

ARTÍCULO ORIGINAL

VALOR PREDICTIVO POSITIVO DE LA PROCALCITONINA SÉRICA COMO MARCADOR DE INFECCIÓN VESICULAR E INICIO DE TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN PACIENTES CON COLECISTITIS AGUDA LITIÁSICA.

POSITIVE PREDICTIVE VALUE OF SERUM PROCALCITONIN AS A MARKER OF GALLBLADDER INFECTION AND INITIATION OF ANTIBIOTIC TREATMENT IN PATIENTS WITH ACUTE LITHIASIC CHOLECYSTITIS.

Claros BN¹, Pinilla LR¹, Rodrigo CA¹,
Manterola DC^{2,3}

1. Servicio de Cirugía, Hospital Obrero N° 1 La Paz, Bolivia.
2. Departamento de Cirugía, Universidad de La Frontera, Chile.
3. Centro de Estudios Morfológicos y Quirúrgicos, Universidad de La Frontera, Chile.

Autor para correspondencia: Dr. Nataniel Claros Beltran. Servicio de Cirugía, Hospital Obrero N° 1 Caja Nacional de Salud. Av. Brasil s/n La Paz, Bolivia E-mail: nclaros@gmail.com

RESUMEN

INTRODUCCION: El uso de antibióticos de manera rutinaria en colecistitis aguda (CA) es controversial.

OBJETIVO: Determinar el valor predictivo positivo (VPP) de la procalcitonina sérica como marcador de infección de la vesícula biliar en el curso de una CA.

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN: Test Diagnóstico

RESULTADOS: Se incluyeron 147 pacientes con un promedio de edad de 46,7 años, divididos en 73 del género femenino (49,7%) y 74 del masculino (50,3%). En el cuadro clínico 128 pacientes (87,1%) presentaron signo de Murphy positivo y 127 (86,4%) contractura muscular. El promedio del grosor de la pared vesicular en la ultrasonografía fue de 5,6 mm. Presencia de líquido peri vesicular en 8 pacientes (5,4%). El recuento leucocitario con un promedio de 8656 glóbulos blancos por mm³, y un recuento neutrofílico porcentual de 74,9.

La dosificación de promedio de PCT fue de $0,23 \pm 0,2$ ng/ml. El tiempo quirúrgico promedio en minutos fue de 50 min. En 57 pacientes (38,8%) hubo derrame accidental o punción premeditada de la vesícula biliar. El porcentaje de conversión a cirugía abierta en 3 pacientes (2%). Se describen 24 pacientes con cultivo positivo de bilis (16,32%). La sensibilidad calculada para la calcitonina como marcador de infección bacteriana en la vesícula biliar fue de 25% y una especificidad del 74%. Los valores predictivos positivo y negativos fueron de 46% y 53% respectivamente, con razones de verosimilitud positiva y negativa de 0,96 y 1,01 respectivamente.

CONCLUSION: El valor predictivo positivo de la PCT como indicador de infección de la vesícula biliar durante un cuadro de CA es solo del 46%.

Palabras clave: Procalcitonina, infección vesicular, colecistitis Aguda.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The routine use of antibiotic in acute cholecystitis (AC) is controversial.

OBJETIVE: To determine the positive predictive value (PPV) of serum procalcitonin as a marker of gallbladder infection in an acute cholecystitis (AC).

RESEARCH METHODOLOGY: Diagnostic Test

RESULTS: 147 patients were included with an average age of 46.7 years, divided into 73 female (49.7%) and 74 male (50.3%). In the clinical picture, 128 patients (87.1%) presented positive Murphy's sign and 127 (86.4%) presented muscle contracture. The average gallbladder wall thickness on ultrasonography was 5.6 mm. Presence of perivesicular fluid in 8 patients (5.4%). The leukocyte counts averaged 8656 white blood cells per mm³, and a percentage neutrophil count of 74.9.

The average dosage of PCT was 0.23 ± 0.2 ng/ml. The average surgical time in minutes was 50. In 57 patients (38.8%) there was accidental spillage or premeditated puncture of the gallbladder. The percentage of conversion to open surgery in 3 patients (2%). 24 patients with positive bile culture were described (16.32%). The calculated sensitivity for calcitonin as a marker of bacterial infection in the gallbladder was 25% and a specificity of 74%. The positive and negative predictive values were 46% and 53% respectively, with positive and negative likelihood ratios of 0.96 and 1.01 respectively.

