

# Análisis del comportamiento de la procalcitonina en los pacientes con cirrosis hepática ingresados en una unidad de cuidados intensivos.

## Autor:

- Esther Villarreal Tello. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario la Fe.

## Director:

- Francisco Álvarez-Lerma. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital del Mar. Barcelona.

## Co-directora:

- Paula Ramírez. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario la Fe. Valencia

*UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
SEPTIEMBRE 2010*

## **INDICE**

Abreviaturas.....	3
Resumen.....	4
Introducción (Antecedentes y justificación del estudio).....	5-8
Hipótesis del trabajo.....	9
Material y métodos.....	10-13
Resultados.....	14-17
Discusión.....	18-20
Conclusiones.....	21
Tablas.....	22-23
Gráficos.....	24-25
Anexo.....	26-30
Bibliografía: .....	31-33

## **ABREVIATURAS**

**PCT:** Procalcitonina.

**PCR:** Proteína C reactiva.

**CDC:** Centers for Disease Control and Prevention.

**UCI:** Unidad de cuidados intensivos.

**PBE:** Peritonitis bacteriana espontánea.

**MELD:** Model for End Stage Liver Disease.

**SOFA:** Sequential Organ Failure Assessment.

## **RESUMEN**

**Introducción:** La procalcitonina (PCT) es uno de los biomarcadores de inflamación aplicados al campo de la infección más estudiados en los últimos años. Se forma en diversos parénquimas incluyendo el hígado. Algunos autores han postulado que la disfunción hepática podría ocasionar falsos negativos en la determinación de la PCT plasmática.

**Objetivo:** Estudiar la respuesta de la PCT en pacientes con cirrosis hepática, ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI).

**Material y métodos:** Se han analizado retrospectivamente el comportamiento de este biomarcador en los pacientes con cirrosis hepática ingresados en nuestra UCI. Se recogieron los datos de todos los pacientes con cirrosis hepática ingresados en nuestra UCI en los últimos 4 años a los que se les hubiera realizado alguna determinación de PCT. Mediante un análisis estadístico con un programa informático, se compararon poblaciones de pacientes con y sin infección.

**Resultados:** Se han detectado 255 pacientes con cirrosis hepática de los cuales se han incluido 69 pacientes (27%) con al menos una determinación de PCT. El origen de la cirrosis fue vírico (58%) o enólico (35%), con una puntuación de  $9 \pm 1,9$  en la escala de Child-Pugh y  $23 \pm 7,9$  en la escala de Meld. Tres pacientes fueron excluidos del análisis por falta de datos clínicos. En 54 pacientes (78%) se diagnosticó una infección durante la estancia en UCI. La infección más frecuente fue la neumonía (72%), seguida de la infección intraabdominal (18%), y la bacteriemia (5%). El comportamiento de la PCT fue semejante entre los distintos tipos de infección. Los pacientes sin infección la mediana de PCT fue de 0,57 ng/ml (0,28-1,14) y en los pacientes con infección la mediana fue de 2,99 (1,31-9,4);  $p<0,001$ .

**Conclusiones:** La disfunción hepática no impide el aumento de la PCT. En los pacientes con cirrosis hepática la PCT sigue siendo útil para identificar infecciones bacterianas.

## **ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

### **Procalcitonina:**

La procalcitonina (PCT), es un polipéptido de 116 aminoácidos, con un peso molecular de 14,5 kD, que se sintetiza a partir del gen CALC-I situado en el cromosoma 11. Se compone de una región amino terminal (pro-calcitonina), una región media (calcitonina) y una región carboxiterminal (kataclacina) (1)

En condiciones normales, la calcitonina, se produce y secreta en las células C del tiroides, después de un procesamiento intracelular de la prohormona PCT. Ésta se segregá al plasma y su vida media es de apenas unos minutos. (2)

En los últimos años la procalcitonina ha despertado un gran interés por su papel como mediador secundario en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), especialmente por su utilidad para el diagnóstico de infecciones bacterianas severas. En individuos sanos encontramos niveles entorno a 0.1 ng/ml (2). En pacientes sépticos, los niveles de PCT se incrementan desde 5.000 hasta 10.000 veces. Curiosamente este incremento no se acompaña con un aumento paralelo de los niveles de calcitonina, que apenas se modifican. (2,3).

La producción de PCT es estimulada específicamente por las toxinas bacterianas (ej. lipopolisacárido). También es inducida por citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) y la interleuquina 1b. Es una molécula muy estable. Presenta una vida media de unas 25-30 horas (5).

Respecto a su cinética, la PCT es cuantificable a las dos o tres horas del inicio del proceso infeccioso. Su valor máximo lo alcanza entre las seis y doce horas. Se recuperan valores normales, a las 48 o 72 horas del control del

proceso infeccioso (3). Todo esto convierte a la PCT en un marcador precoz, sensible y específico de los procesos inflamatorios de origen bacteriano.

En cuanto a la interpretación de los valores de PCT, cuando nos encontramos con unos niveles menores o en torno a de 0.5 ng/ml es poco probable que nuestro paciente presente una sepsis severa o shock séptico; mientras que niveles superiores o en torno a 2 ng/ml son valores sugestivos de infección bacteriana. (4)

Por lo tanto, la PCT nos será de gran utilidad en determinados en los siguientes casos (1-3):

- Diagnóstico precoz de infección bacteriana grave.
- Diagnóstico diferencial de SRIS y fiebre de origen desconocido.
- Monitorización de los paciente con alto riesgo de infección (quemados, trasplantados, inmunodeprimidos...etc).
- Monitorización de la evolución y respuesta terapéutica en sepsis, shock séptico, y síndrome de disfunción multiorgánica (discrimina mejor que otros biomarcadores, aumentando la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de sepsis cuando además usamos criterios clínicos).
- Pronostico.

