

11237
2ej
37



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado

LA PROTEINA C REACTIVA COMO UN PARAMETRO
UTIL EN EL DIAGNOSTICO DE SEPSIS NEONATAL

TESIS DE POSTGRADO
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MEDICA

DR. JORGE CORRAL MATA

Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza"
Instituto Mexicano del Seguro Social



México, D. F.

1985

FALLA DE ORIGEN



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.

PROTEINA C REACTIVA. CARACTERISTICAS.

La proteína c reactiva es una alfa globulina con peso molecular de 120 a 140 mil y consta de 6 subunidades de aproximadamente 21,500 - a 23,500 daltons cada una y tiene composición de aminoácidos similar a la inmunoglobulina. (1).

Es destruida a 70 grados al se mantiene está temperatura por espacio de 30 minutos, no cruza la placenta humana y difiere de la inmunoglobulina en antigenicidad, estructuras terciarias y homogeneidad. (2)

Sus valores normales en plasma son; menos de 8 mg/l

La proteína c reactiva es un constituyente normal del plasma y aparece en una gran variedad de procesos inflamatorios y necrosis tisular y desaparece cuando el proceso inflamatorio cede. (2)

Aparece rápidamente después del inicio de enfermedad infecciosa entre las primeras 14 y 26 horas, y puede aumentar su concentración - hasta 1000 veces lo normal, siendo un indicador útil de estado de enfermedad. (2.4)

Coagula con la inamoglobulina la habilidad para iniciar ciertas funciones para la defensa del huésped en la inflamación incluyendo la precipitación, aglutinación, opsonificación, inflamación capilar y activación del complemento. (2,4,5,6)

La protina α reactiva es detectada en el plasma en forma persistente en casos de infección bacteriana como fiebre tifoidea activa y algunos tumores malignos, y es consistentemente encontrada en casos de artritis reumática activa y tuberculosa, así mismo en pacientes de posparto se encuentra elevada en plasma. (3)

Se combina con los linfocitos "T" e inhibe la agregación de plaquetas inducida por agregados humanos de gammaglobulina y trombina. (4,6)

Tiene funciones importantes de defensa del organismo en casos de infección bacteriana, siendo posible su detección en forma temprana por lo que se considera un factor importante en el diagnóstico temprano de sepsis neonatal. (10)

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.

Los primeros conocimientos que tenemos relacionados con protlina c reactiva y sepsis neonatal se remontan al año de 1979 en Suecia con Sabel y Bultworth quienes en un grupo de 18 neonatos encontraron que 16 de ellos, 89 %, la determinación de protlina c reactiva fue positiva al momento de hacer el diagnóstico, lo que condujo posteriormente a realizarse nuevos estudios al respecto. (10)

Phillip AG también en Suecia en el año de 1979 de entre un grupo de 318 neonatos encontró 22 casos con diagnóstico confirmado de sepsis neonatal y 10 con diagnóstico probable. De los 22 casos comprobados 14 sobrevivieron y 8 murieron. Sus resultados posteriores demostraron que de los supervivientes 11 casos se encontraron con determinaciones de protlina c reactiva positiva y 1 de los que fallecieron. (11)

Itazaga JL en 1980 en España en un grupo significativo de 125 neonatos con diagnóstico de sepsis neonatal en todos encontró la determinación de protlina c reactiva positiva. (100 %)

Coto GO y colaboraciones en 1980 también en España, realizaron un co-

juicio de los niveles de protina e reactiva en plasma en dos grupos control; 27 sobrevivientes y 15 fallecidos y ambos mostraron niveles persistentemente elevados de la protina e reactiva en el plasma. (13)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Es de observación en la práctica médica que cuando se presenta un recién nacido con diagnóstico de sepsis neonatal generalmente sus signos y síntomas son vagos, por lo que es necesario que el diagnóstico sea establecido con precisión para iniciar el tratamiento específico y evitar complicaciones que incluso puedan llevarlo a la muerte.