CONCLUSION: The positive predictive value of PCT as an indicator of gallbladder infection during CA is only 46%.

Keywords: Procalcitonin, gallbladder infection, acute cholecystitis.

INTRODUCCION

La procalcitonina (PCT) es un polipéptido de 116 aminoácidos, precursor de la calcitonina, producida por el gen *CAL-1* localizado en el cromosoma 11. La calcitonina solo contiene 32 aminoácidos de su precursor y juega un rol en el metabolismo del calcio y fosforo¹. La PCT se produce casi enteramente dentro las células C del tiroides y se convierte en su forma activa antes de ingresar a la circulación sanguínea. La concentración sérica normal, difiere mucho de un promedio de 1,1 ng/ml (0,5 a 2 ng/ml)¹. En condiciones sépticas la PCT se produce en otras localizaciones como el bazo, los riñones, tejido adiposo, páncreas, colon, cerebro y pulmones. Estos tejidos no pueden procesar la conversión a calcitonina por lo que la PCT pasa en forma completa a la circulación aumentando así sus niveles séricos². Por otro lado, la liberación de PCT está inducida por bacterias, lipopolisacáridos y citosinas pro inflamatorias pero no se eleva en condiciones de inflamación autoinmune o inflamaciones localizadas como abscesos o infecciones virales.

La PCT se eleva 3 a 4 horas después de la infección y su pico aparece a las 24 horas con una vida media de 28,9 horas², ofrece muchas ventajas como biomarcador en la detección de la sepsis por su amplio rango biológico, respuesta precoz y rápida luego de la estimulación bacteriana y larga vida y que puede diferenciar de manera efectiva la sepsis del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) de origen no infeccioso¹. Monitorizar los niveles de PCT parece ser una forma racional de diferenciar las infecciones bacterianas de las virales o SRIS no infecciosa. Para la correcta interpretación de los niveles séricos de PCT debe cuidarse dos comorbilidades como la insuficiencia renal y la insuficiencia cardiaca congestiva que conllevan un incremento de dicha sustancia².

La colecistitis aguda (CA), se refiere a un síndrome de dolor abdominal del cuadrante superior derecho, asociado a fiebre, leucocitosis y contractura muscular asociado a inflamación de la vesícula biliar generado habitualmente por la obstrucción del cístico por un lito³.

El objetivo de la terapia antibiótica en la CA debe ser usarla el menor tiempo posible para disminuir la posibilidad de resistencia bacteriana, evitar infecciones secundarias, evitar recaídas infecciosas, reducir costos asistenciales, así como evitar reacciones adversas².

Dentro de la fisiopatología de la CA, el evento inicial es mecánico toda vez que obedece a la obstrucción completa y permanente del tracto de salida o del cístico por un lito. Por otro lado, los primeros estadios clínicos de la CA como son la forma edematosas que dura cerca de 3 a 5 días, aun no presentan ningún signo de infección, por ende, el uso precoz de antibióticos en el curso de una CA no mostraría justificación. Las guías clínicas de Tokio 2018, (como se observa en la tabla N°1), confirman este aspecto y sugieren que su uso podría ser profiláctico y que, en las formas más graves, los antibióticos deberían ser usados hasta la remoción de la vesícula biliar.

Tabla 1.
Criterios de diagnóstico de Tokio 2018⁴.

A.	Signos locales de inflamación (1) Signo de Murphy (2) Masa, dolor, contractura en HCD
B.	Signos sistémicos de inflamación (1) Fiebre (2) Elevación de la PCR (3) Elevación del recuento de GB
C.	Hallazgos imagenológicos Imágenes características de CA SOSPECHA DE DIAGNOSTICO: UN ITEM A + UN ITEM B DIAGNOSTICO DEFINITIVO: UN ITEM A + UN ITEM B + UN ITEM C

HCD: Hipochondrio derecho

PCR: Proteína C reactiva

GB: Glóbulos blancos

CA: Colecistitis aguda

Es así como estas guías señalan textualmente *“La terapia antimicrobiana para pacientes con CA grado I y II es recomendada antes y hasta la cirugía”; con un nivel de evidencia 1b^{4,5}*. Por ende, está claro que no se reconoce el efecto mecánico inicial y se sobre trataría con antibióticos a los pacientes con CA y por sobre todo el nivel de evidencia médica para su uso es baja⁶. Por lo tanto, toda vez que la dificultad técnica durante la colecistectomía laparoscópica es un factor, con el que debe lidiar todo cirujano, sería importante determinar algunos predictores precisos⁷.