La síntesis y el metabolismo de la PCT son dos grandes desconocidos. Inicialmente su producción se relacionó con el tiroides, hasta que se objetivaron cifras elevadas en pacientes con tiroidectomía (5). En monos parece que el hígado es el principal precursor ya que la producción de PCT fue abolida tras la hepatectomía(6). La producción de PCT se ha demostrado en una gran variedad de órganos, incluido el hígado, pulmón, riñón, suprarrenales, próstata, testículos, intestino delgado y granulocitos (7,8).

Aunque se piensa que en situaciones de sepsis se puede sintetizar en todos estos tejidos y órganos tan dispares; su papel fisiológico y su lugar de producción, son puntos que aún no quedan completamente claros. Así pues, en situaciones de insuficiencia hepática, podríamos dudar de la utilidad de la PCT para el diagnóstico de la infección.

## **Infecciones en el paciente con cirrosis hepática:**

Las infecciones bacterianas constituyen una de las complicaciones más frecuentes y graves en el paciente con cirrosis hepática. En diversos estudios se ha observado que gran parte de estos pacientes presenta infecciones a su ingreso o bien las desarrollan a lo largo de su ingreso (9).

El paciente con cirrosis hepática es más susceptible de sufrir infecciones, en primer lugar por la hepatopatía subyacente, y en segundo lugar porque se producen alteraciones en la inmunidad (10):

- Factores iatrogénicos: El empleo de catéteres venosos, sondaje vesical o diversos procedimientos diagnósticos y terapéuticos, muy comunes en este tipo de pacientes, alteran la barrera defensiva y por tanto aumentan el riesgo de padecer complicaciones infecciosas (9).

- Sobrecrecimiento bacteriano, favorecido por una disminución de la motilidad intestinal, hipoclorhidrida y una disminución de la IgA (10).

- Alteraciones de la permeabilidad intestinal. La hipertensión portal genera un aumento del óxido nítrico que propicia una disrupción del epitelio intestinal. Varios estudios, en los que se observaron alteraciones en la prueba de absorción de lactulosa-mánitol, demuestran que en este tipo de pacientes también se producen alteraciones a este nivel (11).

- Translocación bacteriana: En estrecha relación con la alteración de la permeabilidad intestinal. La translocación bacteriana es el paso de bacterias viables o de sus productos desde la luz intestinal a los ganglios linfáticos mesentéricos y otros sitios extraintestinales. La translocación bacteriana es un paso clave en la bacteriemia espontánea y en la peritonitis bacteriana espontánea (12,13).

El paciente con cirrosis hepática tiene una mayor predisposición a desarrollar un fracaso multiorgánico en relación con la sepsis (hemorragia

digestiva alta, síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar, encefalopatía...etc), que le hace más proclive a presentar un desenlace fatal.

Por otra parte, el paciente con cirrosis hepática con frecuencia ingresa en la unidad de cuidados intensivos por descompensaciones propias de su enfermedad de base. En el seno de estas descompensaciones (hemorragia digestiva, encefalopatía, descompensación hidrópica, síndrome hepatorenal...) en ocasiones especialmente difícil discernir la aparición de una inflamación secundaria al desarrollo de una infección.

Por todo ello, el desarrollo de nuevos instrumentos diagnósticos, tales como el empleo de biomarcadores de inflamación, que puedan ayudarnos a diagnosticar precozmente una infección nos serán de gran utilidad en nuestra práctica clínica diaria.

## **HIPÓTESIS DEL ESTUDIO**

En los pacientes con cirrosis hepática la determinación de la procalcitonina no discrimina los pacientes con o sin infecciones bacterianas.

Así pues, se estudió la respuesta de la PCT en pacientes con cirrosis hepática, ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI).

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

**TIPO DE ESTUDIO:** Estudio retrospectivo desde 2004 hasta el 2008.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:** Pacientes de más de 18 años, con criterios de cirrosis hepática, ingresados en la unidad de cuidados intensivos a los que durante su estancia se les realizó al menos una determinación de procalcitonina.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:** Pacientes en los que no fue posible, mediante los datos de la historia clínica, determinar si hubo infección durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos. Pacientes en los que no se realizó ninguna determinación de procalcitonina durante su estancia en UCI.

### **VARIABLES:**

- Datos demográficos.
- Antecedentes patológicos: (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, insuficiencia renal, hábito enólico, hábito tabáquico, antecedentes de cardiopatía isquémica o enfermedad cerebro-vascular, insuficiencia cardiaca, antecedentes de hipertensión pulmonar, EPOC, anemia, neoplasia).
- Fecha de ingreso en UCI y fecha de alta de UCI.
- Trasplante hepático.
- Puntuación en la escala SOFA.
- Puntuación en la escala Child-Pugh.
- Puntuación en la escala MELD.
- Etiología de la cirrosis (vírica, alcohólica, autoinmune, Budd-Chiari).
- Insuficiencia renal aguda; Descenso brusco del filtrado glomerular, que con frecuencia se acompaña de oliguria y cuya expresión común es un aumento de la concentración de productos nitrogenados en sangre.

- Fracaso hemodinámico; Complejo sintomático identificado por un insuficiente aporte sanguíneo a los órganos vitales instaurado de forma aguda, que tiene como consecuencia la falta de aporte de oxígeno.
- Infección (Anexo 1).
- Cifra de leucocitos.
- Cifras de neutrófilos.
- Niveles de procalcitonina sérica.

**DIAGNÓSTICO DE CIRROSIS HEPÁTICA:** La cirrosis hepática es una entidad definida histopatológicamente que se acompaña de un espectro de manifestaciones clínicas características. Se produce un daño crónico e irreversible del parénquima hepático, que consiste en fibrosis extensa acompañada de nódulos de regeneración (consecuencia directa de la necrosis de hepatocitos), colapso de la red de soporte de reticulina con posterior depósito de tejido conjuntivo, distorsión del lecho vascular y regeneración nodular del parénquima hepático restante (14,15).

Aunque la biopsia hepática es la prueba más específica y sensible en el diagnóstico de la cirrosis hepática, hoy en día el diagnóstico se realiza a través de una valoración clínica, pruebas analíticas sugestivas y pruebas de imagen. La biopsia hepática se reserva principalmente, para valorar el grado de afectación hepática y averiguar la etiología de la misma (14,15).

