

11237  
281  
162



Universidad Nacional Autónoma de México



FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios de Posgrado

DIRECCION GENERAL DE SERVICIOS MEDICOS DEL D. D. F.  
DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA MEDICA  
DEPARTAMENTO DE POSGRADO

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MEDICA

VALOR DE LA PROTEINA C REACTIVA EN EL  
DIAGNOSTICO DE SEPSIS NEONATAL

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

P R E S E N T A :

DR. EDUARDO RODRIGUEZ BUCHELI JIMENEZ  
PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

Director de Tesis:  
DR. CARLOS FERNANDEZ LEGARDA



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODO	5
RESULTADOS	6
DISCUSION Y COMENTARIO	12
CONCLUSIONES	14
RESUMEN	16
BIBLIOGRAFIA	17

En la última década, se han efectuado diversos estudios en los cuales se menciona la utilidad de la determinación de la proteína c reactiva en los procesos infecciosos, para el diagnóstico precoz de infección bacteriana ( 1,4,5,6,14,15 ), ya que existe una etapa del proceso infeccioso que evoluciona subclínicamente y para el cual existen pocas pruebas o índices diagnósticos, los cuales se mencionan más adelante.

Algunos autores (2,3,11 ) menosprecian la utilidad de la determinación de proteína c reactiva, refiriéndose al hecho de ser una prueba que persiste elevada pese al tratamiento antiinfeccioso, sin embargo otros autores ( 12,14,15 ) en contraposición, mencionan que es una prueba de utilidad, debido a que de persistir elevados sus niveles séricos, deberán buscarse fallas en el tratamiento o complicaciones.

La determinación de proteína c reactiva, se ha utilizado con éxito en el diagnóstico precoz de procesos infecciosos bacterianos, de donde los cuadros semejarían un proceso viral ( 5,6).

También Evans (4), Philip (12) y Stave (15), destacan su utilidad en el diagnóstico de pacientes con factores de riesgo de morbilidad. Por su parte Alistar (14), menciona la importancia de la titula

ción de proteína c reactiva en la fase aguda de infección y/o inflamación de otra etiología, ya que en el adulto se puede elevar hasta 3000 veces su valor sanguíneo normal ( 10 mcg/dl ) (15). En el recién nacido, la proteína c reactiva no se encuentra presente (1) y cuando se llega a determinar en esta etapa, se considera que es debido a un proceso infeccioso.

Para el paciente neonatal catalogado potencialmente como séptico, existen múltiples pruebas de diagnóstico, de las cuales ninguna es específica y sólo se toman como índice de proceso infeccioso de tipo septicémico cuando se llegan a encontrar positivas o con títulos elevados; dentro de estas pruebas se encuentran las siguientes agrupadas en dos áreas :

1) Pruebas directas : El hemocultivo, la cual es una prueba específica de septicemia cuando resulta positiva, sin embargo, tiene el inconveniente de obtenerse los resultados de 48 a 72 horas posteriores a su realización, por lo cual, tenemos que recurrir a pruebas indirectas.

2) Pruebas indirectas :

A) Índices hematológicos :

- Plaquetas : con valores normales de 250 a 400 mil/dl

presentando trombocitopenia cuando hay invasión bacteriana de la médula ósea, afectando a las células madre de la serie megacariocítica, considerando que si sus valores son inferiores a 100 mil, el paciente se encuentra cursando con un proceso infeccioso ( etapa neonatal ) predominantemente.

- Índice de relación bandas/neutrófilos : Considerándose su valor normal o negativo  $< 0.2$  y positivo  $> 0.2$  (17) , debiendo tener en cuenta que durante la etapa neonatal los valores hemáticos son muy variables, por lo que se debe tener cuidado en su interpretación, valorando de acuerdo al cuadro clínico.

- Leucopenia : Sus valores normales durante la etapa neonatal van de 9 a 36 mil por cc , teniendo un significado semejante a la cuenta de plaquetas.

- El índice de Mizrahi ( 7,16 ) : El cual es un método matemático del que los valores en el lactante son : mayor de 4 negativo, de 2 a 4 sospechoso y menor de 2 positivo, cifras aún no estandarizadas en la etapa neonatal y a la cual recurrimos comúnmente ante un paciente potencialmente séptico.

