



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO



11237
171
2ej-
CIUDAD DE MEXICO
Servicios **DDF**
Médicos

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado
DIRECCION GENERAL DE
SERVICIOS DE SALUD DEL
DEPARTAMENTO DEL
DISTRITO FEDERAL.

Dirección de Enseñanza e Investigación
Subdirección de Enseñanza
DEPARTAMENTO DE POSGRADO

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN:
PEDIATRIA MEDICA

"VALOR PREDICTIVO DE LA PROTEINA C
REACTIVA EN SEPSIS NEONATAL"

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

P R E S E N T A :

DRA. ROSA MARIA RUBIO SANCHEZ

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

DIRECTOR DE TESIS:

DRA: LEONARDA CARREÑO LOPEZ

1992

TESIS CON
TALLA DE ORIGEN



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
ANTECEDENTES	2
JUSTIFICACION	5
OBJETIVO	6
MATERIAL Y METODOS	7
RESULTADOS	12
DISCUSION	23
CONCLUSIONES	25
RESUMEN	26
BIBLIOGRAFIA	28

INTRODUCCION

El establecimiento oportuno del diagnóstico de septicemia neonatal es fundamental en el pronóstico de los pacientes.

Sabemos que la posibilidad de sepsis se confirma - mediante hemocultivo, cuyo resultado tarda en promedio 48 a 72 horas, es por esta razón que se han ideado diferentes pruebas de laboratorio para establecer si el neonato en cuestión cursa o no con septicemia, entre las cuales podemos señalar las siguientes: velocidad de sedimentación globular, relación bandas/neutrófilos, granulaciones tóxicas de los mismos, cuantificación de plaquetas, polimorfnucleares y de proteína C reactiva.

En cuanto a la utilidad de esta última existe gran controversia en la literatura; en la década de los 70's se señaló que dicha determinación no era adecuada para diagnosticar precozmente septicemia; en el decenio pasado surgieron algunos estudios que señalan una especificidad del 94.2% y una sensibilidad del 100% de la proteína C reactiva en septicemia neonatal.

A fin de aclarar ésta polémica se realizó nuestro estudio, incluimos un total de 30 neonatos con diagnóstico de probable septicemia, los cuáles fueron sujetos al protocolo de estudios de dicha patología, realizándose una correlación directa entre el hemocultivo y la -- proteína C reactiva, a fin de obtener la sensibilidad, - especificidad, valor predictivo positivo y negativo de esta última prueba.

I. ANTECEDENTES

Existen diferentes métodos que permiten establecer el diagnóstico de infección neonatal, algunas pruebas microbiológicas (cultivos), sobre todo hemocultivo y otras no microbiológicas, tales como la coagulación y la contrainmunelectroforesis, dentro de este renglón de pruebas se pueden incluir aquéllas determinaciones que miden la respuesta del individuo a la infección: velocidad de sedimentación globular, recuento leucocitario, plaquetas y las llamadas proteínas reactantes de la fase aguda, entre las que podemos señalar las siguientes: alfa 1 glicoproteína, haptoglobina F₀, thyroxin binding prealbumin, alfa 1 antitripsina, alfa 2 macroglobulina e inmunoglobulina alfa 2 secretora, y por supuesto, la proteína C reactiva (9).

La proteína C reactiva se sintetiza en el hígado y su función principal es la de actuar como opsonina para facilitar la fagocitosis.

Desde la década de los 60's la proteína C reactiva ha sido motivo de varias investigaciones, en algunas se señala que posee una sensibilidad del 100% y una especificidad del 94.2% como índice de infección neonatal, estos datos fueron obtenidos en un estudio realizado en el Hospital "Roberto del Río" en Santiago de Chile, en el año de 1966 (1), posteriormente en el año de 1989 en el Instituto Nacional de Perinatología, en la ciudad México, se obtuvieron resultados similares (2)

Sin embargo existen artículos publicados en prestigias revistas médicas en donde se señala que la -- sensibilidad y especificidad de la protefna C reactiva se han exagerado (3).

Broner y colaboradores señalan que la determinación de la protefna C reactiva en caso de procesos infecciosos sólo es útil conjuntamente con otros parámetros de laboratorio (4).

Kite y colaboradores obtuvieron una sensibilidad de 61.8%, una especificidad del 90.3% y un valor predictivo positivo usando una combinación de la prueba de nitroazul de tetrazolio, protefna C reactiva y "Leucocyte cutospin orange" (5).