El recién nacido habitualmente es susceptible de padecer infecciones generalizadas que ponen en peligro su vida, por lo que requiere que su aparato inmunológico responda adecuadamente a la agresión.

Es de nuestra preocupación contar con una prueba fidedigna y útil que nos proporcione un diagnóstico del estado clínico real del neonato con especificidad por lo que la proteína c reactiva ya en estudios preliminares se ha encontrado que pueda detectarse en forma temprana dentro de las primeras 14 a 26 horas del inicio de la infección, lo que nos indica que pueda ser un parámetro útil en el diagnóstico de sepsis neonatal.

HIPOTESIS.

La proteína c reactiva es un parametro útil en el diagnóstico de —
sepsis neonatal.

HIPOTESIS NULA.

La proteína c reactiva no es un parametro útil en el diagnóstico de
sepsis neonatal.

OBJETIVOS.

- 1) Demostrar que la proteína c reactiva se encuentra elevada en neonatos con septicemia.
- 2) Demostrar que la proteína c reactiva es un parametro útil en el diagnóstico de sepsis neonatal.

PROGRAMA DE TRABAJO.

Se estudiarán a todos los pacientes neonatos que ingresen a los servicios de Neonatología y Urgencias de Pediatría del Hospital General del Centro Médico La Raza, en un lapso de tiempo comprendido de agosto a noviembre de 1984 con diagnóstico establecido de sepsis y hemocultivo positivo, una vez ingresados al grupo de estudio se tomará determinación de protilina e reactiva del plasma.

Al mismo se tomará determinación de protilina e reactiva del plasma a un grupo control sin patología y se compararán ambos grupos.

Criterios de inclusión;

a. Se incluirán a todos los pacientes neonatos con diagnóstico establecido de sepsis y hemocultivo positivo.

Criterios de no inclusión;

1. No serán incluidas en el grupo de estudio aquellas pacientes neonatas que hayan tenido manejo previo con antibiogramas.

Criterios de exclusión;

A. Serán excluidas del grupo control aquellas pacientes neonatas

con Inmadeficiencias.

El método estadístico utilizado será "t" de Student y "p" de Pearson.

Las muestras tomadas a las plantas para la determinación de protina e reactiva serán procesadas en el laboratorio de la unidad, el método utilizado será el "semicuantitativo", cuya técnica es la siguiente;

- a. toma de 2 ml. de serums venosa parifarica, la cual se depositará en un tubo de ensayo sin anticoagulante.
- b. se mantendrá por espacio de una hora a la temperatura ambiente.
- c. posteriormente se centrifugará la muestra durante 10' a 1000 revoluciones por minuto.
- d. se separa el plasma del coágulo.
- e. se realiza la cuantificación de la protina e reactiva cuyos valores se reportan en mg/L.

La prueba será positiva cuando del suero problema se encuentren valores por arriba de 8 mg/L.

Finalmente el universo de trabajo estará integrado por; el semi-

cto de neonatología, urgencias de pediatría, laboratorio clínico, médicos internos, residentes de pediatría de tercer año y neonatos incluidos en el plan de trabajo.

RESULTADOS.

A un grupo de 47 neonatos se incluyó en el presente estudio, 35 con diagnóstico establecido de sepsis y hemocultivo positivo y 12 neonatos sin sepsis como grupo control, los cuales fueron divididos en dos grupos;

Grupo A. Grupo Control; formado por 12 neonatos sin sepsis, a los cuales se les tomó determinación de proteína c reactiva en plasma por el método semicuantitativo. Todos cursarán sin patología al momento de ser tomada la muestra.

Grupo B; Donde quedarán incluidos 35 neonatos con diagnóstico establecido de sepsis y hemocultivo positivo, a los cuales se les realizó determinación de proteína c reactiva en plasma por el método semicuantitativo al momento de ser ingresados al grupo de estudio.