- La velocidad de sedimentación globular : Prueba que se efectúa en un tubo de hematocrito o microhematocrito, siendo sus

valores en la etapa neonatal de 0 - 20 mm/h, Abdo ( 18 ) en su estudio concluye " que es una prueba que se encuentra acelerada cuando la determinó en niños con bronconeumonía, gastroenteritis, septicemia; sin encontrar una relación con el agente causal en comparación con niños sanos " . Así mismo observó, " que en niños que fallecieron posteriormente por septicemia, presentaron un descenso en las cifras de sedimentación globular " , invalidando la hipótesis la cual menciona que al disminuir la velocidad de sedimentación globular el paciente presentaba mejoría.

B ) Índice Inmunológico :

Son pruebas sofisticadas, costosas, por lo que habitualmente no las incluimos en los protocolos de estudio del paciente potencialmente séptico. Dentro de este grupo tenemos la determinación de toxinas bacterianas por electroinmunoforesis o por coagulación de endotoxinas, etc.

C ) Índice histológico :

Pruebas entre las que tenemos a la determinación de la proteína c reactiva, que en forma semejante a otras proteínas ( alfa-1-antitripsina, proteína A amiloide, etc ) (15) se produce en el organismo como respuesta a un proceso inflamatorio o infeccioso

inespecífico; siendo una proteína constituida por 5 polipéptidos idénticos, no glicosilados, con peso molecular de 100 a 144 mil (1,6,9,15). Sirviéndonos de auxiliar en el diagnóstico de sepsis durante la etapa neonatal; de encontrarla positiva, independientemente de los valores séricos que se obtengan (1), así mismo es importante considerar, que cuando la prueba es negativa no excluye infección. Cuando el hemocultivo resulta positivo la proteína c reactiva se invalida.

Para el presente trabajo pretendemos que la proteína c reactiva se incluya en los protocolos de estudio del paciente catalogado como séptico durante la etapa neonatal, ya que funcionaría como una prueba temprana de inflamación y/o infección, comparándola con otros índices de sepsis ya consignados en líneas previas.

#### MATERIAL Y METODO

El presente trabajo de investigación clínica, se efectuó en el Hospital Pediátrico San Juan de Aragón y el Hospital Gregorio Salas, de la Dirección General de Servicios Médicos del Departamento del Distrito Federal, donde estudiamos a 61 recién nacidos sin malformaciones congénitas ni prematurez y sin importar la vía de nacimiento (abdominal-vaginal) . Formamos el grupo 1 con neonatos que presenta-

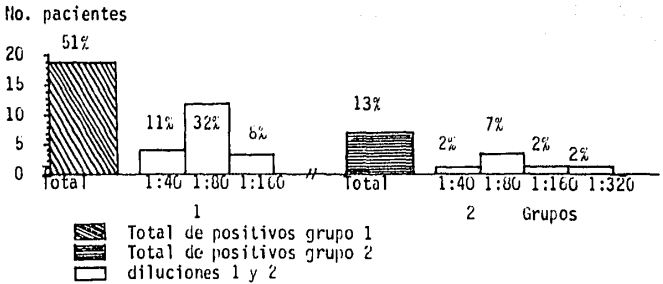


ban factores predisponentes de sepsis como son : fiebre materna, -  
ruptura prematura de membranas mayor de 12 horas, instrumentación -  
obstétrica, atención de parto en medio séptico y/o por persona no ca-  
lificada, maniobras de reanimación y cateterización de vasos umbili-  
cales. El grupo 2 constituido por 44 niños los cuales no presentaron  
factores de riesgo de sepsis. A todos los niños les efectuamos :  
hemocultivo, determinación y cuantificación de proteína c reactiva,  
así como biometría hemática completa; de la cual se determinaron in-  
dices de septicemia, relación bandas/neutrófilos, plaquetas y veloci-  
dad de sedimentación globular.

## RESULTADOS

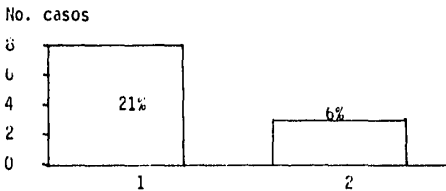
De los 61 recién nacidos incluidos en el estudio, el grupo 1  
de 37 pacientes se obtuvieron 19 casos positivos de proteína c reac-  
tiva ( 51% ) con dilución predominante 1:80 correspondiendo el 32%  
de los positivos y para el grupo 2 un total de 7 casos positivos de  
proteína c reactiva ( 13% ), sobresaliendo la dilución 1:80 con 7%  
de los casos positivos ( Gráfica 1 ).

GRAFICA 1  
PROTEINA C REACTIVA



El hemocultivo del grupo 1 resultó con 8 casos positivos ( 21% ) mayor que el grupo 2 con 3 casos positivos ( 6% ) ( gráfica 2 ).