Existen diferentes métodos para determinar la protefna C reactiva, entre otros: aglutinación en látex, considerándose como normales valores inferiores a 1:16 y existiendo discrepancias entre los valores positivos diluciones 1:20 o 1:32. Otro método es el electroinmunoensayo y algunos investigadores han utilizado rayo laser.

Recientemente se han intentado medir todas las -- protefnas reactantes de la fase aguda, sin llegar a resultados precisos. La más estudiada de todas ha sido la protefna C reactiva cuya positividad se puede ver afectada afectada por la utilización de antibióticos, lo que provocaría falsas negativas, asimismo podemos encontrar falsas positivas en neonatos con antecedente de asfisia (1).

Dentro de nuestra institución se cuenta con el antecedente de un estudio realizado en el año de 1986 en el Hospital Infantil "San Juan de Aragón", donde se valoró el uso de la proteína C reactiva en el diagnóstico de Sepsis neonatal, se obtuvo una especificidad del 88% y una exactitud predictiva negativa del 94%. Concluyeron que esta prueba es útil para el diagnóstico precoz de infección durante la etapa neonatal (19).

2. JUSTIFICACION

La justificación del presente trabajo radica en la necesidad de encontrar apoyos predictivos para establecer el diagnóstico temprano de septicemia neonatal y permitir la toma de decisiones terapéuticas sin tener que esperar el resultado de cultivos y lograr con ello mejorar el pronóstico de los pacientes.

Tomando en consideración la gran variedad de manifestaciones clínicas de infección que presenta el neonato, la relatividad que presentan valores como la -- cuenta de leucocitos y la velocidad de sedimentación globular para fundamentar infección y la tardanza del resultado de los cultivos, se hace necesario contar -- con un método para diagnosticar oportunamente esta patología, factible de realizar en nuestro nivel de atención.

3. OBJETIVO

Determinar si la positividad de esta proteína -- reactante de la fase aguda tiene validez para considerar a un paciente como infectado lo que nos permitiría contar con un recurso de fácil realización para el establecimiento temprano de septicemia en el recién nacido.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron en este estudio todos los pacientes entre 0 y 30 días de vida extrauterina que contaron -- con datos positivos para sospechar sepsis neonatal e -- ingresaron a los servicios de Urgencias o Neonatología en el lapso comprendido del 1ero. de agosto al 31 de -- octubre de 1991. Se tomaron los paraclicnicos correspon -- dientes y se hizo un seguimiento de su evolución, siem -- pre y cuando cumplieran los criterios de inclusión. A -- todos se les determinó proteína C reactiva por el méto -- do de aglutinación con partículas de látex, considerán -- dose positivos valores mayores de 1:32.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes de 0 a 30 días de edad, con sospecha de septicemia, para determinar la cual se requerirá -- cualquiera de los siguientes datos:

a) Ruptura de membranas amnióticas 24 o más horas antes del nacimiento.

b) Parto séptico.

c) Procedimientos invasivos, tales como cateterismo umbilical.

d) Presencia de 2 o más de los datos clínicos que a continuación se señalan:

- Hiper o hipotermia
- Rechazo al alimento
- Letargia
- Apnea o trastornos del ritmo respiratorio
- Distensión abdominal
- Vómito
- Diarrea
- Hepato o esplenomegalia
- alteraciones de la coagulación

2. Haberse tomado simultáneamente o en un lapso -- no mayor de 24 horas la determinación de proteína C -- reactiva, citología hemática completa, examen general de orina y los cultivos correspondientes.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Manejo previo con antimicrobianos.
2. Antecedentes de hipoxia neonatal.
3. Presencia de malformaciones congénitas.
4. Trauma obstétrico.

CRITERIOS DE ELIMINACION

1. Pacientes en los que habiéndose tomado la muestra para determinación de proteína C reactiva no hayan sido sujetos de cultivos.
2. Los sujetos que se egresen en calidad de alta voluntaria, antes de concluir su protocolo de estudio.

VARIABLES

Los parámetros que se tomaron en cuenta para valorar si el paciente tenía septicemia fueron los siguientes:

1. Datos clínicos sugestivos de infección:

- Cambios de temperatura.
- Alteraciones de la alimentación.
- Hígado y/o esplenomegalia.
- Diarrea.
- Esclerodema.
- Trastornos del ritmo respiratorio.
- Síndrome hemorrágico.