En nuestro estudio la mayoría de los pacientes se diagnosticaron en el servicio de medicina digestiva. En una minoría se había realizado una biopsia hepática, pero generalmente el diagnóstico se había realizado mediante una valoración hepática, alteraciones analíticas y/o pruebas de imagen.

Para valorar el grado de cirrosis de cada paciente, se utilizaron los datos incluidos en la historia clínica para atribuir a cada uno una puntuación en las dos escalas principales de medición de insuficiencia hepática:

-Escala de Child-Pugh (ascitis, encefalopatía, niveles de bilirrubina y albúmina, tiempo de protrombina). Es el sistema más usado para clasificar el grado de disfunción hepática de los pacientes con enfermedades hepáticas.

-Escala MELD (*Model for End Stage Liver Disease*), es un modelo matemático de la supervivencia de una persona con una enfermedad hepática basado en simples valores de laboratorio rutinarios (creatinina, bilirrubina e INR). Es más objetivo y más preciso que el Child-Pugh.

Así mismo, también se recogió la etiología de la cirrosis hepática dividiendo a los pacientes en cuatro grupos principalmente:

- Autoinmune.
- Vírica.
- Secundaria a la ingesta de alcohol.
- Síndrome Budd-Chiari.

**DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN:** Se revisaron todas las historias de cada caso incluido en el estudio, y en relación con el día, en el cual se determinaron los niveles de procalcitonina, se buscaron datos sugerentes de infección. La infección fue diagnosticada siguiendo las definiciones de “Centers for Disease Control and Prevention” (ver anexo 1) (16).

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) fue definida como la infección de la cavidad abdominal en ausencia de causa aparente que cumple los siguientes criterios: 1)  $>250$  polimorfonucleares/mm<sup>3</sup> y 2) Cultivo positivo del líquido ascítico (17).

Los pacientes fueron divididos en dos grupos:

- 1-Con Infección; Basándose en las definiciones de la CDC
- 2-Sin Infección.

**DETERMINACIÓN DE PROCALCITONINA:** La procalcitonina sérica se analizó mediante tecnología TRACE (Time-Resolved Amplified Cryptate Emisión) en un analizador Kryptor (Brahms Diagnostica, Berlín, Germany).

**RECOGIDA DE DATOS Y ANALISIS ESTADISTICO.** Los datos se recogieron en una base de datos SPSS 17.0 y se analizaron mediante dicho programa.

Se calculó la media, mediana, desviación estándar, valores máximos y mínimos para las variables continuas, y la frecuencia absoluta y relativa para las categóricas.

Las variables categóricas se compararon mediante los test Chi cuadrado y test exacto de Fisher según indicación. La comparación de variables numéricas y categóricas se realizó con el test U de Mann-Whitney si la segunda variable era dicotómica y el test de Kruskal-Wallis si la variable tenía más de 2 categorías. Se consideró que existía significación estadística con una  $p < 0.05$ .

La sensibilidad y especificidad de la PCT se determinó comparando a los pacientes con infección según las definiciones de la CDC con aquellos sin infección. El punto de corte óptimo se calculó mediante las curvas ROC.

## **RESULTADOS**

### **1- Características generales (tabla 1):**

Entre los años 2004 y 2008 en la unidad de cuidados intensivos del Hospital la Fe ingresaron un total de 255 pacientes con cirrosis hepática, de los cuales, a un 27% (n=69) se les realizó, al menos una determinación de procalcitonina.

Los pacientes incluidos en el análisis mayoritariamente fueron varones (66.7%). La edad media de los pacientes incluidos fue de  $52,4 \pm 11,5$  años. La estancia media en UCI fue de  $10,6 \pm 9,2$  días. La puntuación en la escala SOFA al ingreso fue de  $10,8 \pm 4,7$ .

Entre los antecedentes médicos más frecuentes destacan: diabetes mellitus en el 23,3%, hipertensión arterial en el 15%, dislipemia en el 8,7%, criterios de insuficiencia renal crónica en el 17,4%, antecedentes de EPOC en el 7,2% y un 10,1% eran VIH positivos. Así mismo, cabe destacar que un 28% eran fumadores y un 29% tenía un hábito enólico moderado. A un 11% se le había realizado un trasplante hepático.

Respecto a la mortalidad, un 65% (n=46) fallecieron. De estos, el 87% (n=40) fue durante su ingreso en UCI. El 13% (n=6) restante, fallecieron en el mismo ingreso hospitalario pero fuera de UCI; a dos de ellos se les realizó un trasplante hepático pero fallecieron en la unidad de reanimación.

La etiología de la cirrosis fue en un 57% vírica (bien VHC o VHB), en un 37% fue enólica, en un 3 % autoinmune y en un 3 % por otras causas entre las que se encuentra en síndrome de Budd-Chiari.

Respecto al grado de cirrosis, la puntuación media en la escala de Child-Pugh fue de  $9,48 \pm 1,92$  y en la escala de MELD una media de  $22,74 \pm 7,94$ .

## **2- Diagnóstico de infección:**

De los 69 pacientes incluidos en nuestro estudio 3 fueron eliminados por falta de documentación en la historia clínica. De estos 66 pacientes, un 82% (n=54) cumplían criterios de infección (según CDC), el 18% restante (n=12), se incluyeron en el grupo de “no infección” (Figura 1).

La infección predominante fue la neumonía (74%); en el 62,5% de los pacientes con neumonía se logró el diagnóstico etiológico. Los microorganismos más comunes fueron; *Acinetobacter baumannii* (40%), *Pseudomonas aeruginosa* (16%), *Aspergillus fumigatus* (20%), *Staphylococcus aureus* meticilin resistente (12%).

La infección intraabdominal fue la segunda por orden de frecuencia (18%). En este subgrupo incluimos; colitis infecciosa (n=1, 11%), hematoma abscesificado (n=1, 11%), absceso hepático (n=1, 11%), infección de herida quirúrgica (n=1, 11%), peritonitis bacteriana espontánea (n=5, 44%). Entre los microorganismos que se aislaron con mayor frecuencia destacan: *Escherichia coli*, *Sphingobacterium multivorum* y *Candida albicans*.