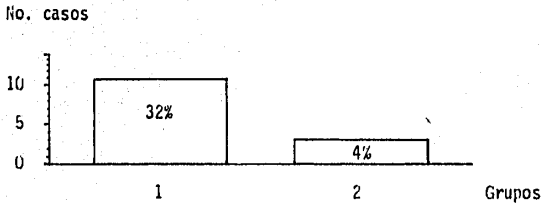
GRAFICA 2  
Hemocultivos positivos y porcentaje por grupos.



El índice de septicemia fue mayor en el grupo 1 con 11 casos positivos ( 32% ) de sepsis en comparación 2 casos positivos ( 4% ) del grupo 2 ( Gráfica 3 ).

GRAFICA 3

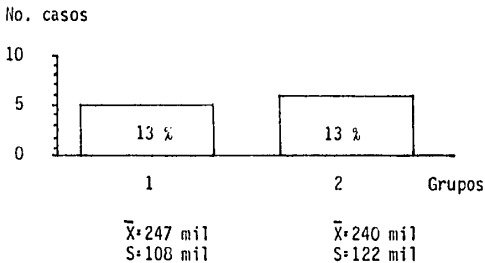
Indice de septicemia y porcentaje por grupos.



La determinación de plaquetas muestra que se encontraron más bajas en el grupo 1 con 5 casos en comparación a 6 casos del grupo 2, pero para ambos fue del 13%. La cuenta de plaquetas presentó una media en el grupo 1 de 247 mil y con valores que fluctuaron de 68 a 461 mil por centímetro cúbico y para el grupo 2 obtuvimos una media de 240 mil con las cifras de 70 a 440 mil por centímetro cúbico, siendo valores muy semejantes para ambos grupos. ( Gráfica 4 ).

GRAFICA 4

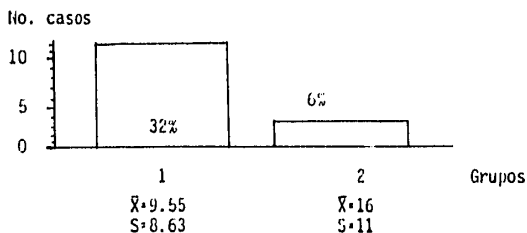
Casos que presentaron trombocitopenia



La velocidad de sedimentación globular se encontró aumentada en 12 casos ( 32% ) para el grupo 1, comparándola con 3 casos para el grupo 2, siendo esta menor ( 6% ), presentando una media para el grupo 1 de 16 mm/h y para el grupo 2 con 9 mm/h ( Gráfica 5).

GRAFICA 5

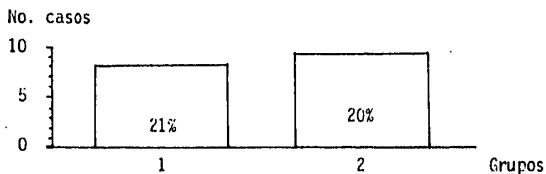
VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR  
Casos positivos y porcentaje.



En la relación bandas/neutrófilos se obtuvo un valor más alto con 9 casos (20%) en el grupo 2 y 8 casos positivos (21%) para el grupo 1 ( Gráfica 6 ).

GRAFICA 6

RELACION BANDAS NEUTROFILOS  
Casos positivos y porcentaje



El análisis estadístico de las tablas de contingencia se encuentran resumidos en las tablas 1 y 2 correspondiendo a cada grupo.

En el cuadro 1 apreciamos que la prueba más sensible fue la proteína c reactiva con un 62%, siguiéndole la relación bandas/neutrófilos con un 37%, la velocidad de sedimentación globular 33% plaquetas 30% y el índice de septicemia 25% siendo valores más bajos.

A su vez, la proteína c reactiva es la que presenta mayor exactitud predictiva negativa con un 84%; sin embargo todas presentan  $p = > 0.05$ .

CUADRO 1

RESUMEN DE LAS TABLAS DE CONTINGENCIA DEL  
HEMOCULTIVO CONTRA LAS VARIABLES PARA EL  
GRUPO 1 EN PORCENTAJES.

Variables/ Probabilidad	Proteína c reactiva (*)	Índice de septicemia (*)	Relación bandas/ neutrófi los (*)	Velocidad sedimenta ción globu lar (*)	plaquetas (*)
Sensibilidad	62	25	37	33	30
Especificidad	55	86	82	60	81
Exactitud predictiva (+)	28	33	37	21	37
Exactitud predictiva (-)	84	60	82	73	75

\* $p = > 0.05$

En el cuadro 2 tenemos que la proteína c reactiva tuvo mayor especificidad con un 88% y en forma decreciente la velocidad de se-

dimentación globular 85%, índice de septicemia 82%, relación bandas/neutrófilos 80% y plaquetas 56%; en la exactitud predictiva negativa el valor más alto correspondió a la proteína c reactiva con el 94%, siguiéndole nuevamente la velocidad de sedimentación globular con el 92%, para el índice de septicemia y la relación bandas/neutrófilos el 91% respectivamente.