2. Alteraciones de la citología hemática:

- Leucopenia.
- Neutropenia (menos de 1750)
- Bandemia.
- Trombocitopenia (menor de 100 000).
- Velocidad de sedimentación globular acelerada (+ de 15 mm en las primeras dos semanas de vida y más de 20 mm de los 15 a los 30 días de edad).
- Relación Bandas/Neutrófilos mayor o igual a 0,20.
- Granulaciones tóxicas de los neutrófilos.

3. Hallazgos anormales en el líquido cefalorraquídeo.

4. Análisis de orina anormal.

5. Radiografía de tórax sugestiva de proceso infeccioso.

6. Positividad de los siguientes cultivos:

- Hemocultivo.
- De líquido cefalorraquídeo.
- Coprocultivo.
- Urocultivo.
- De secreción.

Se trató de un estudio prospectivo y se observó directamente la evolución de cada paciente, tomando en cuenta los datos de la Historia Clínica, las notas de evolución diaria, las hojas de enfermería y, por supuesto, los resultados de laboratorio. Se elaboró una hoja de recolección de datos que contenía las variables mencionadas en su oportunidad.

Posteriormente se elaboró un formato general para tabulación de los datos obtenidos, el cual nos permitió tener un concentrado de las variables y nos facilitó la elaboración de gráficas y las conclusiones.

El punto central de nuestro análisis estadístico fue la prueba de sensibilidad y especificidad, obteniendo los siguientes resultados.

RESULTADOS

Se incluyeron en el presente estudio a 30 recién nacidos, cuya distribución por sexo y edad se muestran en las figuras 1 y 2.

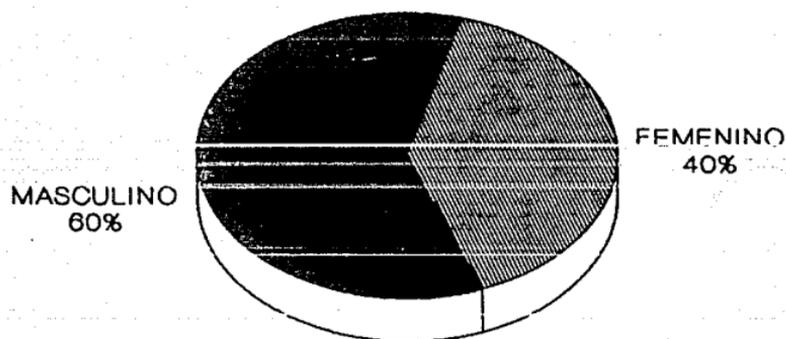
De los datos clínicos sugestivos de infección presentados por nuestros pacientes destacan: cambios de temperatura, predominando la fiebre (33.3%), seguida de hipotermia (30%) y sólo un paciente presentó distermias (3.3%), en frecuencia continúan el rechazo a la vfa oral, las alteraciones del ritmo respiratorio y la diarrea.

Dividimos a nuestros pacientes por grupos:

GRUPO	EDAD (en días)
1	0 a 6
2	7 a 13
3	14 a 28
4	más de 29

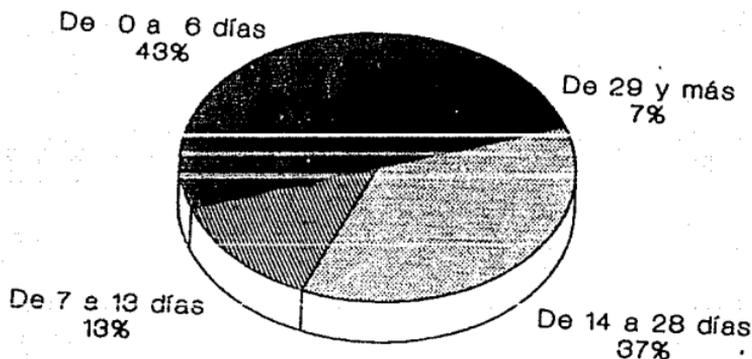
En cuanto a la fórmula blanca encontramos que la cifra de leucocitos varió de 3500 a 28 000, el 60% de los pacientes curso con una cifra de leucocitos normal considerando las variables de acuerdo a edad en niños-mexicanos (18), el 20% con leucocitosis y el otro 20% con leucopenia. Por grupos el más afectado fué el de 14 a 28 días. En los pacientes menores de 6 días predominó la leucopenia, como principal alteración. Las al-

CLASIFICACION DE LOS PACIENTES



POR SEXO.

