nylén E. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection and sepsis: Clinical utility and limitations. *Crit Care Med* 2008; 36-3: 941-952.
- Remolina S. Procalcitonina; Marcador de inflamación sistémica. *Médica Sur* 2005; 12-4: 188-190.
- Aouifi A, Piriou V, Bastein O, Balnc P et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med* 2000; 29-9: 3171-3177.
- Lecharny JB, Khater D, Bronchard R. Hyperprocalcitonemia in patients with perioperative myocardial infarction after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2001; 29-2: 323-325.
- Jebali M, Hausfater P, Abbes Z, Aouni Z. Assessment of the accuracy of procalcitonin to diagnose postoperative infection after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2007; 107-2: 232-238.
- Laffey JG, Boylan JF, Cheng DCH. The systemic inflammatory response to cardiac surgery implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 97: 215-52.
- Amour J, Birembaum A, Langeron O et al. Influence of renal dysfunction on the accuracy of procalcitonin for the diagnosis of postoperative infection after vascular surgery. *Crit Care Med* 2008; 36-4: 1147-1154.
- Sexton P, Christopoulos G, Christopoulos A, Nylén E. Procalcitonin has bioactivity at calcitonin receptor family complexes: Potential mediator implications in sepsis. *Crit Care Med* 2008; 36-5: 1637-1640.
- Jensen J, Heslet L, Jensen T, Espersen K. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit Care Med* 2006; 34-10: 2596-2602.
- Dahaba A, Hagara B, Fall A, Rehak H. Procalcitonin for early prediction of survival outcome in postoperative critically ill patients with severe sepsis. *British J of Anesthesia* 2006; 97-4: 503-508.
- Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD. A randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007; 131-1: 9-19.
- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohoun C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-518.
- Al Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996; 1: 331-333.
- de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, 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: 607-613.
- Staehler M, Hammer C, Meiser B et al. Procalcitonin: A new marker for differential diagnosis of acute rejection and bacterial infection in heart transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 584-585.
- Hensel M, Volk T, Docke WD et al. Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1998; 89: 93-104.

Correspondencia:

Dr. Octavio González Chon
Servicio Unidad de Cuidados Coronarios.
Fundación Clínica Médica Sur.
Puente de Piedra Núm. 150, Col Toriello
Guerra, Tlalpan 14050. México, DF.
Correo electrónico: ogchon@medicasur.org.mx

www.medigraphic.com