

ORIGINALES

Valor pronóstico de la proteína C reactiva en ancianos con enfermedades críticas

NICOLÁS S. ROCCHETTI,* DANIEL H. BAGILET, CLAUDIO J. SETTECASE

Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Escuela "Eva Perón", Granadero Baigorria, Gran Rosario, Santa Fe

* Correspondencia: nicolasrocchetti@hotmail.com

Recibido: 23 marzo 2019. Revisado: 11 diciembre 2019. Aceptado: 1 febrero 2020.

Resumen

Objetivo: Estudiar el valor pronóstico de la proteína C reactiva (PCR) en ancianos con enfermedades críticas internados en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) polivalente.

Diseño: Estudio retrospectivo, observacional, durante 9 años.

Ámbito: UCI polivalente.

Pacientes: Se incluyeron 3794 pacientes, con una estancia mínima de 24 h en la UCI, divididos en dos grupos: jóvenes (<65 años, G-J) y ancianos (≥65 años, G-A).

Intervenciones: Ninguna.

Variables de interés: Datos demográficos, enfermedad de ingreso, ventilación mecánica, días de estancia en la UCI, APACHE II, SAPS II, PCR y resultado pronóstico.

Resultados: 3024 pacientes integraron el G-J y 770, el G-A. Media de edad: 50,72 años, sexo masculino: 64,60%, motivo de ingreso más frecuente: cardiovascular (19,71%). Medias: puntaje APACHE II, 14,60, puntaje SAPS II, 36,17. La mediana de PCR fue 2,50 mg/dl (RIC 0,50-10,20); y la de estancia en la UCI, 3 días (RIC 2-7), el 44,39% requirió ventilación mecánica y la tasa de mortalidad en la UCI fue del 23,75%. La PCR presentó significación estadística en modelos de regresión logística binaria como factor predictivo de muerte en ambos grupos etarios, ajustando por gravedad según los puntajes APACHE II y SAPS II ($p = 0,000$ en el G-J y $p = 0,018$ en el G-A). Las curvas ROC demostraron similar capacidad predictiva para jóvenes (AUC = 0,738; IC95% 0,720-0,755) y ancianos (AUC = 0,738; IC95% 0,710-0,765).

Conclusión: La concentración sérica de PCR al ingresar en una UCI polivalente resultó útil para predecir la muerte de un paciente anciano críticamente enfermo, en ese ámbito.

Palabras clave: Anciano; cuidados intensivos; pronóstico; proteína C reactiva.

Abstract

Objective: To study the prognostic value of C-reactive protein (CRP) in aged critically ill patients of a polyvalent Intensive Care Unit (ICU).

Design: Retrospective observational study, over a 9-year period.

Setting: An ICU in a tertiary hospital.

Patients: 3794 patients hospitalized in an ICU for at least 24 hours were included and divided into two groups: young (<65 years, Y-G), and aged patients (≥65 years, A-G).

Interventions: None.

Variables of interest: Demographic data, admission disease, mechanical ventilation, days of hospitalization in the ICU, APACHE II and SAPS II scores, CRP and outcome.

Results: 3024 patients were included in the Y-G and 770 in the A-G. Mean age: 50.72 years; 64.60% were male. Most frequent diagnosis at admission: cardiovascular disease (19.71%). Mean scores: APACHE II, 14.60; SAPS II, 36.17. Median value of CRP was 2.50 mg/dl (IR 0.50-10.20), and length of hospitalization in ICU was 3 days (IR 2-7), 44.39% required mechanical ventilation and ICU mortality was 23.75%. CRP turns out to be statistically significant in models of logistic binary regression as predictor of death in both groups of age, adjusting for severity according to APACHE II and SAPS II scores ($p=0.000$ in Y-G and $p=0.018$ in A-G). The ROC curves demonstrate similar predictive capacity for young (AUC = 0.738; CI95% 0.720-0.755) and aged patients (AUC = 0.738; CI95% 0.710-0.765).

Conclusion: Serum concentration of CRP at admission to the ICU of a tertiary hospital was useful to predict risk of death of an aged critical patient in this setting.

Key words: Elderly patient; critical care; prognosis; C-reactive protein.

Introducción

Establecer el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes cuando ingresan en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) no siempre es posible. Generalmente el esfuerzo inicial está dirigido a estabilizar las variables vitales y recién, entonces, es posible realizar los estudios necesarios que permitan el diagnóstico definitivo y la elección del tratamiento más adecuado. Se ha demostrado que los estudios complementarios y, entre ellos, los biomarcadores, son útiles para el diagnóstico y el pronóstico de distintos trastornos, como el síndrome coronario agudo, la insuficiencia cardíaca, el embolismo pulmonar y la sepsis.¹⁻⁷

Uno de los biomarcadores más utilizado en la práctica clínica diaria para medir la respuesta inflamatoria y estimar el pronóstico en pacientes críticos es la proteína C reactiva (PCR).⁸ Se trata de una proteína pentamérica sintetizada por el hígado en respuesta a la interleucina 6, la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral alfa.^{7,9} Su valor normal es de 0,1 a 0,2 mg/dl, se eleva ante un estímulo inflamatorio en 6-8 h y llega a su pico a las 48 horas. Una vez terminado el estímulo, disminuye relativamente rápido. Estas características la hacen muy valiosa para estimar la gravedad y el pronóstico en pacientes críticos.⁹

En los ancianos, la concentración basal de PCR, por lo general, es de 2 a 4 veces más alta que en los jóvenes. Esto se debe a la presencia de un estado proinflamatorio causado por trastornos crónicos comunes en este grupo etario, como osteoartritis, problemas odontológicos, insuficiencia renal, hipertensión arterial, enfermedad coronaria y otros.¹⁰⁻¹² Además, la mayoría de los estudios publicados muestran una correlación entre la PCR y la fragilidad en los pacientes añosos, ya que dicha fragilidad parece estar estrechamente relacionada con la inflamación crónica.¹³ Por otra parte, los ancianos suelen ser susceptibles a las infecciones debido a una disminución en los mecanismos de defensa del huésped que ocurren con el envejecimiento, sumado a los cuadros médicos concomitantes.¹⁴⁻¹⁶ Sin embargo, es muy difícil comparar la respuesta inflamatoria del paciente joven con la del anciano, debido a la dificultad para cuantificar la intensidad del estímulo desencadenante.¹⁷