CUADRO 2

RESUMEN DE LAS TABLAS DE CONTINGENCIA DEL HEMOCULTIVO CONTRA LAS VARIABLES PARA EL GRUPO 2 EN PORCENTAJES.

Variables/ Probabilidad	Proteína c reactiva (*)	Índice de septicemia (*)	Relación bandas/ neutrófi- los (*)	Velocidad sedimenta- ción glo- bular (*)	Plaquetas (*)
Sensibilidad	0	0	0	0	0
Especificidad	88	82	80	85	56
Exactitud predictiva (+)	0	0	0	0	0
Exactitud predictiva (-)	94	91	91	92	80

\*p = > 0.05

CUADRO 3

RELACION DE GERMENES AISLADOS EN NUESTRO ESTUDIO

Germen	No. casos	%
Estafilococo aureus	1	9.09
Estafilococo epidermidis	2	18.18
Klebsiella sp.	2	18.18
Proteus sp.	1	9.09
Escherichia coli	5	45.45
Total	11	100

Como podemos observar en el cuadro 3, el germen más frecuentemente aislado fué la *Escherichia coli* la cual representa el 45.45% de los casos, siguiéndole en orden decreciente la *Klebsiella* 18.18% y el *Estafilococo epidemidis* 10.18%, el cual pudo ser por contaminación.

Como vemos las bacterias gram negativas fueron las más frecuentes con un 72.7%.

#### DISCUSION Y COMENTARIO

Es importante referir que los factores de riesgo de sepsis. - aumentan la morbilidad neonatal observándolo así en la gráfica 2, donde el hemocultivo resultó positivo en un 21% para el grupo 1 y 6% para el grupo 2. La gráfica 1 representa a la proteína c reactiva - con un 51% de positividad diagnóstica para el grupo 1, en comparación del grupo 2 con un 13%. La titulación de la proteína c reactiva 1:80 resultó ser la más frecuente en ambos grupos (1). En comparación con Peltola (5,6), pudimos hacer un diagnóstico precoz de inflamación y/o infección neonatal en mayor porcentaje que el hemocultivo.

El índice de septicemia comparativamente a la proteína c reac-

tiva en el grupo 1 fue menos sensible 32% (Gráfica 3), en relación al 51% de la proteína c reactiva.

La cuenta plaquetaria en ambos grupos, no presentó una diferencia significativa ( Gráfica 4 ), no siendo un índice valorable de sepsis, ya que su disminución se ve influida por la invasión bacteriana a médula ósea.

La determinación de la velocidad de sedimentación globular no presenta diferencias, correspondiendo al 32% en el grupo 1 (Gráfica b) similar al índice de septicemia e igualmente inferior a la proteína c reactiva.

En la relación bandas/neutrófilos no obtuvimos una variación importante , debido tal vez a que los leucocitos se ven afectados en una etapa tardía del proceso infeccioso, ahora bien, relacionandolo con Gregor (17), en su estudio encontró una respuesta inadecuada de los leucocitos ante un proceso infeccioso en la etapa neonatal debido a una respuesta inmunológica deficiente. (Gráfica 6).

En las tablas de contingencia tuvimos que la prueba más sensible fue la proteína c reactiva 62%, sin embargo es una prueba poco específica y cuando resulta negativa nos descarta un proceso inflamatorio/infeccioso ( Cuadro 1 y 2 ).



La *Escherichia coli* fué el gérmen que se aisló en un 45.45% , lo cual concuerda con otros autores (1,4,12,13 ).

#### CONCLUSIONES

La proteína c reactiva sirve como una prueba diagnóstica precoz de infección y/o inflamación durante la etapa neonatal.

El hemocultivo presentó menor número de casos positivos que la proteína c reactiva. Aunque debemos tomar en cuenta que podemos obtener pruebas falsas positivas para el hemocultivo y la proteína c reactiva, por lo que los resultados deben interpretarse cautelosamente en relación al cuadro clínico, por lo que un resultado negativo de proteína c reactiva nos descarta en un 95% infección/inflamación.

El índice de septicemia resultó menos sensible que la proteína c reactiva, influyendo tal vez que es una prueba que no se ha estandarizado en el neonato.