En tercer lugar, se encuentra la bacteriemia primaria o asociada a catéter (5%). Los microorganismos que se aislaron en estos casos (n=3) fueron; *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.

En cuarto y último lugar, con un 5%, englobamos a otro tipo de infecciones que no se pueden encuadrar en ninguno de los anteriores apartados, como por ejemplo; mucormicosis de senos paranales o infecciones de partes blandas (Figura 2).

Respecto al grado de cirrosis, comparamos ambos grupos de pacientes (con y sin infección), observándose diferencias estadísticamente significativas con  $p < 0,05$  en la escala Child-Pugh (Tabla 2). La mayoría de los pacientes con infección se encontraban en la clase B (46,3%) y C (46,3%). En el caso de los pacientes sin infección mayoritariamente, se agrupan en la clase C (75%).

La mortalidad de los pacientes sin infección (73%) fue superior a la mortalidad de los pacientes con infección (54%) pero sin alcanzar significación estadística.

### **3- Biomarcadores de infección.**

La mediana de leucocitos en los pacientes sin infección fue de 10.500 mcl (6.950-12.850), mientras que en los pacientes con infección fue de 9.500 mcl (6.100-1.500), sin observarse diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,92$ ).

La mediana de neutrófilos en los pacientes sin infección fue de 7.068 mcl (4.660-11.260), mientras que en los pacientes con infección fue de 7.125 mcl (4.500-13.500), sin observarse diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0.7$ ).

Los pacientes sin infección ( $n=12$ ) tuvieron una mediana de PCT de 0,57 ng/ml (0,3 - 1,1), mientras que los pacientes con infección tuvieron una mediana de 2,99 ng/ml (1,3 - 9,4), observándose una diferencia estadísticamente significativa con una  $p < 0,001$  (ver tabla 2).

Se analizó la sensibilidad y especificidad de la PCT, para diagnosticar una infección en los pacientes con cirrosis hepática, a través de una curva ROC (ver figura 3), el mejor punto de corte en función de sensibilidad y especificidad fue de 0,8 ng/ml (sensibilidad= 83% y especificidad=75%).

El comportamiento de la PCT fue semejante entre los distintos tipos de infección ( $p=0,17$ )

Se comparó el comportamiento de la PCT entre los pacientes con infección intraabdominal y los pacientes sin infección. La mediana de PCT en los pacientes con infección intraabdominal fue de 3 ng/ml (1,3-5,6), en el caso de pacientes sin infección fue de 0,57 ng/ml (0,3-1,1), con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,007$ ). También se compararon los pacientes con infección intraabdominal con el resto de infecciones. La mediana en los

pacientes con infección intraabdominal fue de 3 ng/ml (1,3-5,6) frente a 2,9 ng/ml (1,3-9,5); (p=0,35).

Se han registrado cinco casos de PBE y se comparó la PCT entre los pacientes esta infección y los pacientes sin ningún tipo de infección. En la población con PBE la mediana de PCT fue de 3,6 ng/ml (1,3-4,4) y entre los pacientes sin infección la mediana fue de 0,57 ng/ml (0,3-1,1), detectándose una diferencia estadísticamente significativa con una p=0,01.

Se han comparado los valores de PCT entre los pacientes con PBE y el resto de infecciones (neumonía, bacteriemia y resto de infecciones intraabdominales). La mediana de PCT en los pacientes con PBE fue de 3,6 ng/ml (1,3-4,4) y entre los pacientes con otras infecciones fue de 2,9 ng/ml (1,3-9,5), sin observarse diferencias estadísticamente significativas (p=0,5).

## **DISCUSIÓN**

Los principales hallazgos de nuestro estudio son los siguientes:

1. La PCT es un biomarcador útil para el diagnóstico de la infección en el paciente cirrótico.
2. El comportamiento de la PCT es similar entre las diversas infecciones diagnosticadas en nuestra población.
3. Las infecciones intraabdominales, incluyendo la peritonitis bacteriana espontánea, también cursan con un aumento significativo de la PCT sérica.

La incidencia de infecciones bacterianas en la población con cirrosis hepática es elevada debido a que se producen alteraciones en el sistema inmune (10-13). Por lo tanto, la aparición de herramientas diagnósticas, que nos sean útiles en el diagnóstico y tratamiento, es importante en nuestra práctica clínica diaria (18).

En la actualidad, es muy frecuente el uso de proteína C reactiva (PCR) como marcadores de infección. El hígado es considerado la fuente principal de síntesis en el caso de la PCR (7) por lo que diversos estudios han analizado el comportamiento de la PCR en los pacientes con cirrosis hepática.

Park *et al*, compararon pacientes con bacteriemia por *E. coli* en función de la existencia o no de cirrosis hepática. Los pacientes con cirrosis hepática cursaron con cifras de PCR sérica inferiores aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas (22). En el campo específico del paciente crítico, Mackenzie *et al* realizaron un estudio retrospectivo de casos y controles en el cual se determinó el valor de la PCR como marcador de infección, en pacientes con y sin disfunción hepática (tiempo de protrombina y niveles de bilirrubina) durante su primer episodio de bacteriemia. Observaron que las concentraciones séricas de PCR en pacientes con evidencia bioquímica de disfunción hepática en situaciones de bacteriemia, eran menores que aquellos sin disfunción, con una diferencia estadísticamente significativa (23). Sin

embargo, en este trabajo los pacientes no tenían una cirrosis hepática establecida por lo que los resultados no pueden ser extrapolados a esa población.

Por lo tanto, aunque los pacientes con cirrosis hepática son capaces de separar PCR en respuesta a la infección, el comportamiento de la PCR no parece ser superponible al observado en los pacientes sin patología hepática crónica.