Liu et al han comunicado que la PCR fue útil para diagnosticar infecciones en los ancianos institucionalizados, ya que su nivel fue significativamente más alto en el grupo de pacientes infectados.¹⁸ Asimismo, se ha comprobado que la concentración de PCR ayuda al pronóstico en ancianos, ya que los valores elevados se asociaron a trastornos graves y peor pronóstico.¹⁹ En el mismo sentido, Amer et al demostraron, en 100 pacientes añosos, que la PCR fue un buen factor predictivo de muerte y que se correlacionaba con escalas pronósticas habitualmente utilizadas, como APACHE II (*Acute Physiological and Chronic Health*

Evaluation Score) y SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment Score*).²⁰

A causa de factores propios del envejecimiento, la respuesta inflamatoria en el anciano ante enfermedades graves sería menor que la del paciente joven. Por lo tanto, la PCR podría no reflejar la real gravedad del trastorno en el anciano en estado crítico y, en consecuencia, perder valor como marcador predictivo en este grupo etario. Debido a esto, y sumado a la escasa y controvertida evidencia en este sentido, el objetivo principal de este estudio fue evaluar el valor pronóstico de la PCR en ancianos con enfermedades críticas internados en una UCI polivalente.

Materiales y Métodos

Diseño, criterios de inclusión y de exclusión

Estudio retrospectivo, observacional, llevado a cabo en una UCI polivalente de tercer nivel, con capacidad docente, del Hospital "Eva Perón". Se trata de un efector público general ubicado en la ciudad de Granadero Baigorria (Gran Rosario), provincia de Santa Fe, Argentina. Dispone de 137 camas para la atención de pacientes adultos con enfermedad aguda, 14 de las cuales pertenecen a la UCI. En esta institución, no se llevan a cabo procedimientos quirúrgicos cardiovasculares centrales ni implante de órganos y tejidos, pero sí se realiza la donación de estos.

Se incluyó a todos los pacientes ingresados en la UCI entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2014, de 18 años de edad o más y una estancia mínima en la UCI de 24 horas. Las enfermedades de ingreso consideradas fueron: cardiovascular, digestiva, infecciosa, neurológica, del posoperatorio, respiratoria, sepsis y shock séptico, trauma, otra (complicaciones del embarazo, endocrinológica, hematológica, medio interno, nefrológica, no definida y toxicológica). Las variables recogidas fueron: edad, sexo y motivo de ingreso; ventilación mecánica (VM), el puntaje en las escalas APACHE II y SAPS II (*Simplified Acute Physiologic Score*) en las primeras 24 h, PCR, evolución en la UCI (favorable o muerte) y días en la UCI.

Como no estaban registradas todas las comorbilidades de los pacientes en la base de datos utilizada, no fue posible analizarlas. Se excluyó del análisis a los pacientes internados <24 h, a los menores de 18 años, a aquellos derivados a otra UCI (por no poder definir, con claridad, el resultado), y a quienes les faltaban los datos de las variables analizadas. No se realizó ningún tipo de intervención relacionada con este estudio.

Grupos: Jóvenes (G-J): pacientes <65 años; ancianos (G-A): pacientes ≥65 años.

Proteína C reactiva

Para determinar la PCR en mg/dl se utilizó el método inmunoturbidimétrico potenciado en partículas (Roche Diagnostics, GMBH®, Alemania). Se separaron

5 ml de la sangre extraída para los estudios bioquímicos de rutina en un tubo con ácido etilendiaminotetraacético tripotásico como anticoagulante, posteriormente la muestra se centrifugó a 2500 rpm durante 5 minutos. El valor de referencia fue $<0,5$ mg/dl, con una sensibilidad de $0,02$ mg/dl. La determinación de la PCR fue única y se realizó en el transcurso de las primeras 24 h, la muestra se obtuvo de la rutina bioquímica y se analizó en tiempo real.

Instrumento de registro de datos

Se utilizó el programa SATI-Q como instrumento de registro de datos y para el cálculo automático de los puntajes APACHE II y SAPS II. El programa SATI-Q es una herramienta informática usada para el registro de datos referidos a estándares de calidad, auspiciado por la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva para aquellas UCI participantes del programa *Quality Benchmarking*.²¹ La carga de datos se realizó en tiempo real y estuvo a cargo de personal médico y de enfermería debidamente capacitado.

Análisis estadístico

Se efectuó un análisis descriptivo: las variables cualitativas fueron representadas como frecuencias y porcentajes, y las variables cuantitativas se resumieron como medias y desviaciones estándar o, en caso de distribuciones asimétricas, en medianas y rango intercuartílico (p25-p75). Se aplicó el test de ji al cuadrado o el test de ji al cuadrado con corrección de Fisher, según los criterios de aplicación, para comparar variables cualitativas entre dos grupos (jóvenes y ancianos, evolución favorable y muerte). Se usó el test *t* de Student o ANOVA a dos criterios de clasificación, según el número de grupos por comparar y el tipo de variable, una vez validados los requisitos de aleatoriedad, independencia, normalidad e igualdad de varianza. En caso de no cumplirse el requisito de normalidad, se empleó el test de U de Mann-Whitney. Además, se determinaron los intervalos de confianza del 95% (IC95%). En todos los contrastes de hipótesis, se consideró un nivel de significación de $p < 0,05$. La PCR fue evaluada siempre mediante variable continua. La asociación entre las variables (APACHE II, SAPS II y PCR) se analizó mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman. Se realizó un análisis de regresión logística multivariable para expresar la fuerza de la asociación entre muerte y PCR ajustada por factores de confusión (variables que resultaron significativas previamente en un análisis de regresión univariante). Para evaluar la capacidad predictiva de la PCR, se analizaron las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) y el área bajo la curva (*area under the curve*, AUC), con sus IC95%. Para evaluar la calibración, se empleó el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa informático SPSS PASW Statistics® (IBM Corporation, NY, Estados Unidos).

Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital “Eva Perón”, el cual autorizó su realización sin la obtención del consentimiento informado dado su carácter puramente observacional y retrospectivo. La determinación de la PCR es una rutina para todos los pacientes que ingresan en la UCI. Para proteger la confidencialidad de los pacientes, el nombre y el apellido fueron reemplazados por un código alfanumérico. Esta información sólo fue manejada por los autores y, por ningún motivo, estuvo en conocimiento de personas ajenas al estudio.

Resultados

Durante el período de observación, 4502 pacientes ingresaron en la UCI. De ellos, 708 fueron excluidos del análisis, y quedaron 3794 como población de análisis. De estos, 3024 pacientes integraron el G-J y 770, el G-A (Figura 1). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las principales variables disponibles de los pacientes excluidos del análisis respecto de las de la población estudiada. La media de edad de dicha muestra analizada fue de 50,72 años (DE $\pm 17,12$) y el 64,60% eran varones. La media del puntaje APACHE II fue de 14,60 (DE $\pm 8,73$) y la de la escala SAPS II, de 36,17 (DE $\pm 19,50$), mientras que la mediana de la PCR fue de 2,50 mg/dl (rango 0,50-10,20). La razón de mortalidad estandarizada durante el período estudiado y calculada por APACHE II fue de 1,09. La mediana de estancia en la UCI fue de 3 días (rango 2-7), el 44,39% requirió VM durante su estancia y la tasa de mortalidad en la UCI fue del 23,75% (901 pacientes).

Las características, variables clínicas y datos evolutivos de la muestra, según el grupo etario, se muestran en la Tabla 1. Con respecto a la enfermedad de ingreso, la cardiovascular fue la que predominó en ambos grupos, seguida por el posoperatorio. Cabe resaltar que los integrantes del G-A tenían puntajes más elevados en las escalas APACHE II y SAPS II, así como valores de PCR más altos que los del G-J. Además, la tasa de mortalidad del G-A fue mayor que la del G-J. En la Tabla 2, se describen las diferencias en las distintas variables entre los pacientes que fallecieron en la UCI y los que no, para cada grupo etario. Debemos resaltar que la enfermedad de ingreso que mostró la tasa de mortalidad más alta en ambos grupos etarios fue la sepsis y el shock séptico. Los individuos que murieron tuvieron puntajes APACHE II y SAPS II más elevados, valores más altos de PCR, mayor requerimiento de VM y más días de estancia en la UCI, en relación con los que sobrevivieron.

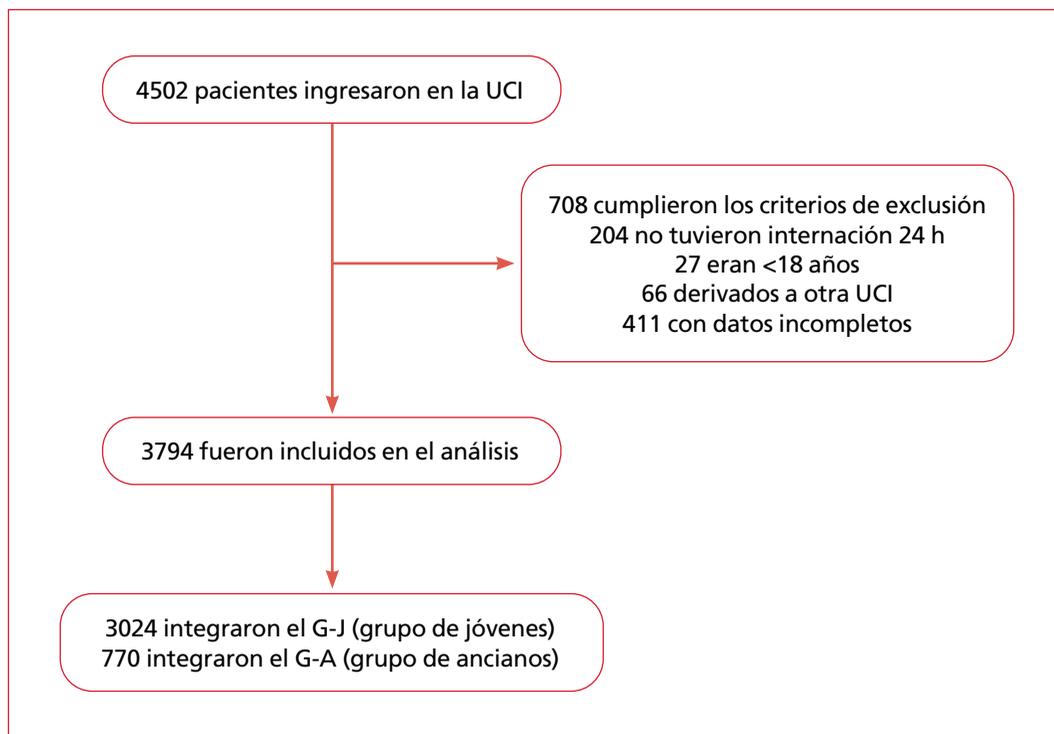


Figura 1. Flujo de pacientes.