Este grupo a su vez se dividió en 2 subgrupos;

Subgrupo 1; Quedarán incluidos los pacientes neonatos con diagnóstico establecido de sepsis y hemocultivo positivo por germen gram (-)

Subgrupo 2; Formado por los pacientes neonatos con diagnóstico establecido de sepsis y hemocultivo positivo por gérmenes gram (positivos).

En el grupo control o grupo A quedarán incluidos 12 neonatos sin sepsis cuyas edades fluctuarán entre 5.5 días o menos 4.64 días de vida. Se les realizó determinación de protina c reactiva en plasma por el método semicuantitativo obteniéndose cifras que oscilarán entre 3.54 mg/l o menos 1.16 mg/l como se aprecia en las figuras 1 y 2, que va a coincidir con anteriores investigaciones que señalan como cifras normales en plasma por el método semicuantitativo menos de 8 mg/l, cifra que se tomó base para comparar al grupo con sepsis. Por arriba de 8 mg/l se consideró que está se encontraba elevada.

*De los 35 neonatos con sepsis y hemocultivo positivo los gérmenes más frecuentemente encontrados fueron por orden de frecuencia *Escherichia coli* en 14 neonatos, 40 %, *Staphylococcus aureus* 8 neonatos — 23 %, *Streptococcus b hemolítico* 8 pacientes, 23 %, *Proteus sp* 3 pacientes, 8 % y *klebsiela sp* 2 pacientes, 6 %.*

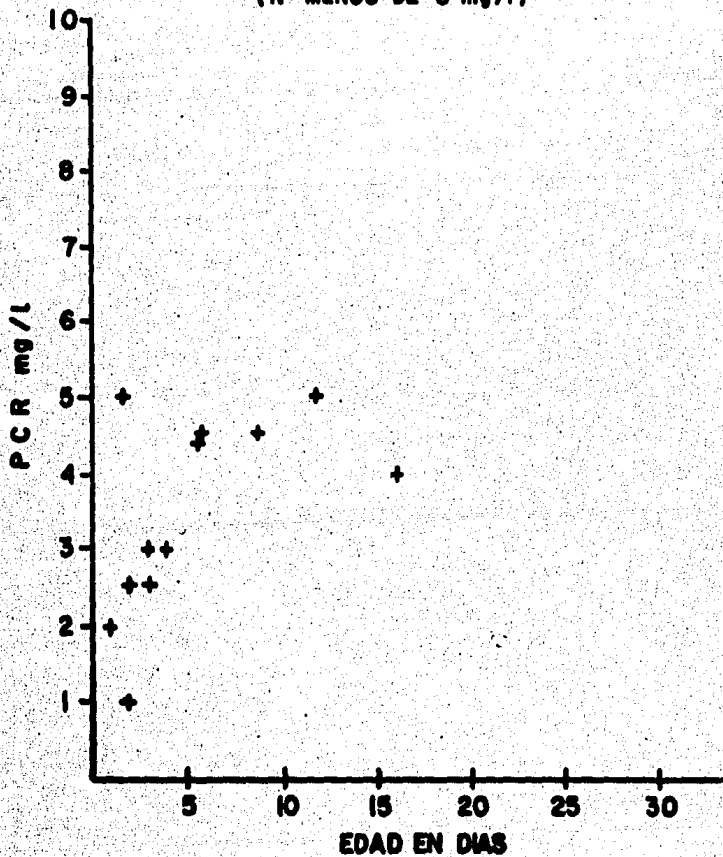
En 32 de los 35 neonatos, 91.4 %, se encontró protina c reactiva a

Fig 1 NEONATOS SIN SEPTICEMIA Y P C R ENCONTRADA.

No Pacientes	Edad en días	P C R
1	2	2
2	6	4.5
3	2	5
4	9	4.5
5	3	2.5
6	12	5
7	6	4.5
8	3	3
9	16	4
10	1	2
11	2	2.5
12	4	3

Fig. 2 CONCENTRACION DE PCR EN UN GRUPO DE 12 PACIENTES NO AFECTADOS.