CLASIFICACION DE LOS PACIENTES



POR EDAD.

Fig. 2

DATOS CLINICOS SUGESTIVOS DE INFECCION.

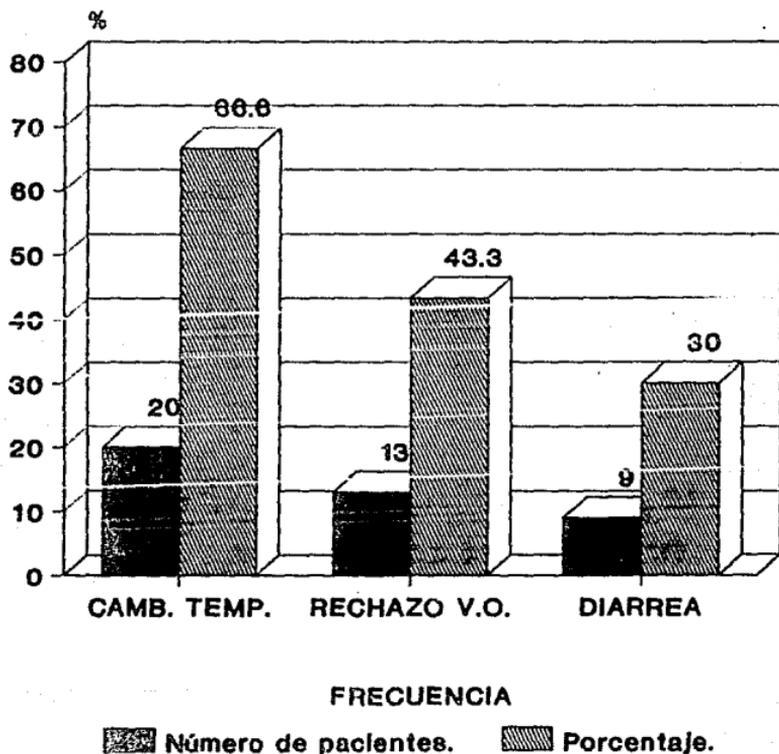


Fig. 3

DATOS CLINICOS SUGESTIVOS DE INFECCION.

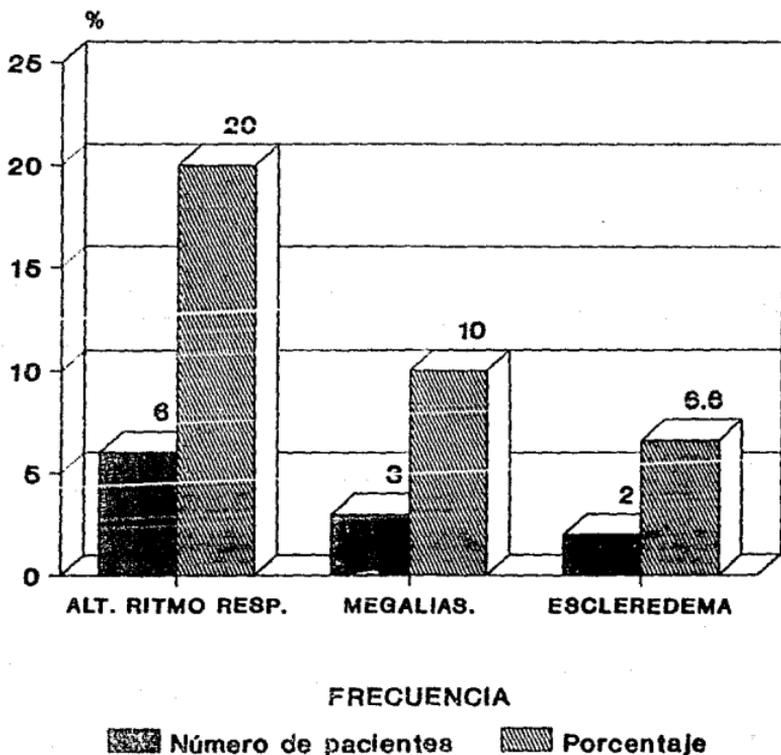


Fig. 4

teraciones de la biometría hemática por grupos de edad se muestran en la figura 5.