TABLA 1
 Características generales de los 3794 pacientes incluidos en el estudio, según grupo etario

Características	Grupo de jóvenes (<65 años) (n = 3024)	Grupo de ancianos (≥65 años) (n = 770)	p
Edad, mediana (RI)	49 (33-57)	71 (67-77)	0,00
Sexo masculino, n (%)	1960 (64,8)	491 (63,8)	0,29
Enfermedad de ingreso, n (%)			
- Cardiovascular	572 (18,9)	176 (22,9)	0,015
- Digestiva	176 (5,8)	35 (4,5)	0,187
- Infecciosa	182 (6)	43 (5,6)	0,732
- Neurológica	279 (9,2)	82 (10,6)	0,242
- Otra	237 (7,8)	31 (4)	0,000
- Posoperatorio	487 (16,1)	169 (21,9)	0,000
- Respiratoria	360 (11,9)	109 (14,2)	0,098
- Sepsis y shock séptico	281 (9,3)	110 (14,3)	0,000
- Trauma	450 (14,9)	15 (1,9)	0,000
Puntaje APACHE II, mediana (RI)	12 (7-19)	17 (12-24)	0,00
Puntaje SAPS II, mediana (RI)	30 (19-45)	40 (29-58)	0,00
Proteína C reactiva (mg/dl), mediana (RI)	2,15 (0,50-9,65)	3,95 (0,80-12,30)	0,00
Ventilación mecánica, n (%)	1331 (44)	353 (45,8)	0,18
Días de estancia en la UCI, mediana (RI)	3 (2-7)	4 (2-8)	0,48
Mortalidad, n (%)	635 (21)	266 (34,5)	0,00

APACHE (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*), SAPS (*Simplified Acute Physiology Score*), RI = rango intercuartílico, UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.

TABLA 2
 Distribución de las variables según la evolución en jóvenes y ancianos

Características	Jóvenes (<65 años) (n = 3024)			Ancianos (≥65 años) (n = 770)		
	Favorable n = 2389 (79%)	Muerte n = 635 (21%)	p	Favorable n = 504 (65,5%)	Muerte n = 266 (34,5%)	p
Edad, mediana (RI)	47 (32-57)	52 (41-59)	0,00	71 (67-77)	72 (67-78)	0,17
Sexo masculino, n (%)	1542 (64,5)	418 (65,8)	0,27	324 (64,3)	167 (62,8)	0,33
Enfermedad de ingreso, n (%)						
- Cardiovascular	531 (92,8)	41 (7,2)	0,00	149 (84,7)	27 (15,3)	0,00
- Digestiva	135 (76,7)	41 (23,3)	0,44	26 (74,3)	9 (25,7)	0,28
- Infecciosa	138 (75,8)	44 (24,2)	0,30	30 (69,8)	13 (30,2)	0,62
- Neurológica	178 (63,8)	101(36,2)	0,00	45 (54,9)	37 (45,1)	0,03
- Otra	213 (89,9)	24 (10,1)	0,00	19 (61,3)	12 (38,7)	0,70
- Posoperatorio	450 (92,4)	37 (7,6)	0,00	143 (84,6)	26 (15,4)	0,00
- Respiratoria	238 (66,1)	122 (23,9)	0,00	56 (51,4)	53 (48,6)	0,00
- Sepsis y shock séptico	129 (45,9)	152 (54,1)	0,00	29 (26,4)	81 (73,6)	0,00
- Trauma	377 (83,8)	73 (16,2)	0,00	7 (46,7)	8 (53,3)	0,16
Puntaje APACHE II, mediana (RI)	10 (6-16)	21 (15-26)	0,00	14 (10-19)	23,50 (19-29)	0,00
Puntaje SAPS II, mediana (RI)	26 (18-38)	52 (37,5-66)	0,00	35 (27-46)	59 (43-74)	0,00
Proteína C reactiva (mg/dl), mediana (RI)	1,6 (0,4-7,4)	5,7 (1-16,25)	0,00	2,50 (0,6-9,8)	8,35 (2,4-17,5)	0,00
Ventilación mecánica, n (%)	727 (30,4)	604 (95,1)	0,00	107 (21,2)	246 (92,5)	0,00
Días de estancia en UCI, mediana (RI)	3 (2-6)	5 (2-11)	0,00	3 (2-6)	5 (2-12)	0,00

APACHE (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*), SAPS (*Simplified Acute Physiology Score*), RI = rango intercuartílico, UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.

En la comparación de los promedios de PCR con un modelo ANOVA que considera simultáneamente dos criterios de clasificación (grupos de edad y resultado) y su interacción, se encontró que esta última no presentaba significancia estadística ($p = 0,245$) y que sí hubo efecto significativo de la edad (menores o mayores de 65 años, $p = 0,008$) y del resultado (supervivientes o fallecidos, $p = 0,000$) (Figura 2). La correlación del puntaje APACHE II con el de SAPS II fue de 0,724 ($p = 0,000$); la del puntaje APACHE II con la PCR, 0,215 ($p = 0,000$) y la del puntaje SAPS II con la PCR 0,237 ($p = 0,000$).

La PCR presenta significación estadística en modelos de regresión logística binaria como factor predictivo de muerte en ambos grupos de edad, ajustando por requerimiento de VM y gravedad según las escalas APACHE II y SAPS II ($p < 0,001$ en el G-J [Tabla 3], y $p = 0,008$ en el G-A [Tabla 4]). Con respecto a la clasificación correcta de la tasa de mortalidad global por parte del modelo de regresión logística, el 83,7% fue clasificado correctamente en el G-J, y el 76,1%, en el G-A. Las curvas ROC de la PCR para predecir la muerte en la UCI muestran una similar capacidad predictiva para jóvenes ($AUC = 0,738$; $IC95\% 0,720-$

$0,755$) y ancianos ($AUC = 0,738$; $IC95\% 0,710-0,765$). Para valores de PCR >1 mg/dl, la especificidad y la sensibilidad fueron del 40,7% y 75,4%, respectivamente, en el G-J, mientras que, en el G-A, fueron de 31,9% y 84,6%, respectivamente. Para valores de PCR >10 mg/dl, la especificidad fue del 79,2%, pero la sensibilidad, de tan sólo el 39,1% en el G-J. Con igual valor de corte de PCR, la especificidad fue del 76,2% y la sensibilidad, del 43,2% en el G-A. El punto de corte con mayor especificidad y sensibilidad en el G-J lo constituye un valor de PCR de 7,15 mg/dl (especificidad 74,6% y sensibilidad 45,2%), mientras que, en el G-A, es de 4,75 mg/dl (especificidad 61,7% y sensibilidad 62,4%). La calibración de los modelos indica un buen ajuste en el G-J y un ajuste insuficiente en el G-A (valor p del test de Hosmer-Lemeshow = 0,236 y 0,013, respectivamente).