La velocidad de sedimentación globular resultó semejante al índice de septicemia pero con la salvedad, de que sí se cuentan con estudios en los cuales los resultados son muy variables día con día,

en la etapa neonatal.

La relación bandas/neutrófilos y la determinación de plaquetas, no presentaron diferencias significativas en ambos grupos y también fueron inferiores a la determinación de proteína c reactiva, por lo que no son parámetros confiables de índices de septicemia, debido a que son pruebas hematológicas, las cuales se ven afectadas en una etapa más tardía del proceso infeccioso.

El germen más frecuentemente aislado fue la *Escherichia coli* - que comparte semejanza con los resultados de otros autores.

Todos los índices de infección en comparación con el hemocultivo, éste por considerarse una prueba diagnóstica de certeza, no presentaron una diferencia significativa  $p = > 0.05$ .

La proteína c reactiva es una prueba que el resultado es obtenido en 30 minutos, por lo que podemos determinar con ella si hay infección/inflamación de forma más temprana que el hemocultivo, ya que este es reportado de 48 a 72 horas, lo que retrasa la terapéutica.

## RESUMEN

El presente estudio se basó en la determinación de la proteína c reactiva para efectuar el diagnóstico de sepsis neonatal. Se estudiaron 81 recién nacidos, formándose 2 grupos. El grupo 1 de 37 niños con antecedentes de factores predisponentes de sepsis. El grupo 2 con 44 niños sin dichos factores. Se comparó la proteína c reactiva con otras pruebas e índices de sepsis : hemocultivo, velocidad de sedimentación globular, índice de septicemia, relación bandas/neutrófilos y cuenta plaquetaria. Encontrando que la proteína c reactiva determinó mayor número de casos positivos 51%, el hemocultivo 21%, el índice de septicemia 32% y los menos significativos las plaquetas 13% y la relación bandas/neutrófilos 21%. Debiendo considerarse que la biometría hemática en la etapa neonatal presenta grandes variaciones, siendo un parámetro poco confiable.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Villanueva J.I.; Proteína c reactiva en el recién nacido pretérmino. Tesis recepcional. D.G.S.M.D.D.F. México 1979.
- 2) Gordillo P.G.; Elementos de diagnóstico e identificación de infección neonatal. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 1980. 37:6, 1040-1079.
- 3) Vargas U.; Evaluación de algunas pruebas para el diagnóstico de septicemia neonatal por el laboratorio. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 1980. 37:6, 1135-1140.
- 4) Evans H.E.; C reactive protein as a predictor of infectious morbidity with premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 1960. 136, 646-652.
- 5) Peltola H.; Rapidity of c reactive protein in infecting potential septicemia. Ped Infec Dis 1983. 2:5, 374-376.
- 6) Peltola H.; C reactive protein in rapid diagnosis and follow-up of bacterial septicemia in children with leukemia. Ped Infec Dis 1983. 2:5, 370-373.
- 7) Evans H.E.; The microerythrocyte sedimentation rate in newborn - period. J. Pediatr. 1970. 70:440.
- 8) Hansen L.A.; Studies on c reactive protein. 2. The presence of c reactive protein during the pre and neonatal period. Act. Path. Microb. Scand. 1962. 56:409.

- 9) Kindmark C.O.; Stimulating effect of c reactive protein on phagocytosis of various species of pathogenic bacteria. Clin. Exp. Immunol. 1971. 8:941.
- 10) Mc. Carty.; The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. IV.- Crystalization of the c reactive protein. J.Exper. Med. 1974. 85:491.
- 11) Larracilla.; Septicemia, generalidades sobre el diagnóstico. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 1980. 37:6, 469-674.
- 12) Philip A.G.S.; Several studi of c reactive protein in neonatal septicemia. Arch. Dis. Child. 1984. 59: 435-438.
- 13) Pepys M.B.; Secuential determination of C R P, alfa-antitripsin, haptoglobina in neonatal septicemia. Act. Ped. Scand. 1983. 72: 679-683.
- 14) Alistar G.S.; Acute phase proteins in neonatal infection. J. Pediatr. 1984. 105:(6), 940-942.
- 15) Stave S.H.; Protein c reactive in septicemia. Infectology. 1983. 4: 177-183.
- 16) Mizrahi M.; Indice de septicemia en el lactante. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 1980. 37:(6), 1173-1189.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 17) Gregory J.; Blood neutrophil response to bacterial infection in the first month of life. Arch. Dis. Child. 1972. 47:747.
- 18) Abdo B.F.; Velocidad de sedimentación globular como índice de infección en el recién nacido. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 1976. 35:(3), 507-515.