Del total de pacientes sólo se detectó trombocitopenia menor de 100 000 en el 20%.

La relación bandas/neutrófilos sólo se encontró alterada en el 10% de los pacientes, con igual frecuencia se identificaron granulaciones tóxicas de los neutrófilos.

No fue posible determinar la velocidad de sedimentación globular en todos los pacientes, sólo se midió en 12, de los cuales 5 resultados se encontraron elevados, es decir el 41% de las determinaciones.

El exámen general de orina tomado a cada uno de los pacientes fue normal, y el urocultivo fue negativo en 29 pacientes, reportándose uno con crecimiento de *E. coli*, que se interpretó como contaminación. (Fig. 6).

Sólo dos citoquímicos de líquido cefalorraquídeo estaban alterados, correspondiendo a casos de meningoencefalitis bacteriana, cuyos cultivos reportaron *E. coli* y *Proteus*.

Los microorganismos aislados por hemocultivo fueron: *E. coli* en 12 pacientes, *Staphylococcus aureus* en 7 casos y *Proteus* en 1 neonato; su distribución por edades se muestra en la figura 7. En total 20 hemocultivos positivos.

La proteína C reactiva fue positiva en igual frecuencia que el hemocultivo, es decir 20 determinaciones

ALTERACIONES EN LA CITOLOGIA HEMATICA.