De cualquier manera la terapia antibiótica aún tiene controversias, es por esta razón que el objetivo de este trabajo fue determinar niveles séricos de PCT, como marcador de infección y relacionarlos con cultivo de bilis.

El objetivo de este estudio fue determinar el valor predictivo positivo (VPP) de la procalcitonina sérica como marcador de infección de la vesícula biliar en el curso de una colecistitis aguda (CA).

MATERIALES Y METODOS

- **Tipo de estudio:** Test diagnóstico..
- **Escenario:** Hospital Obrero N° 1 Caja Nacional de Salud, La Paz Bolivia (Centro sanitario de referencia terciario)
- **Participantes:** Se incluyeron todos pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de CA, diagnosticados mediante cuadro clínico, criterios de Tokio 2018⁵ y ultrasonografía abdominal; admitidos por urgencias del mencionado hospital y sometidos a colecistectomía laparoscópica en el periodo comprendidos entre el 1 de enero de 2022 y el 31 enero de 2024, y alcanzar la muestra deseada, sin exclusión de género. Se excluyeron todos los pacientes con CA que concomitantemente padecían insuficiencias renal o cardiaca, enfermedades autoinmunes, inmunodepresión, enfermedades neoplásicas o uso de antibióticos por alguna otra causa.
- **Estimación del tamaño de la muestra:** 140 pacientes.

- **Estrategia de muestreo:** Se utilizó un muestreo de tipo no probabilístico de casos consecutivos.
- **Metodología:** Todos los pacientes incluidos, fueron clasificados en CA tipo I, II o III de acuerdo con la clasificación de Tokio 2018⁵, y luego de ser sometidos a cirugía, donde se tomó cultivo de bilis sistemáticamente fueron tabulados.
- **Variables en estudio:** Las variables resultado fueron dosificación de PCT comparada con el cultivo de bilis y leucocitosis. Otras variables de interés fueron variables biodemográficas, clasificación preoperatoria de CA, y hallazgos intraoperatorios.
- **Definiciones:** Se definió CA como aquel cuadro clínico de dolor abdominal tipo cólico, localizado en hipocondrio derecho, con eventual irradiación a dorso ipsilateral, que no cede pese al uso de antiespasmódicos. Puede acompañarse con vesícula palpable dolorosa, contractura muscular, fiebre y signo de Murphy (+).
- **Seguimiento:** Debido al diseño metodológico no hubo seguimiento.
- **Estadísticas:** Los datos de todos los pacientes con CA que fueron reclutados en el periodo de estudio, fueron incluidos en una base de datos SPSS 20, creada para tal efecto. Se realizó análisis exploratorio de los datos. Posteriormente, se aplicó estadística descriptiva, con cálculo de porcentajes, de medidas de tendencia central y de dispersión (promedios, desviación estándar y valores extremos). Finalmente se aplicó estadística analítica para estudiar asociación entre variables, utilizándose Chi² de Pearson y test exacto de Fisher para variables categóricas y t de student para variables continuas. Se realizó cálculo de sensibilidad, especificidad, valores predictivo positivo y negativo y razón de probabilidades positiva y negativa.
- El valor normal de la procalcitonina considerado por nuestro laboratorio es de 0.5 ng/dl.
- **Principios Éticos:** Se observaron las directrices éticas para la investigación en seres humanos, definidas por la Declaración de Helsinki⁸. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

RESULTADOS

Se consideraron 147 pacientes con el diagnóstico de CA para el análisis.

La edad promedio de los pacientes fue de $46,7 \pm 13,3$ años (21 años a 81 años, con un rango de 60 años).

El género estuvo dividido en 73 pacientes del género femenino (49,7%) y 74 pacientes del masculino (50,3%). Tabla 2.

Tabla 2.
Género de los pacientes

	Nº casos	%
Masculino	74	50,3
Femenino	73	49,7
Total	147	100,0

La estancia preoperatoria secundaria al cuadro clínico fue de $1,7 \pm 0,9$ días (1 a 5 días). La frecuencia de la evolución fue 1 día 83 pacientes (56,5%), 2 días (42 pacientes

(28,6%), 3 días 16 pacientes (10,9%), 4 días 2 pacientes (1,4%) y 5 días 4 pacientes (2,7%).