(N: MENOS DE 8 mg/l)



Zevada por arriba de 8 mg/l, unicamente en 3 neonatos se encontraron cifras dentro de la normalidad, 8.6 %, figura 3 y 4

Estos pacientes fueron incluidos en el grupo B y subdivididos en dos grupos según el germen gram positivo o negativo encontrado.

Se encontró que de las 35 pacientes con sepsis los hemocultivos nos darán los siguientes datos; 19 pacientes con hemocultivo positivo a gram negativos, 54.28 %, y 16 lo fueron a gram positivos, 45.72 % figura 5

Subgrupo 1. Bacterias.

Quedan incluidos 19 neonatos, 54.28 %, con diagnóstico de sepsis y hemocultivo positivo por gram negativos, siendo el germen aislado con mayor frecuencia la *Escherichia coli* enteropatógena en 14 casos, 74 %, siguiéndole en orden de frecuencia el *proteus sp* con 3 casos, 16 % y *klebsiela* con 2 casos, 10 %. figura 6

Las edades fluctuarán entre 12.47 más o menos 8.2 días de vida.

Se realizó en todos ellos la determinación de proteínas e reactivo en plasma por el método semicuantitativo encontrándose elevada con-

FIG. 3 NUMERO DE PACIENTES, GERMEN ENCONTRADO Y POR CIENTO DE UN GRUPO DE 35 PACIENTES NEONATOS CON SEPTICEMIA.

NUMERO DE PACIENTES	GERMEN ENCONTRADO	%
14	E. COLLI	40
8	ESTAFILOCOCO. A	23
8	ESTREPTOCOCO. B	23
3	PROTEUS. S P	8
2	KLEBSIELLA. S P	6
TOTAL = 35		100.0

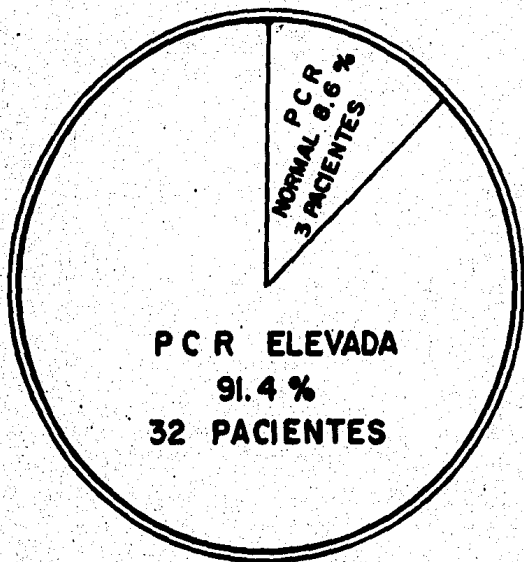


Fig. 4 PCR ENCONTRADA EN UN GRUPO DE 35 PACIENTES NEONATOS — CON SEPTICEMIA.

FIGURA N. 6

HEMOCULTIVOS POSITIVOS POR GRAM (-)

E. COLLI	14	74 %
PROTEUS SP	3	16 %
KLEBSIELA SP	<u>2</u>	<u>10 %</u>
TOTAL	19	100 %

HEMOCULTIVOS POSITIVOS POR GRAM (+)

ESTAFILOCOCO A	8	50 %
ESTREPTOCOCO B	<u>8</u>	<u>50 %</u>
TOTAL	16	100 %

cifras por arriba de 8 mg/l en los 19 neonatos incluidos en este subgrupo, con cifras que oscilarán entre 24.18 más o menos 13.15 mg/l. figuras 7 y 8

Subgrupo 2. Mellizos.