Discusión

Este estudio, diseñado para evaluar el valor pronóstico de los niveles sanguíneos de PCR en ancianos, al ingresar en una UCI polivalente, muestra que las

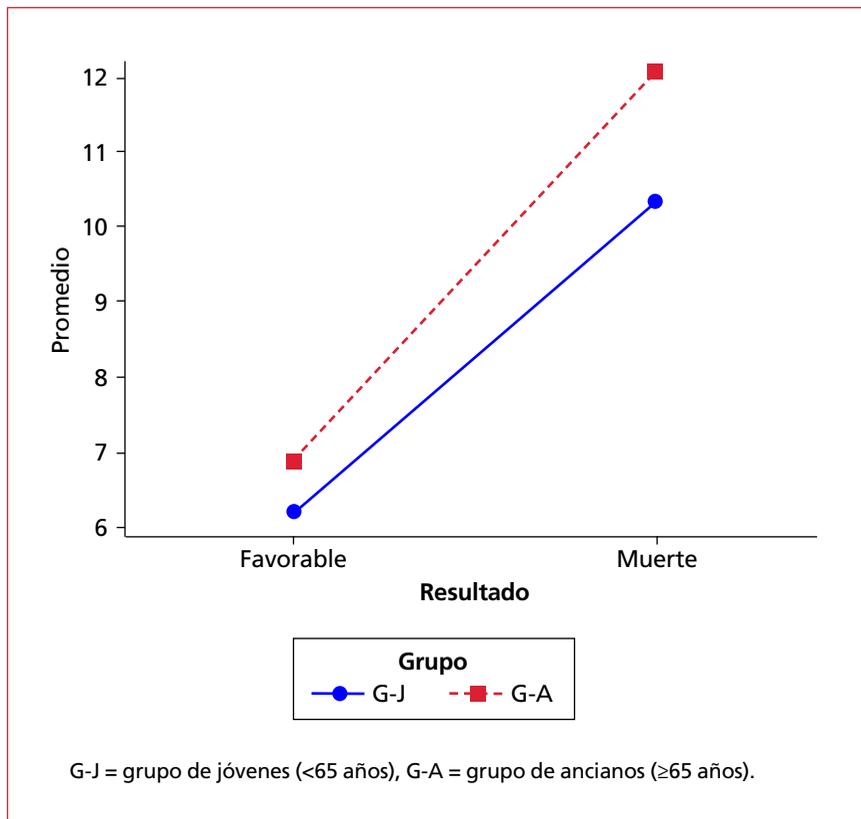


Figura 2. Niveles medios de la proteína C reactiva (PCR) por grupos etarios y evolución en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

TABLA 3
 Resultados del modelo de regresión logística para evaluar la capacidad predictiva de la PCR en la evolución a la muerte dentro de la UCI, en el Grupo de Jóvenes (<65 años)

Variables	Odds ratio	IC95%	p
Puntaje APACHE II	1,048	1,029-1,067	0,000
Puntaje SAPS II	1,026	1,018-1,034	0,000
Proteína C reactiva (mg/dl)	1,018	1,008-1,028	0,000
Ventilación mecánica	18,384	12,429-27,191	0,000

APACHE (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*), SAPS (*Simplified Acute Physiology Score*).

TABLA 4
 Resultados del modelo de regresión logística para evaluar la capacidad predictiva de la PCR en la evolución a la muerte dentro de la UCI del grupo de ancianos (≥65 años)

Variables	Odds ratio	IC95%	p
Puntaje APACHE II	1,055	1,023-1,088	0,001
Puntaje SAPS II	1,013	1,001-1,026	0,049
Proteína C reactiva (mg/dl)	1,026	1,007-1,046	0,008
Ventilación mecánica	23,220	13,389-40,270	0,000

APACHE (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*), SAPS (*Simplified Acute Physiology Score*).

concentraciones obtenidas fueron más altas en los pacientes que fallecieron, en ambos grupos etarios. Concretamente, podemos considerar que la PCR presenta una significación estadística en modelos de regresión logística binaria como factor predictivo de muerte en ambos grupos de edad, ajustando por requerimiento de VM y gravedad según las escalas APACHE II y SAPS II. Estos resultados avalan la utilidad de la PCR como herramienta para predecir la muerte en la UCI para los intensivistas, tanto en pacientes jóvenes como en ancianos con enfermedad crítica.