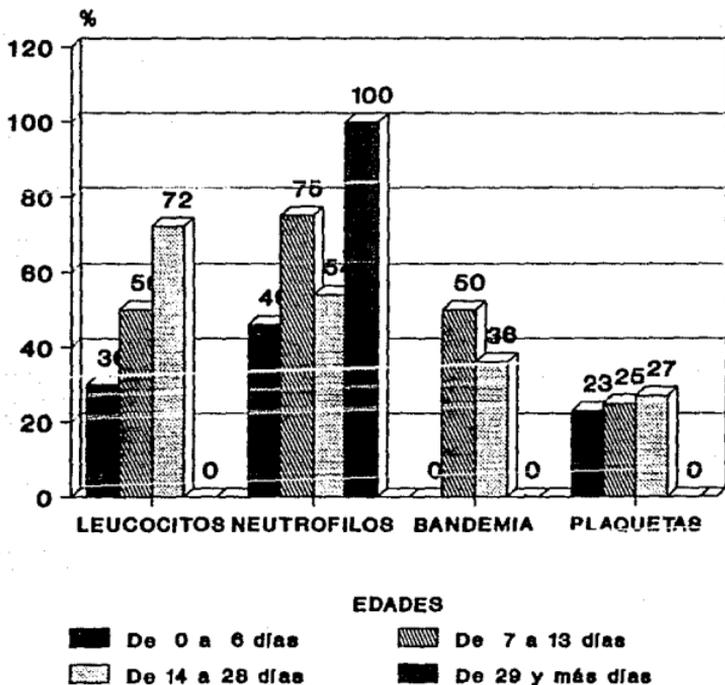


Fig. 5

MICROORGANISMOS AISLADOS POR CULTIVOS

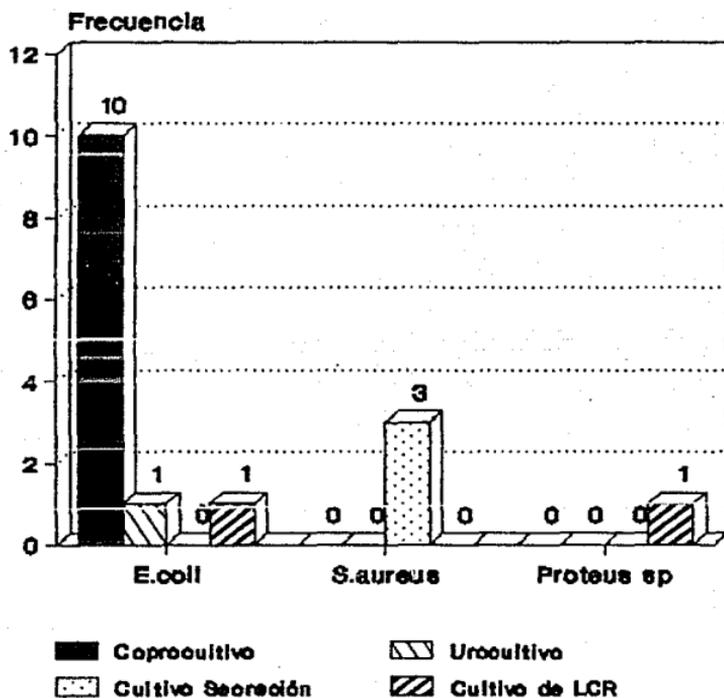


FIG. 08

MICROORGANISMOS AISLADOS POR HEMOCULTIVO

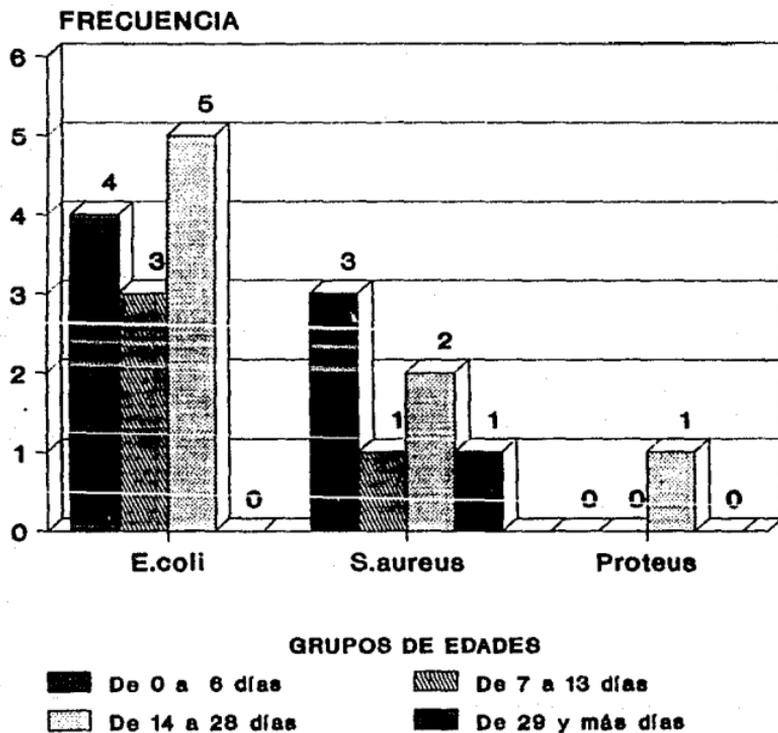


Fig. 7

FIG. 7a



CORRELACION POR GRUPOS DE EDAD

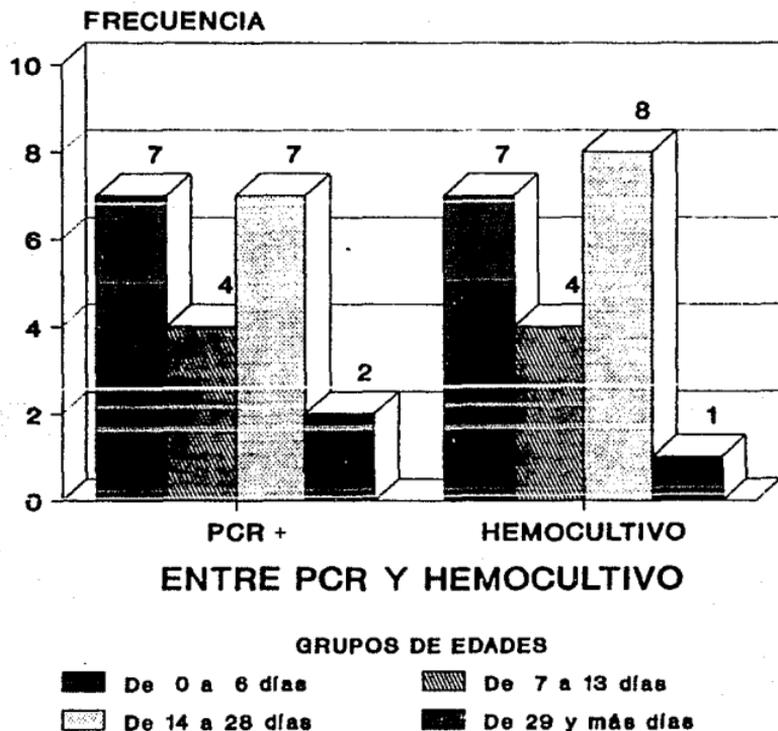


Fig. 8

Sin embargo, tuvimos un caso de proteína C reactiva positiva con hemocultivo negativo, correspondiendo a un neonato masculino de 29 días de vida el cual cursaba con diarrea, hipotermia y distensión abdominal. De forma contraria encontramos un hemocultivo positivo a E. coli y una PCR negativa en una femenina de 22 días de vida, la cual presentaba fiebre, trastornos del ritmo respiratorio, rechazo al alimento y disminución de los reflejos primarios.

Por los datos anteriores obtuvimos las siguientes ecuaciones:

$$\text{SENSIBILIDAD: } \frac{19}{19 + 1} \times 100 = 95\%$$

$$\text{ESPECIFICIDAD: } \frac{9}{1 + 9} \times 100 = 90\%$$

Es decir, considerando como positivas determinaciones de proteína C reactiva mayores de 1:32 tuvimos una sensibilidad del 95% y una especificidad del 90%. Un valor predictivo positivo de 0.95 y un valor predictivo negativo de 0.1.

DISCUSION

El presente trabajo demuestra que la positividad en la determinación de la proteína C reactiva si constituye un índice precoz de sepsis neonatal.

Estudiamos 30 pacientes en edad neonatal, todos con diagnóstico de probable septicemia y obtuvimos una sensibilidad del 95% y una especificidad del 90%. Resultados acordes con los obtenidos en el Instituto Nacional de Perinatología (2) y similares a un estudio realizado en el Hospital Infantil de Aragón (19).

Lo que es interesante comentar es que en estudios realizados en Latinoamérica se ha demostrado la utilidad de la PCR en el tema que nos ocupa, sin embargo la literatura sajona es contradictoria y algunos estudios demuestran que no es una prueba confiable.

Debemos tener presente que el uso previo de antimicrobianos puede negativizar la determinación, caso contrario constituyen la asfixia, el trauma obstétrico y/o quirúrgico, los cuales condicionan falsas positivas.

Su negatividad evitaría el uso profiláctico de antibióticos o justificaría el empleo profiláctico de los mismos antes del resultado de los estudios microbiológicos.