Se incluirán 16 neonatos con diagnóstico de sepsis y hemocultivo positivo por gérmenes gram positivos, encontrándose 8 casos, 50 % por estafilococo aureus y 8 casos, 50 %, por estreptococo b hemolítico. No se apreciarán prevalencias en cuanto a germen en este grupo.

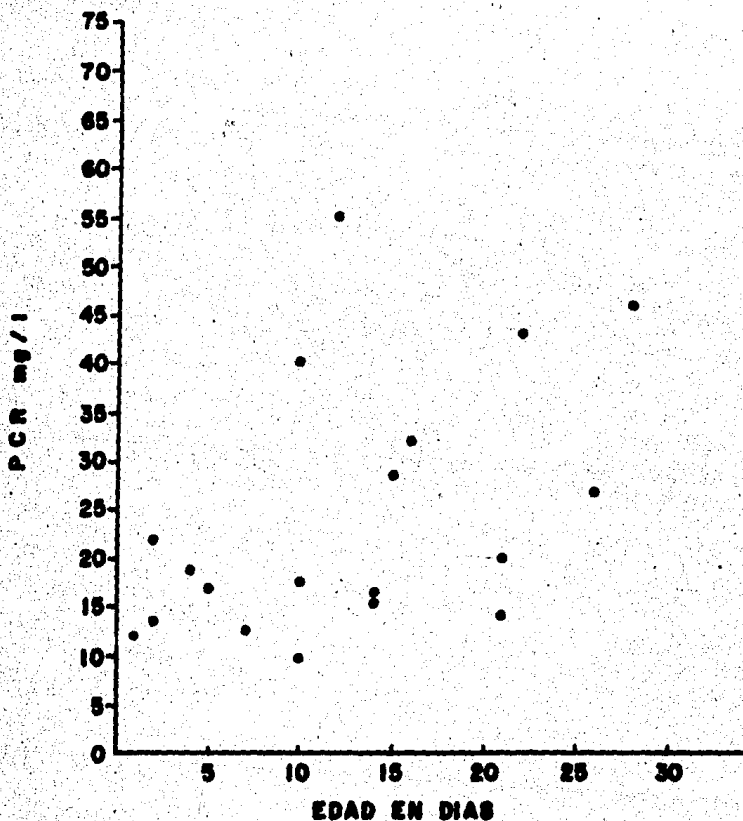
Las edades fluctuarán entre 10.19 más o menos 8.43 días de vida.

La determinación de protéina c reactiva en plasma por el método semicuantitativo se encontró elevada en 13 de ellos, 81 %, y se encontró por abajo de 8 mg/l en 3 casos, 19 %, siendo los valores promedio para este subgrupo de 24 más o menos 17.82 mg/l. figuras 9 y 10

**Fig. 9 NEONATOS CON SEPTICEMIA COMPROBADAS POR GRAM (+)
Y CANTIDAD DE P C P ENCONTRADA.**

No. PACIENTES	EDAD EN DIAS	P C R mg / L	TIPO DE CULTIVO	GRAM (+)
1	7	12.6	HEMOCULTIVO	ESTAFILOCOCO. A
2	20	26	"	ESTAFILOCOCO. A
3	3	19.5	"	ESTAFILOCOCO. A
4	7	20.5	"	ESTAFILOCOCO. A
5	18	62.5	"	ESTAFILOCOCO. A
6	28	36	"	ESTAFILOCOCO. A
7	6	16	"	ESTREPTOCOCO. B
8	3	27.5	"	ESTREPTOCOCO. B
9	3	1	"	ESTREPTOCOCO. B
10	8	18	"	ESTREPTOCOCO. B
11	11	32	"	ESTREPTOCOCO. B
12	1	8	"	ESTREPTOCOCO. B
13	16	16	"	ESTREPTOCOCO. B
14	6	23.5	"	ESTREPTOCOCO. B
15	24	62.5	"	ESTAFILOCOCO. A
16	2	2.4	"	ESTAFILOCOCO. A