En 113 pacientes (76,9%) no se presentaron complicaciones, lo que quiere decir que en 34 pacientes (23,1%) se presentó hipertensión arterial. Los pacientes con diabetes, cáncer o alguna inmunosupresión fueron excluidos del estudio.

En el cuadro clínico 128 pacientes (87,1%) presentaron signo de Murphy positivo y 127 (86,4%) contractura muscular.

El promedio del grosor de la pared vesicular en la ultrasonografía fue de 5,6 (DE±1,7 mm. Rango de 4 a 11 mm.

La presencia de líquido peri vesicular a la ultrasonografía fue descrito en 8 pacientes (5,4%) en el momento de la admisión.

El recuento leucocitario presenta un promedio de 8656 (DE±3114) glóbulos blancos por mm³, y un recuento neutrofílico porcentual de 74,9 (DE±9,9%).

La dosificación de promedio de PCT de los pacientes fue de 0,23 (DE±0,2) ng/ml. Tabla 3.

Tabla 3.
Dosificación y tiempo de cirugía

Variable	Media ± DE	Mínimo	Máximo
Dosificación de procalcitonina (ng/ml)	0,3 ± 0,23	0,01	22
Tiempo quirúrgico (minutos)	50,0 ± 16,5	0,69	140

El tiempo quirúrgico promedio en minutos fue de 50 (DE±16,5) min (rango de 22 a 140 min). Tabla 2.

Se describen 90 pacientes (61,2%) en los cuales no hubo derrame de bilis intraoperatorio comparado con 57 pacientes (38,8%) en los que hubo perforación de bilis accidental o punción premeditada de la vesícula biliar.

Se describe un porcentaje de conversión a cirugía abierta en 3 pacientes (2%).

Se describen 24 pacientes con cultivo positivo de bilis (16,32%). De los cultivos positivos, los gérmenes cultivados fueron la *E. Coli* 13 pacientes (79%), *Klebsiella* 3 pacientes (12,5%), *Enterococo* 1 paciente (4,16%) y *Bacteroides sp.* 1 paciente (4,16%). Tabla 4.

Tabla 4.
Cultivo de Bilis

	Prevalencia	%	% validez
<i>E. Coli</i>	19	12,9	79,2
<i>Klebsiella</i>	3	2,0	12,5
<i>Enterococo</i>	1	0,7	4,2
<i>Bacteroides</i>	1	0,7	4,2
Total	24	16.3	100,0

La sensibilidad calculada para la calcitonina como marcador de infección bacteriana en

la vesícula biliar fue de 25% y una especificidad del 74%. Los valores predictivos positivo y negativos fueron de 46% y 53% respectivamente, con razones de verosimilitud positiva y negativa de 0,96 y 1,01 respectivamente.

DISCUSION

La concentración sérica normal de PCT es 1,1 ng/dl (IQR 0,5 - 2ng/dl) ocasionando una sensibilidad de 0,77 (IC 95%: 0,72; 0,81), una especificidad de 0,79 (IC 95%: 0,74; 0,84), y un área bajo la curva de 0,85 (IC 95%: 0,81; 0,88). Diferente de los pacientes quirúrgicos quienes presentan un área bajo la curva de 0,83 (IC 95%: 0,80; 0,86),^{1,3}.

Pero, la PCT, se constituye en un marcador que NO puede diferenciar efectivamente la sepsis de la respuesta inflamatoria sistémica de origen no infeccioso, aunque tiene un mejor desempeño que la PCR para diferenciar sepsis¹. Por otro lado, diferencia muy bien las infecciones virales de las bacterianas y también puede ser un excelente marcador de progresión clínica cuando hay mejora del cuadro o puede ser usado como estrategia de administración en la toma de decisiones de la terapia antibiótica de un paciente².

La complicación más frecuente de la enfermedad litiasica vesicular es la CA, por ende, es la causa más frecuente de admisión por urgencias quirúrgicas y se constituye la razón más frecuente para el uso de antibióticos, muchas veces, haciendo un uso excesivo de los mismos conllevoando un riesgo de mayor resistencia antibiótica, alergias, costos y todo lo que su uso con lleve.