En el presente trabajo se demuestra la sensibilidad y especificidad de la PCR en el diagnóstico de septicemia neonatal. Su utilidad radica en ser uno de los

primeros parámetros que se altera en caso de bacteremia.

Como sabemos, existen diferentes métodos para la determinación de esta proteína reactante de la fase aguda, sin embargo, el método utilizado por nosotros: - aglutinación en látex, es sencillo y muy confiable, además de bajo costo, lo que facilita su uso.

CONCLUSIONES

El dato clínico sugestivo de infección más frecuente en nuestros pacientes fue la presencia de cambios en la temperatura, predominando la hipotermia en los menores de 6 días y fiebre en los mayores de esta edad.

De los datos de sepsis en la citología hemática - encontramos que sólo en 10% de nuestros pacientes curso con granulaciones tóxicas de los neutrófilos, en igual frecuencia se alteró la relación bandas/neutrófilos y - la neutropenia sólo se presentó en un paciente. Se tuvieron dos pacientes con trombocitopenia, de los cuales sólo uno presentó alteraciones en el sistema de la coagulación.

La velocidad de sedimentación globular se reportó acelerada en el 41% de las determinaciones, coincidiendo con hemocultivos positivos, por lo que este dato debe ser tomado en consideración al pensar en la posibilidad de sepsis.

Los microorganismos aislados por los cultivos fueron los de esperarse en este grupo etario: *E. coli*, *S. aureus* y *Proteus*.

La sensibilidad reportada por nuestro estudio fue del 95% y una especificidad del 90%. Por lo tanto consideramos que esta determinación constituye un arma muy - útil en el diagnóstico precoz de septicemia neonatal.

RESUMEN

Para valorar la utilidad de la proteína C reactiva como un índice precoz de septicemia neonatal se realizó un estudio prospectivo, observacional, transversal y -- descriptivo que incluyó a los recién nacidos con diag-- nóstico de probable septicemia que ingresaron al Hospi-- tal Pediátrico Tacubaya del 1ero. de agosto al 31 de oc-- tubre de 1991. Se tomaron los parafínicos protocla--- rios de infección neonatal, además de policultivos. La proteína C reactiva se determinó mediante el método de aglutinación en látex, considerando como positivos valo-- res mayores de 1:32.