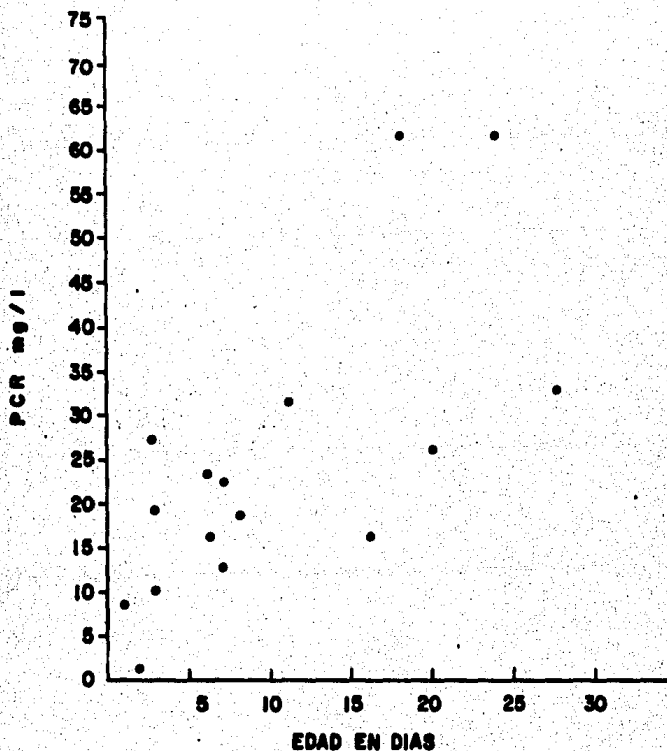
FIG. 8 CONCENTRACION DE PCR DE UN TOTAL DE 19 NEONATOS CON SEPTICEMIA POR GRAM (-)



**Fig. 7 NEONATOS CON SEPTICEMIA COMPROBADAS POR GRAM (-)
Y POR REACTIVA ENCONTRADA.**

Na. PACIENTES	EDAD EN DIAS	PCR mg /l	TIPO DE CULTIVO	GRAM (-)
1	14	15	HEMOCULTIVO	E. COLLI
2	5	17	"	E. COLLI
	4	18.5	"	E. COLLI
4	16	32	"	PROTEUS. SP
5	10	40	"	PROTEUS. SP
6	12	55	"	KLEBSIELA. SP
7	26	26.5	"	E. COLLI
8	21	14	"	E. COLLI
9	2	22	"	E. COLLI
10	1	12	"	E. COLLI
11	22	43	"	E. COLLI
12	10	17.5	"	E. COLLI
13	2	13.5	"	E. COLLI
14	15	26.5	"	E. COLLI
15	21	20	"	PROTEUS. SP
16	28	46	"	E. COLLI
17	14	16.5	"	E. COLLI
	7	12.5	"	KLEBSIELA. SP
19	10	9.8	"	E. COLLI

FIG. 10 CONCENTRACION DE PCR DE UN TOTAL DE 16 NEONATOS CON SEPTICEMIA POR GRAM (+)



CONCLUSIONES.

Con el presente estudio se demostró que la proteína c reactiva se encuentra elevada en las pacientes con sepsis, ya que del total de 35 neonatos incluidos sus determinaciones en plasma se encontraron por arriba de 8 mg/l en 32 pacientes, 91.4 %, únicamente en 3 de ellos - 8.6 %, las determinaciones se apreciarán por abajo de esta cifra, o al mismo no hubo variaciones significativas en las determinaciones obtenidas de proteína c reactiva entre el hemocultivo positivo por germen gram positivos y gram negativos.

Por lo que se pueda considerar que la determinación de proteína c reactiva es un parámetro útil como diagnóstico de sepsis neonatal.

La "t" de Student's fue de 4.64 y una "p" de Pearson mayor de 0.001 - que es muy significativa, figura 11.

Por lo que se abren puertas para futuras investigaciones al respecto para ampliar los conocimientos y utilidades clínicas sobre la proteína c reactiva.