La principal ventaja de la PCR reside en su utilidad como herramienta diagnóstica y marcador serológico predictivo de la evolución de múltiples entidades nosológicas, como sepsis, neumonía, apendicitis, pancreatitis aguda, enfermedad inflamatoria pelviana, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca aguda, etc.^{6,7,22,23} En un estudio de 56 pacientes, se halló que el papel diagnóstico de la PCR no era claro al comienzo de los síntomas de apendicitis, aunque sí ganaba valor al medirla luego de 12 h de síntomas.²⁴ Esta característica bioquímica cinética en la evolución de las enfermedades respecto de la PCR conforma su potencial fortaleza, aunque no pudimos evaluar dicho resultado en nuestro estudio, por tener una medición única inicial. A pesar de esto, en un estudio de dos biomarcadores (PCR y procalcitonina) como factores pronósticos de la neumonía asociada a la VM, la PCR no resultó útil para determinar el pronóstico a los 28 días, ni siquiera en sucesivas mediciones luego del diagnóstico de dicha entidad.²⁵ Aunque, en pacientes con neumonía aguda extrahospitalaria, la PCR fue muy útil para predecir eventos clínicos adversos desde su medición al ingresar en el hospital, sumado a su utilidad para predecir la muerte al medirla desde el tercer día del ingreso.²⁶ Respecto de la insuficiencia cardíaca aguda, un estudio diseñado para evaluar a la PCR como factor pronóstico de dicho cuadro en ancianos, no pudo demostrar esta asociación con la muerte o el reingreso a los tres meses.²⁷ Dicha población tenía una mediana de edad casi 10 años mayor que la nuestra (80 vs. 71), sumado a que menos del 30% presentaba infección como causa de insuficiencia cardíaca aguda y hubo comorbilidades no evaluadas, lo que pudo haber generado estos resultados negativos, que se contraponen con otros donde sí se denotó la utilidad de la PCR como factor pronóstico en la insuficiencia cardíaca aguda, aunque en pacientes más jóvenes.²⁸

Además de lo mencionado en el párrafo precedente, existen otros estudios con resultados diferentes sobre la capacidad predictiva de la PCR, ya que no todos pudieron demostrar una correlación entre la concentración de PCR al ingreso y la supervivencia de los pacientes.²⁹⁻³² Sin embargo, desde el estudio pionero de Lobo et al,³³ donde confirmaron la relación entre las concentraciones de PCR, la gravedad de la disfunción orgánica múltiple y la muerte, se han publicado otros

que también han evaluado el papel pronóstico de las concentraciones sanguíneas de PCR en pacientes críticos mediante estudios de casos y controles,^{34,35} otros análisis multivariados,³⁶⁻³⁹ e incluso un metanálisis de 14 estudios heterogéneos,⁴⁰ buscando predecir desenlaces clínicos adversos, ya sea la muerte o reingresos en la UCI. La mayoría de estos estudios han comunicado que valores elevados de PCR al ingresar en la UCI predicen estos eventos futuros adversos o se asocian a ellos. Sin embargo, ninguna de estas publicaciones ha realizado subanálisis en pacientes ancianos.

Liu et al publicaron que la PCR resultó útil para el diagnóstico de las infecciones precoces en los ancianos, especialmente cuando otros marcadores están ausentes.¹⁸ A su vez, Hogarth et al demostraron que la PCR tuvo una buena capacidad pronóstica en una población con una edad promedio >80 años.¹⁹ Sumado a esto, Burlaud et al informaron que la PCR era un buen factor predictivo de muerte a los 60 días en ancianos con sepsis intrahospitalaria,⁴¹ y otros autores también comparten similares resultados.^{42,43} En estos estudios, si bien se demostró la utilidad de la PCR para el diagnóstico y el pronóstico en la población anciana, los enfermos incluidos no padecían enfermedades críticas y el tamaño de la muestra era reducido. Además, en contraposición con los estudios mencionados, en un estudio prospectivo italiano con una cohorte numerosa de ancianos, no pudo demostrarse una asociación positiva significativa entre la PCR al ingreso y la muerte en un modelo de evaluación multidimensional geriátrica.⁴⁴ Estas discrepancias podrían explicarse con la hipótesis de considerar al aumento de PCR y su asociación con la muerte, como un epifenómeno, donde la respuesta inflamatoria inicial podría traducir un estado funcional y de salud más deficiente previo, condicionado por una mayor carga de comorbilidades o fragilidad.⁴⁵

Uno de los pocos estudios realizados en pacientes añosos internados en una UCI es el de Amer et al, quienes concluyeron en que la PCR resultó útil para reflejar y predecir el pronóstico en esta población. Sin embargo, la principal debilidad de ese estudio fue el pequeño tamaño de la muestra, sumado a la falta de confrontación con un grupo de pacientes jóvenes.²⁰ La edad del G-A de nuestra muestra fue menor que la de dichos estudios, aunque la gravedad fue similar.

Por otra parte, en nuestra serie, debemos destacar que la gravedad entre los dos grupos etarios tuvo una significativa diferencia entre estos, manifestada a través de las escalas de gravedad (APACHE II y SAPS II), estos puntajes fueron más altos en el G-A. Esto seguramente se vio influenciado por el propio efecto que ejerció la edad en el cálculo de las escalas, ya que forma parte de ellas. Sin embargo, es probable que no haya sido la única variable que desempeñó el efecto, debido a que otras que forman parte de los cálculos también participaron. Dentro de estas pode-

mos identificar al mayor porcentaje de sepsis y shock séptico que presentó el G-A (14,3% vs. 9,3%). Con esto queremos denotar que la mayor gravedad del G-A que reflejan las escalas podría haber estado influenciada por múltiples parámetros, además de la edad, como las comorbilidades previas y un estado funcional y de salud previo más deficiente, que condicionarían la manera de afrontar los estados patológicos agudos. Además, esta diferencia en las escalas se tradujo en una mayor tasa de mortalidad del G-A (34,5% vs. 21%).