Tuvimos un total de 30 pacientes, de los cuáles en 20 se corroboró sepsis mediante hemocultivo positivo. Se obtuvo una sensibilidad del 95% y una especificidad del 90%. Por lo tanto consideramos que esta determinación -- es muy útil en el diagnóstico precoz de sepsis neonatal.

BIBLIOGRAFIA

1. - Rizzardini P, Bravo L, Vernal S, Puratic S. Proteína C reactiva en el diagnóstico precoz del síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido. Rev Pediatría (Santiago). 1986;29:146-9.
2. - Baptista G, Ibarra C, Liz C, Torres A. Utilidad de la proteína C reactiva para el diagnóstico de sepsis neonatal. Bol Med Hosp Infant Mex. 1989; 46: 543 - 6.
3. - Margolis Peter. C reactive protein in bacteremia. J Indian Med Assoc. 1985; 83: 1071.
4. - Stabile A, Pastore M, Romanelli V, Miceli S, Fami ni G, Pesares I. Early diagnosis of sepsis in the preterm neonates. Pediatr Med Chir. 1987;9:565-7.
5. - Kite P, Millar M, Congdon P. Comparasion of five test used in diagnosis of neonatal bacteremia. -- Arch Dis Child. 1988;63:639-43.
6. - Franco D, De la Garza O, García D, Flores J, Escobedo E, Lavalle A. Indicadores hematológicos de septicemia neonatal. Bol Med Hosp Infant Mex. --- 1988; 45: 372-7.
7. - Mancilla J, Sánchez L. Septicemia neonatal: diferencias entre recién nacidos a término y de pre-término. Bol Med Hosp Infant Mex. 1991;47:227-33.
8. - Phillip A. Response of C reactive protein in neonatal group B Streptococcal infection. Pediatr Infect Dis. 1985;4: 145-8.
9. - Braun J, Schultek T, Tegmeier K, Florenz A, Rhode A, Wood W. Luminometric assays of seven acute-phase proteins in minimal volumes of serum, plasma, sputum, and bronchioalveolar lavage. Clin Chem. - 1986; 32: 743-7.
10. - Gerdes J, Polin R. Sepsis screen in neonates with evaluation of plasma fibronectin. Pediatr Infect Dis J. 1987; 6: 443-6.
11. - Sann L, Bourgeais J, Bienvenu F, Bienvenu J. Course of inflammatory and nutrition proteins in bacterial infections in newborn infants. Pediatric. -- 1984; 39: 385-93.

- 12.- Magny J, Benattar C, Vauzelle D, Delaporte S, Lindenbaun A. C-reactive protein and neonatal infections. Arch Fr Pediatr. 1984; 41: 167-70.
- 13.- Hindocha P, Campbell C, Gould J, Wejciechowski W, Wood C. Serial study of reactive protein in neonatal septicemia. Arch Dis Child. 1984;59:435-8.
- 14.- Dyck R, Bing W, Tan L, Rogers S. Serum levels of C reactive protein in neonatal respiratory distress syndrome. Clin Pediatr. 1984; 21: 381-3.
- 15.- Nakamura H, Uetany Y, Nagata T, Yamasaki T. Serum C reactive protein in the early diagnosis of neonatal septicemia and bacterial meningitis. Acta - Paediatr JPN Overseas ED. 1989; 31: 367-71.
- 16.- Gomez P. Bacteremia oculta en un servicio de Urgencias Pediátricas. An Esp Pediatr. 1990;32: -- 136-8.
- 17.- Peltola Heikki, Jaakkola Maritta. C-reactive protein in early detection of bacteremic versus viral infections in immunocompetent and compromised children. J Pediatr. 1988; 113: 641 - 6.
- 18.- Bello González Abel. Hematología Básica. 2a. Edición. Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México. México, 1988. 248 páginas.
- 19.- Rodríguez Bucheli Eduardo. Valor predictivo de la proteína C reactiva en el diagnóstico de Sepsis - neonatal. Tesis. Hospital Pediátrico San Juan de - Aragón. 1986.