Dada la incompleta respuesta inflamatoria en relación con la PCR en el paciente con cirrosis hepática, los esfuerzos científicos se han centrado en el estudio de la PCT. En estudios experimentales en monos anhepáticos se ha observado la ausencia de producción de PCT en respuesta a la administración de endotoxina (19). En relación a estos hallazgos, los falsos negativos de PCT en pacientes con infección documentada se han atribuido a la disfunción hepática existente en dichos casos (19,20). En función de estos resultados el hígado parece jugar un papel importante en la producción de PCT, por lo que su aplicación para el diagnóstico de la infección en el paciente con cirrosis hepática estaría en entredicho.

En la literatura existen varios estudios que evalúan el empleo de la PCT en el paciente con cirrosis hepática. Connert *et al* realizaron un estudio prospectivo de casos y controles en pacientes cirróticos con y sin infección. Observaron que la PCT es uno de los biomarcadores más sensibles y específicos en el diagnóstico de infección bacteriana en pacientes con cirrosis hepática (24). Resultados similares se han encontrado en un estudio más reciente en el que se observaron diferencias estadísticamente significativas al estudiar pacientes con cirrosis hepática con y sin infección bacteriana (25). Sin embargo, ninguno de estos trabajos incluye a pacientes críticos por lo que los resultados obtenidos no se pueden extrapolar a nuestra población.

Bota. DP, *et al* realizaron un estudio prospectivo en el que compararon pacientes críticos infectados con y sin cirrosis hepática. Los pacientes con cirrosis hepática tuvieron unas concentraciones séricas de PCR y PCT inferiores a las observadas en los pacientes con función hepática normal aunque no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas (26). Sin

embargo, los pacientes no fueron emparejados en función del tipo y gravedad de la infección y tampoco se realizó un análisis multivariante que evitase el sesgo derivado de este aspecto.

En nuestro trabajo la infección en el paciente crítico con cirrosis hepática se acompañó de un significativo aumento de la PCT sérica por lo que nuestros resultados refuerzan la indicación del uso de PCT como herramienta diagnóstica de la infección en esta población.

Diversos trabajos cuestionan la utilidad de la PCT en el diagnóstico de la infección localizada. La infección intrabdominal, y especialmente la peritonitis bacteriana espontánea puede tener una escasa repercusión sistémica incluyendo el aumento sérico de los biomarcadores de inflamación. Spahr L *et al* realizaron un estudio prospectivo de casos y controles en pacientes cirróticos con y sin PBE, y analizaron el comportamiento de la PCT, IL-6 y PCR séricas. Tanto la PCT como la PCR séricas fueron más elevadas en los pacientes con peritonitis bacteriana espontánea (27).

En nuestro estudio, en los pacientes con cirrosis hepática y PBE detectamos diferencias estadísticamente significativa con una  $p=0,01$ , con respecto a los pacientes con cirrosis hepática sin infección. Por lo que la PCT sérica podría ser útil en el diagnóstico de este tipo de infecciones.

Nuestro trabajo tiene varias e importantes limitaciones. En primer lugar se trata de un estudio retrospectivo por lo que, a pesar de que las historias clínicas recogían con detalle los datos relacionados con la infección, no podemos descartar algún defecto de exactitud. En segundo lugar en el trabajo sólo se analizó la PCT por lo que no podemos analizar el comportamiento de otros biomarcadores como la PCR.

## **CONCLUSIONES**

Las infecciones bacterianas en los pacientes con cirrosis hepática son muy frecuentes ya que este tipo de pacientes, por alteraciones en el sistema inmune, son más susceptibles que la población general. Por este motivo, el empleo de marcadores de inflamación para el diagnóstico de la infección en el paciente con cirrosis hepática podría ser de gran utilidad.

La PCR y la PCT, son dos, de los marcadores de infección más empleados en la práctica clínica diaria. El hígado podría jugar un importante papel en la síntesis de ambos. Se ha observado en varios estudios que en este tipo de pacientes, la producción de PCR es menor que en pacientes sanos con infección. Así mismo, en monos sin hígado se observó la ausencia de producción de PCT en situación de shock séptico. Por lo tanto, podríamos plantearnos que en pacientes con cirrosis hepática e infección, la determinación de PCT podría resultar en falsos negativos. En nuestro estudio retrospectivo hemos detectado que la PCT es una buena herramienta diagnóstica para la infección en el paciente con cirrosis hepática. Por el momento no existen datos en la literatura que comparen el comportamiento de la PCT en pacientes con y sin cirrosis con el mismo tipo y gravedad de infección.

En nuestro trabajo el comportamiento de la PCT en las distintas infecciones fue similar. En la infección intraabdominal y en particular en la peritonitis bacteriana espontánea, la PCT mantuvo la capacidad diagnóstica.

Así pues, podemos concluir que la PCT como marcador de inflamación tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la infección en el paciente crítico con cirrosis hepática, lo que le convierte en una excelente ayuda para el diagnóstico diferencial del proceso infeccioso en esta población.

**TABLAS**

<b>Características basales</b>	<b>Total de pacientes (n=69)</b>	<b>Con Infección (n=54)</b>	<b>Sin Infección (n=12)</b>	<b>p (entre pacientes con y sin infección)</b>
Diabetes mellitus	23,3%	12 (70%)	4 (23,5%)	0,39
Dislipemia	8,7%	7 (100%)	0 (0%)	0,19
Hipertensión arterial	15%	9 (90%)	1 (10%)	0,47
Obesidad	3%	2 (100%)	0 (0%)	0,5
Fumador	28%	16 (70%)	4 (20%)	0,7
Hábito enólico	29%	18 (75,5%)	3 (14%)	0,6
Insuficiencia renal	17,4%	10 (83%)	1 (8,3%)	0,4
EPOC	7,2%	5 (80%)	0 (0%)	0,27
Accidente cerebrovascular	1,4%	1 (100%)	0 (0%)	0,63
Insuficiencia cardiaca	3%	1 (50%)	1 (50%)	0,23
Cardiopatía isquémica	2,9%	2 (100%)	0 (0%)	0,5
Neoplasia	7,2%	4 (80%)	0 (0%)	0,3
Hipertensión pulmonar	2,9%	1 (50%)	1 (50%)	0,23
Trasplante hepático	11%	5 (71%)	2 (28%)	0,43
VIH	10.1%	6 (75%)	1 (14,3%)	0,79
Anemia	2%	98%	0 (0%)	0,63
Exitus	46 (65%)	29(54%)	11 (73%)	0,38

Tabla 1. Características generales (se excluyeron tres pacientes por falta de datos).