Los criterios de severidad de la CA fueron establecidos para reducir la morbilidad y mortalidad; y proporcionar un tratamiento conveniente y precoz para estos casos⁹. Por lo tanto, es en estos pacientes en los que algún marcador de infección bacteriana específico podría ser requerido como predictor de sepsis de origen biliar. Parecería que la identificación de CA en su forma gangrenosa sería el blanco en la dosificación de PCT toda vez que podría predecir una conducta quirúrgica más agresiva y entre estos dos grupos (CA y CA gangrenosa), existe una diferencia en la dosificación de PCT¹⁰. Cuando se compara la dosificación de PCT entre colecistectomía difícil y no difícil esta fue de 1,9 vs 1,3 ng/ml (valor de $p<0,001$) y que en el análisis multivariado solo la dificultad técnica muestra relación positiva⁷. Se considera difícil, con los valores reportados de PCT discriminar los estadios de CA de acuerdo con TG18¹¹.

Por otro lado, tampoco existe un sistema de predicción preciso, las guías clínicas de Tokio utilizan la leucocitosis, la elevación de la PCR, pero con poca eficiencia^{3,7,11}, pero la PCT parece tener un mejor desempeño que la PCR y que si se toma un valor de $>1,5$ ng/ml puede predecir una colecistectomía difícil, como predictor de riesgo preoperatorio³.

Consideramos que el tratamiento quirúrgico precoz, es más efectivo que el solo inicio de antibióticos, entendiéndose como precoz dentro de las primeras 72 horas como guía del SAGES, toda vez que el evento inicial es mecánico y que la producción de empiema conllevoa un tiempo y nunca se da en los primeros días de CA, esto refrendado con una prevalencia tan baja de cultivos positivos que se identifican en este estudio de 16,3% en CA o de otros del mismo registro hospitalario de 32,7%¹² y otros entre ambas cifras⁶. Por otro lado, no parece ser necesario dosificar niveles altos de marcados de reactantes agudos ni infecciosos, como indicadores de cirugía por CA complicada, toda vez que se preconice una colecistectomía precoz.

Cuando se comparan dos grupos de paciente con CA con antibióticos y sin antibióticos y se analizan las complicaciones infecciosas la prevalencia no es justificativa ($p=0.815$)⁶.

CONCLUSION: El valor predictivo positivo de la PCT como indicador de infección de la vesícula biliar durante un cuadro de CA es solo del 46%.

REFERENCIAS

1. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:426-35.
2. Covington EW, Roberts MZ, Dong J. Procalcitonin monitoring as a guide for antimicrobial therapy: a Review of current literature. *Pharmacotherapy.* 2018;38:569-81.
3. Fransvea P, Covino M, Rosa F, Puccioni C, Quero G, et al. Role of serum procalcitonin in predicting the surgical outcome of acute calculous cholecystitis. *Langenbecks Arch Surg.* 2021;406(7):2375-82.
4. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, et al. Tokyo guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute colangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary pancreat Sci.* 2018;25:3-16.
5. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Y cols. Tokyo guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25:41-54.
6. Sung Eun Park, Hu Jung Choi, Young Kyoung You and Tae Ho Hong. Clinical significance of preoperative antibiotic use in mild to moderate acute inflammatory gallblader disease: A randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2023;30:482-92.
7. Tianchong Wu, Minjun Luo, Yuehua Guo, Jiangang B , Yusheng Guo and Shiyun Bao. Role of procalcitonin as a predictor in difficult laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis case: A retrospective study based on the TG18 criteria. *Sci Rep.* 2019;9:1-7.
8. Helsinki statement. WMA Declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human subjects. 64th WMA general Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013 (Cited 22 Dec 2018) Disponible en URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects>.
9. Sakalar S, Ozakin E, Cevik AA, Acar N, Dogan S, Kaya FB, Kara T. Plasma Procalcitonin Is Useful for Predicting the Severity of Acute Cholecystitis. *Emerg Med Int.* 2020 Jan 14;2020:8329310. doi: 10.1155/2020/8329310.
10. Díez Ares JÁ, Martínez García R, Estellés Vidagany N, Peris Tomás N, Planells Roig M, Valenzuela Gras M, Ripollés González T. Can inflammatory biomarkers help in the diagnosis and prognosis of gangrenous acute cholecystitis? A prospective study. *Rev Esp Enferm Dig.* 2021;113(1):41-44.
11. Akut Kolesistitin, Siddetini Belirlemede, Prokalsitoninin Yeri. Role of procalcitonin in evaluation of the severity of acute cholecystitis. *Eurasian J Med.* 2016;48:162-6.
12. Pinilla R, Apaza H, Claros N. Microbiología de la colecistitis aguda y selección de antibióticos basado en el perfil de sensibilidad. *Revista "Cuadernos"* 2023;64(2):36-43.