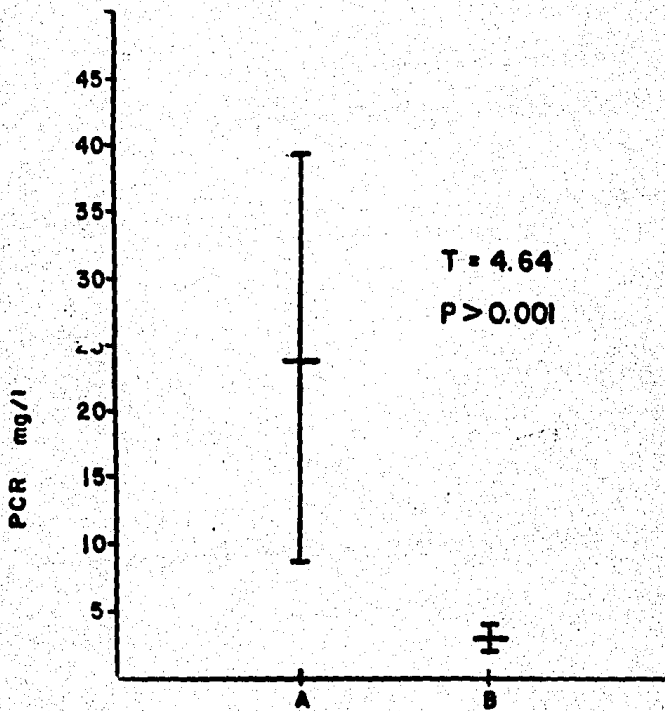


FIG. II A = CON SEPTICEMIA
 B = SIN SEPTICEMIA

1. Gotschlich E.C. and Edelman G.M.
Properties and specificity of C₃ reactive protein.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.
57; 706, 1967
2. Gotschlich E.C. & Col.
C₃ reactive protein; a molecule composed of subunits.
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.
51; 558, 1965
3. Kaplan M.H. and Valanakis J.E.
C₃ reactive protein with the complement system.
J. Immunol.
112; 2135, 1974
4. Bentzen F.
Effects of C₃ reactive protein on the lymphoid system.
J. Exp. Med.
141; 821, 1975
5. Mahani F. Bentzen F.
Effects of C₃ reactive protein on the lymphoid system.
J. Exp. Med.
141; 821, 1975
6. Omerod AF.
Interactions of C₃ reactive protein with the complement system.
J. Exp. Med.
142, 1972
7. David R. Claus & Colo.
Radioimmunoassay of human C₃ reactive protein and levels in normal sera.
J. Immunol.
Vol. 87, No. 1, 29; 1975
8. A. Sieben, J. Gross.
Protein determination by laser nephelometry.
Vol. 2; 1977

9. Lord D. Deaton y cols.
Use of Laser nephelometry in the measurement of serum protein.
Clin. Chem.
22:9, 1465-1471. 1976
10. Vargas O.A. y cols.
Evaluación de algunas pruebas de laboratorio para el diagnóstico de septicemia en el neonato.
Bol. Acad. Hosp. Infant.
vol. 37. Nov-Dic. 1980
11. Phillip A.G.
The protective effect of acute phase reactants in neonatal sepsis.
Acta Paediatr. Scand.
Jul. 1979. Pag. 431-3
12. Kalerens J.L. y cols.
Valor diagnóstico de la proteína c reactiva en la sepsis neonatal.
At. Esp. Pediatr.
Aug. 1980, Pag. 671-8
13. Phillip A.G.
Early diagnosis of neonatal sepsis.
Pediatrics.
May. 1980, Pag. 1036-41
14. Coto G.D. y cols.
Proteína c reactiva y anticósmica como parámetros de control evolutivo y eficacia terapéutica en la sepsis neonatal.
At. Esp. Pediatr.
Sep. 1982, Pag. 204-10