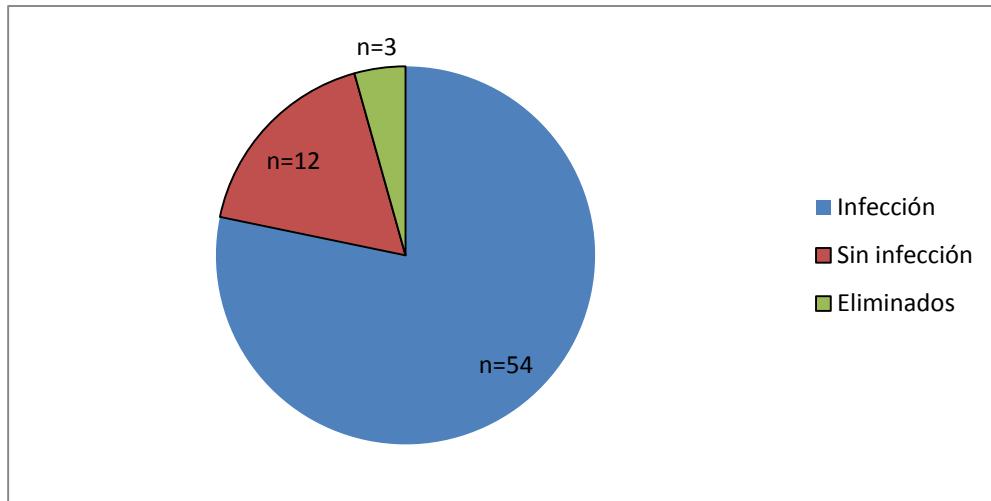
Child-Pugh	Con Infección (n=54)			Sin Infección (n=12)		
	A	B	C	A	B	C
	4 (7,4%)	25 (46,3%)	25 (46,3%)	1 (8,3%)	2 (16,6%)	9 (75%)

Tabla 2. Porcentajes entre las distintas clases de la escala Child-Pugh, de los pacientes con y sin infección, con una  $p=0.09$ .

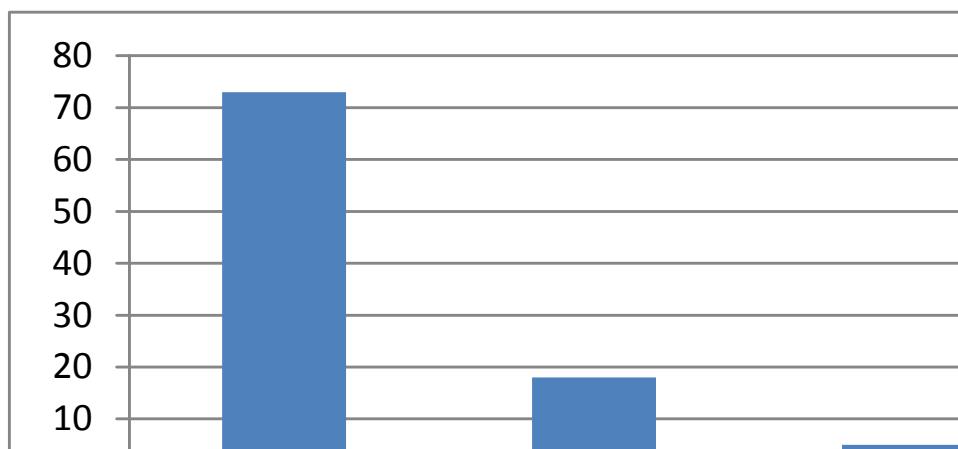
	Sin Infección (n=12)			Con infección (n=54)			<b>p</b>
	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
<b>PCT (ng/ml)</b>	0,57	0,3	1,1	2,9	1,3	9,4	0.001
<b>Leucocitos (mcl)</b>	10500	6950	12850	9500	6100	15000	0.92
<b>Neutrofílos (mcl)</b>	7068	4660	11260	7125	4500	13500	0.7

Tabla 3. Características de biomarcadores en los pacientes con y sin infección.

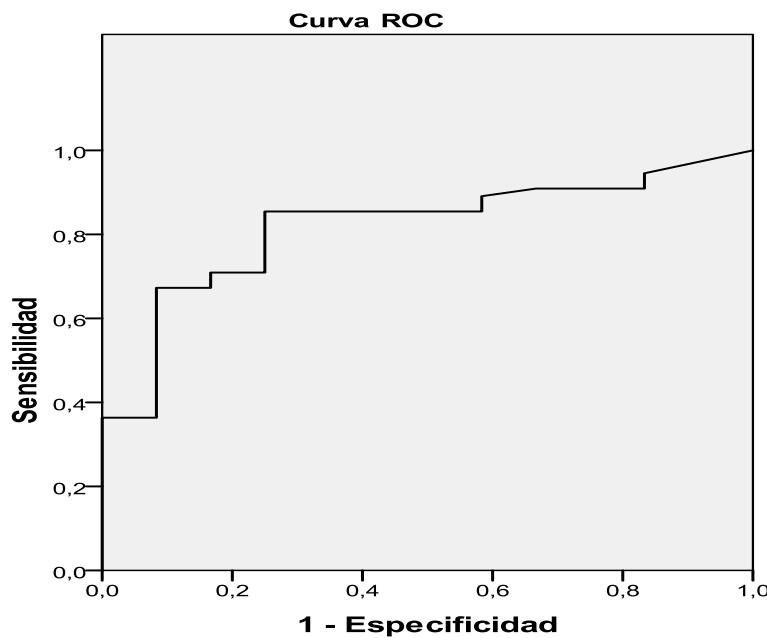
## **GRÁFICAS**



*Figura 1. Pacientes cirróticos con procalcitonina.*



*Figura 2. Etiología de las infecciones.*



*Figura 3. Curva ROC de la PCT.*

**ANEXO: “Centers for Disease Control and Prevention”**

**Definición de infección**

Las infecciones serán diagnosticadas y clasificadas a fines del registro epidemiológico según las guías del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC; Atlanta, Georgia, 2002). Las infecciones serán agrupadas de acuerdo a las siguientes categorías:

**A- Infección intrahospitalaria:**

Toda infección adquirida durante la internación y que no estuviese presente o incubándose al momento de la admisión del paciente, o bien en el caso de un recién nacido, cuando ésta fuese adquirida durante su pasaje a través del canal del parto. En el caso de las heridas quirúrgicas la infección puede manifestarse luego del alta del paciente, hasta 30 días o un año dependiendo de la colocación o no de prótesis.