El porcentaje de pacientes que requirió VM fue similar en ambos grupos etarios. Pero si analizamos esto para cada grupo etario según la evolución, vemos que la VM se correlacionó con una mayor tasa de mortalidad en la UCI de manera altamente significativa, ya que más del 90% de los pacientes que murieron en ambos grupos etarios la requirieron; mientras que menos del 30% de los individuos con evolución favorable la necesitaron, y confirmado en los análisis de regresión logística. Esto coincide con la literatura al señalar que la VM se comporta como un factor pronóstico de muerte en las UCI.^{46,47} Un fenómeno similar se observó con respecto a los días de estancia en la UCI, que fueron significativamente menos en los pacientes que sobrevivieron con respecto a los que no lo hicieron, lo que coincide con hallazgos previos.³³

La correlación del puntaje APACHE II con el puntaje SAPS II fue positiva y fuerte (0,724; $p = 0,000$). Sin embargo, la del puntaje APACHE II con la PCR (0,215; $p = 0,000$) y la del puntaje SAPS II con la PCR (0,237; $p = 0,000$) fueron menores, pero se correlacionaron directamente. Esto confirma la utilidad de la PCR como herramienta predictiva precoz, ya que permite estimar el pronóstico de evolución sin necesidad de aguardar que se cumplan las 24 h necesarias para calcular el puntaje APACHE II o el SAPS II. Esto coincide con lo hallado por Prieto et al²³ entre el puntaje APACHE II y la PCR (coeficiente de correlación de Spearman, $r = 0,27$; $p < 0,01$). Este fenómeno podría explicarse por el momento en que se midió la PCR, dado que Presterl et al hallaron una baja correlación entre la escala APACHE III y la PCR en el primer día de internación de un grupo de pacientes con sepsis, pero esta correlación mejoró a partir del segundo día de hospitalización.⁴⁸

En los modelos de regresión logística binaria, la PCR presentó significancia estadística como factor predictivo de muerte, ajustando por requerimiento de VM y gravedad según los puntajes APACHE II y SAPS II, en ambos grupos etarios. Además, a través de las curvas ROC, se demostró una similar capacidad predictiva del biomarcador en ambos grupos, ya que las AUC fueron superiores a 0,73. Los porcentajes de pacientes bien clasificados fueron 83,7% en el G-J y 76,1% en el G-A. La calibración de los modelos indica un buen ajuste en el G-J y un ajuste insuficiente en el G-A (valor p del test de Hosmer-Lemeshow = 0,236

y 0,013, respectivamente). Esto podría explicarse por las características particulares que presentó el G-A. Inicialmente, por razones obvias del diseño del estudio, la edad de los pacientes de este grupo fue mayor que la del G-J, sumado a la mayor gravedad y la diferencia en las enfermedades de ingreso. En el G-A, hubo un porcentaje más alto de enfermedad cardiovascular, posoperatoria y sepsis y shock séptico que en el G-J, a expensas de una considerablemente baja fracción de pacientes con trauma. Cuando la discriminación y la calibración no concuerdan, es posible que el ajuste sea mejor para un subgrupo de individuos, como aquellos con mayor riesgo, y se deban comparar los riesgos previstos para estos subgrupos.⁴⁹

La primera debilidad es que el estudio se llevó a cabo en un único centro y, por lo tanto, no es extrapolable a todas las poblaciones, aunque sí es útil para nuestro centro. Otra debilidad es la falta de antecedentes importantes, como las comorbilidades, que imposibilitaron evaluar su influencia en el valor de la PCR y el pronóstico, sumado a la falta de sucesivas mediciones de la PCR, que hubiese sido importante evaluar, ya que, teniendo en cuenta que la curva de PCR se modifica en las primeras 8 h, puede ser distinto un valor tomado a la hora de ingreso o a las 12 h.

Si bien la mayor parte de la población estudiada integraba el G-J, el gran tamaño de la muestra a lo largo de casi 10 años de ingresos en la UCI le da el suficiente poder al estudio para obtener resultados confiables, además de que la muestra es local, lo que convierte a estas características en sus principales fortalezas.

Conclusión

En nuestro estudio, la determinación de la PCR sérica al ingresar en una UCI polivalente fue útil para predecir la muerte de un paciente anciano en estado crítico, en ese ámbito.

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Fernandez Portales J, Garcia Robles JA, Jimenez Candil J, et al. [Utility of the serum biochemical markers CPK, CPK MB mass, myoglobin, and cardiac troponin T in a chest pain unit. Which marker determinations should be requested and when?]. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 913-920.
2. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation* 2007; 115: e356-e375.

3. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350: 647-654.
4. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H, Canadian Multi-center Improved Management of Patients With Congestive Heart Failure Study I. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation* 2007; 115: 3103-3110.
5. Gupta RT, Kakarla RK, Kirshenbaum KJ, Tapson VF. D-dimers and efficacy of clinical risk estimation algorithms: sensitivity in evaluation of acute pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 425-430.
6. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010; 14: R15.
7. Moretti D, Ramirez MM, Settecase CJ, Bagilet DH, Quagliano MB. [Usefulness of procalcitonin upon admission to intensive care in the diagnosis and prognosis of sepsis]. *Med Intensiva* 2013; 37: 156-162.
8. Lobo SM, Lobo FR. Markers and mediators of inflammatory response in infection and sepsis. *Rev Bras Ter Intensiva* 2007; 19: 210-215.
9. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-454.
10. Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol* 2004; 39: 687-699.
11. Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, et al. The origins of age-related proinflammatory state. *Blood* 2005; 105: 2294-2299.
12. Ballou SP, Lozanski FB, Hodder S, et al. Quantitative and qualitative alterations of acute-phase proteins in healthy elderly persons. *Age Ageing* 1996; 25: 224-230.
13. Velissaris D, Pantzaris N, Koniari I, et al. C-Reactive protein and frailty in the elderly: A literature review. *J Clin Med Res* 2017; 9: 461-465.
14. Drame M, Jovenin N, Novella JL, et al. Predicting early mortality among elderly patients hospitalised in medical wards via emergency department: the SAFES cohort study. *J Nutr Health Aging* 2008; 12: 599-604.
15. Einsiedel LJ, Fernandes LA, Woodman RJ. Racial disparities in infection-related mortality at Alice Springs Hospital, Central Australia, 2000-2005. *Med J Aust* 2008; 188: 568-571.
16. Shapiro N, Howell MD, Bates DW, Angus DC, Ngo L, Talmor D. The association of sepsis syndrome and organ dysfunction with mortality in emergency department patients with suspected infection. *Ann Emerg Med* 2006; 48: 583-590, 90 e1.
17. Woo J, Arumanayagam M, MacDonald D, Woo KS. A comparison of the acute-phase response in middle aged and elderly patients. *Postgrad Med J* 1989; 65: 7-9.
18. Liu A, Bui T, Van Nguyen H, Ong B, Shen Q, Kamalaseena D. Serum C-reactive protein as a biomarker for early detection of bacterial infection in the older patient. *Age Ageing* 2010; 39: 559-565.
19. Hogarth MB, Gallimore R, Savage P, et al. Acute phase proteins, C-reactive protein and serum amyloid A protein, as prognostic markers in the elderly inpatient. *Age Ageing* 1997; 26: 153-158.
20. Amer MS, Hamza SA, Mahmoud AH, Abou-Ziyan SH. The relationship between C - reactive protein and outcome in critically ill elderly. *Life Sci J* 2013; 10: 2261-2265.
21. Programa SATI-Q: <http://www.hardineros.com.ar/satiq/>.
22. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med* 1999; 17: 1019-1025.
23. Prieto MF, Kilstein J, Bagilet D, Pezzotto SM. [C-reactive protein as a marker of mortality in intensive care unit]. *Med Intensiva* 2008; 32: 424-430.
24. Albu E, Miller BM, Choi Y, Lakhanpal S, Murthy RN, Gerst PH. Diagnostic value of C-reactive protein in acute appendicitis. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 49-51.
25. Tanriverdi H, Tor MM, Kart L, Altin R, Atalay F, Sumbuloglu V. Prognostic value of serum procalcitonin and C-reactive protein levels in critically ill patients who developed ventilator-associated pneumonia. *Ann Thorac Med* 2015; 10: 137-142.
26. Zhydkov A, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Utility of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cells alone and in combination for the prediction of clinical outcomes in community-acquired pneumonia. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53: 559-566.
27. Chivite D, Franco J, Formiga F, et al. The short-term prognostic value of C-reactive protein in elderly patients with acute heart failure. *Rev Clin Esp* 2019; 219: 10-17.
28. Minami Y, Kajimoto K, Sato N, Hagiwara N, Takano T, Investigators AS. C-reactive protein level on admission and time to and cause of death in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2017; 3: 148-156.
29. Sellar-Perez G, Herrera-Gutierrez ME, Lebron-Gallardo M, de Toro-Peinado I, Martin-Hita L, Porrás-Ballesteros JA. [Serum C-reactive protein as a marker of outcome and infection in critical care patients]. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 761-765.
30. Pettila V, Pentti J, Pettila M, Takkunen O, Jousela I. Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30: 271-275.
31. Claeys R, Vinken S, Spapen H, et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med* 2002; 30: 757-762.
32. Morales Erazo A, Cardona Arango D. [Prognostic factors of early 30-day mortality in elderly patients admitted to an emergency department]. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2017; 52: 257-260.
33. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123: 2043-2049.
34. Litton E, Ho KM, Chamberlain J, Dobb GJ, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a nested case-control study. *Crit Care Resusc* 2007; 9: 19-25.
35. Ho KM, Dobb GJ, Lee KY, Towler SC, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of intensive care unit readmission: a nested case-control study. *J Crit Care* 2006; 21: 259-265.
36. Ho KM, Lee KY, Dobb GJ, Webb SA. C-reactive protein concentration as a predictor of in-hospital mortality after ICU discharge: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2008; 34: 481-487.
37. Al-Subaie N, Reynolds T, Myers A, et al. C-reactive protein as a predictor of outcome after discharge from the intensive care: a prospective observational study. *Br J Anaesth* 2010; 105: 318-325.
38. Ranzani OT, Prada LF, Zampieri FG, et al. Failure to reduce C-reactive protein levels more than 25% in the last 24 hours before intensive care unit discharge predicts higher in-hospital mortality: a cohort study. *J Crit Care* 2012; 27: 525 e9-15.
39. Gulcher SS, Bruins NA, Kingma WP, Boerma EC. Elevated C-reactive protein levels at ICU discharge as a predictor of ICU outcome: a retrospective cohort study. *Ann Intensive Care* 2016; 6: 5.
40. Zhang Z, Ni H. C-reactive protein as a predictor of mortality in critically ill patients: a meta-analysis and systematic review. *Anaesth Intensive Care* 2011; 39: 854-861.

41. Burlaud A, Mathieu D, Falissard B, Trivalle C. Mortality and bloodstream infections in geriatrics units. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 51: e106-9.
42. de Gelder J, Lucke JA, Heim N, et al. Predicting mortality in acutely hospitalized older patients: a retrospective cohort study. *Intern Emerg Med* 2016; 11: 587-594.
43. Nouvenne A, Ticinesi A, Lauretani F, et al. The prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein and prealbumin for short-term mortality in acutely hospitalized multimorbid elderly patients: A prospective cohort study. *J Nutr Health Aging* 2016; 20: 462-468.
44. Comba M, Fonte G, Isaia G, et al. Cardiac and inflammatory biomarkers and in-hospital mortality in older medical patients. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 68-72.
45. Ticinesi A, Lauretani F, Nouvenne A, et al. C-reactive protein (CRP) measurement in geriatric patients hospitalized for acute infection. *Eur J Intern Med* 2017; 37: 7-12.
46. Gajic O, Afessa B, Thompson BT, et al. Prediction of death and prolonged mechanical ventilation in acute lung injury. *Crit Care* 2007; 11: R53.
47. Sudarsanam TD, Jeyaseelan L, Thomas K, John G. Predictors of mortality in mechanically ventilated patients. *Postgrad Med J* 2005; 81: 780-783.
48. Presterl E, Staudinger T, Pettermann M, et al. Cytokine profile and correlation to the APACHE III and MPM II scores in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 825-832.
49. Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation* 2007; 115: 928-935.

Cómo citar este artículo: Rocchetti NS, Bagilet DH, Settecase CJ. Valor pronóstico de la proteína C reactiva en ancianos con enfermedades críticas. RATI. 2020;37(1)7-16.