**B- Infección adquirida en la comunidad:**

Toda infección adquirida en la comunidad que estuviese presente o incubándose al momento del ingreso del paciente, o bien en el caso del recién nacido cuando ésta hubiese sido adquirida por vía transplacentaria.

**Definiciones de las infecciones incluídas en este estudio, según CDC:**

**1.BACTERIEMIA PRIMARIA:**

- 1.1. Patógeno reconocido aislado en hemocultivo y que no está en relación con otra localización, excepto dispositivos intravasculares, ó
- 1.2. Uno de los siguientes: fiebre  $>38^{\circ}\text{C}$ , escalofríos o hipotensión, con uno de los siguientes:
  - 1.2.1. Contaminante común de la piel aislado en dos hemocultivos tomados en diferentes localizaciones, y no relacionados con infecciones de otra

localización.

1.2.2. Contaminante común de la piel aislado en hemocultivo de paciente con dispositivo intravascular y sometido a tratamiento antibiótico apropiado.

1.2.3. Antigenemia positiva y que el organismo no esté relacionado con la infección en otra localización.

**2. NEUMONÍA:** debe cumplir cualquiera de los siguientes criterios

2.1. Estertores crepitantes o matidez a la percusión y al menos uno de los siguientes:

2.1.1. Nueva aparición de esputo purulento o cambio en las características del esputo.

2.1.2. Hemocultivo positivo.

2.1.3. Cultivo positivo de aspirado traqueal, cepillado bronquial o biopsia.

2.2. Infiltrado nuevo o progresivo, consolidación, cavitación o derrame pleural en RX de tórax y cualquiera de los siguientes:

2.2.1. Nueva aparición de esputo purulento o cambio en las características del esputo.

2.2.2. Hemocultivo positivo.

2.2.3. Cultivo positivo de aspirado traqueal ( $>106$  ufc/ml), cepillado bronquial ( $>103$  ufc/ml) o biopsia ( $>104$  ufc/ml).

2.2.4. Aislamiento de virus o detección de antígeno viral en secreciones respiratorias.

2.2.5. Título diagnóstico de anticuerpos específicos (IgM) aislado, o incremento de cuatro veces en muestras séricas pareadas del patógeno (IgG).

2.2.6. Evidencia histopatológica de neumonía.

(ufc: unidades formadoras de colonias.)

**3. INFECCIÓN DEL TRACTO GASTROINTESTINAL:**

3.1. Gastroenteritis:

3.1.1. Diarrea de comienzo agudo

3.1.2. (heces líquidas durante más de 12 h) con o sin vómitos o fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) y ausencia de causa no infecciosa probable, o

3.1.3. Dos de los siguientes sin otra causa reconocida: náuseas, vómitos, dolor abdominal, cefalea, y alguno de los siguientes:

- Patógeno entérico aislado en coprocultivo o torunda rectal.
- Patógeno entérico detectado por microscopía óptica o electrónica.
- Patógeno entérico detectado por antígenos o anticuerpos en heces o sangre.
- Evidencia de patógeno entérico detectado por cambios citológicos en cultivo de tejidos (toxinas).
- Título diagnóstico de anticuerpos (IgM) o seroconversión (elevación 4 veces) de IgG.

3.2. Infecciones de esófago, estómago, intestino delgado, grueso y recto:

3.2.1. Absceso u otra evidencia de infección observada por cirugía, examen histopatológico, o

3.2.2. Dos de los siguientes sin otra causa aparente compatible con infección del órgano o tejido afecto: fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), náuseas, vómitos, dolor o hipersensibilidad abdominal, y alguno de los siguientes:

- Aislamiento de gérmenes en drenaje o tejido obtenido por endoscopia o cirugía.
- Visualización de microorganismos por tinción de Gram u OHK o células gigantes multinucleadas en drenaje o tejido obtenido por cirugía o endoscopia.
- Aislamiento de gérmenes en hemocultivo.
- Evidencia radiológica de infección.
- Hallazgos patológicos por endoscopia.

3.3. Infecciones de vesícula biliar, hígado (excepto hepatitis vírica), bazo, páncreas, peritoneo, espacio subfrénico y otros tejidos y regiones intraabdominales:

3.3.1. Aislamiento de microorganismos en material purulento del espacio intraabdominal por cirugía o por punción.

3.3.2. Absceso u otra evidencia de infección intraabdominal observada por cirugía, examen histopatológico, o

3.3.3. Dos de los siguientes sin otra causa aparente: fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), náuseas, vómitos, dolor abdominal, ictericia, y alguno de los siguientes:

- Aislamiento de gérmenes en drenaje o tejido obtenido por endoscopia o cirugía.
- Visualización de microorganismos por tinción de Gram en drenaje o tejido obtenido por cirugía o endoscopia.
- Aislamiento de gérmenes en hemocultivo y evidencia radiológica de infección.

#### 4. INFECCIÓN DE PIEL Y TEJIDOS BLANDOS:

##### 4.1. Piel:

- 4.1.1. Drenaje purulento, pústulas, vesículas o ampollas, o
- 4.1.2. Dos de los siguientes en la zona afectada: dolor o hipersensibilidad localizados, hinchazón, enrojecimiento o calor y cualquiera de lo que sigue:

- Aislamiento de microorganismos en aspirado o drenaje de la zona afectada. Si el germen es habitual en la piel, deberá haber un cultivo puro de un único germen.
- Hemocultivo positivo.
- Presencia de antígenos en tejido infectado o en sangre.
- Células gigantes multinucleadas en el tejido afectado.
- Diagnóstico por titulación de anticuerpos simples (IgM) o seroconversión de IgG).

##### 4.2. Tejidos blandos (fascitis necrotizante, gangrena infecciosa, celulitis necrotizante, miositis infecciosa, linfadenitis o linfangitis):

- 4.2.1. Aislamiento de gérmenes en el tejido o en material de drenaje de la zona afectada.

- 4.2.2. Drenaje purulento de la zona afectada.
- 4.2.3. Absceso u otra evidencia de infección visualizado por cirugía o examen histopatológico, o

- 4.2.4. Dos de los siguientes en la zona afectada: dolor o hipersensibilidad localizados, hinchazón, enrojecimiento o calor y cualquiera de lo que sigue:

- Hemocultivo positivo.
- Diagnóstico por titulación de anticuerpos simples (IgM) o seroconversión de IgG).

4.3. Infección de úlcera de decúbito:

Enrojecimiento, hipersensibilidad o hinchazón de los bordes de la herida y cualquiera de lo que sigue:

- Aislamiento de gérmenes en fluidos del borde de la úlcera obtenidos por punción o biopsia.
- Hemocultivo positivo.

4.4. Infección de quemaduras:

4.4.1. Alteración del aspecto o las características de la quemadura y biopsia de la quemadura que muestre invasión de gérmenes en tejido contiguo viable, o

4.4.2. Alteración del aspecto o las características de la quemadura y cualquiera de lo que sigue:

- Hemocultivo positivo sin otra infección identificable.
- Aislamiento de virus del herpers simple, identificación de inclusiones o de partículas virales en biopsias o raspados de la lesión, o

4.4.3. Dos de los siguientes: fiebre ( $38^{\circ}\text{C}$ ), hipotensión (TAS  $\geq 90$  mm Hg), oliguria ( $<20$  ml/h), hiperglucemia, confusión mental y cualquiera de lo que sigue:

- Invasión de tejido contiguo viable visualizada en biopsia de la quemadura.
- Hemocultivo positivo.

Aislamiento de virus del herpers simple, identificación de inclusiones o visualización de partículas virales en biopsias o raspados de la lesión.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1- Gattas DJ, Cook DJ. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis: health technology assessment in the ICU. *J Crit Care* 2003; 18: 52-58.
- 2- Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst F. Markers for Sepsis Diagnosis: What is useful?. *Crit Care Clin* 2006; 22: 503-519.
- 3- Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonina in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 209-12.
- 4- Muller B, Becker KL, Schachinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28: 977-83.
- 5- Nishikura T. Procalcitonin production in a thyroidectomized patient. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1031.
- 6- Meisner M, Muller V, Khakpour Z, Toegel E, Redl H. Induction of procalcitonin and proinflammatory cytokines in an anhepatic baboon endotoxin shock model. *Shock* 2003; 19: 187-90.
- 7- Peres Bota D, Van Nuffelen M, Zakariah A, Vincent JL. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonina in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med* 2005; 146 (6):347-351.
- 8-Eyraud D, Ayed SB, Tanguy ML, Vézinet C, et al. Procalcitonin in liver transplantation: are high levels due to donors or recipients?. *Crit Care* 2008; 12 (4): 85-92.
- 9- Carly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 18 (3): 353-8.
- 10- Almeida J, Galhenage S, Yu J, et al. Gut flora and bacterial translocation in chronic liver disease. *World J Gastroenterology* 2006; 14: 1493-502.

- 11-Ancel D, Barraud H, Peyrin-Biroulet L, et al. Intestinal permeability and cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30:460-8.
- 12- Palma P, Mihaljevic N, et al. Intestinal barrier dysfunction in developing liver cirrhosis; An in vivo analysis of bacterial traslocation. *Hepatol Res* 2007; 37: 6-12.
- 13- Guarner G, Soriano G. Bacterial tranlocation and its consequences in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:27-31.
- 14- Faisal M, Emmet B. Liver Biopsy for Histological assessment-The case against. *Saudi J Gastroenterol* 2010; 16; 124-32.
- 15- Stauber R, Lackner C. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4287-94.
- 16-Garner JS, Jarvis Wr, Emori TG: CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16:128-140.
- 17- Such, J, Runyon, BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1998; 27:669.
- 18-Husová L, Husa P et al. Procalcitonin as a indicator of infectio in patient with liver cirrhosis. *Vnitr Lek* 2004; 50:153-6.
- 19-Meisner M, Müller V, Khakpoor Z, et al. Induction of procalcitonina and proinflammatory cytokines in an anhepatic baboon endotoxin shock model. *Shock* 2003; 19:187-90.
- 20-Christophe C, Ferriere F, Karoubi P et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonina in patients with shock septic. *Crit Care Med* 2004; 32: 1166-69.
- 21- Chirouze C, Schumacher H, Rabaud C, et al. Predict the absence of bacteremia in adults patients with acute fever. *Clin Infec Dis* 2002; 35: 156-161.

22-Park WB, Lee KD, Lee CS et al. Production of C-reactive protein in *Escherichia coli*-infected patients with liver dysfunction due to liver cirrhosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 51: 227-30.

23-Mackenzie I, Woodhouse J. C-reactive protein concentrations during bacteraemia: A comparision between patients with and without liver dysfunction. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1344-51.

24-Connert S, Stremmel W, Elsing C. Procalcitonin is a valid marker of infection in descompensated cirrhosis. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 165-70.

25- Elefsiniotis IS, Skounakis M, Vezali E, et al. Clinical significance of serum procalcitonin levels in patients with acute or chronic liver Disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 525-30.

26-Bota DP, Van Nuffelen M, et al. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med* 2005; 146: 347-51.

27-Spahr L, Morard I, Hadenque A, et al. Procalcitonin is no an accurate marker of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *Hepatogastroenterol* 2001; 48: 502-5.