

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

**DISCORDANCIA ENTRE LA PROTEÍNA C REACTIVA (PCR) Y LA VELOCIDAD DE
SEDIMENTACIÓN GLOBULAR (VSG):
ASOCIACIÓN EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS**

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el título de

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Presenta

ALONSO GUTIÉRREZ ROMERO

Tutor de tesis

Dr. Paulo Francisco Castañeda Méndez

México D.F.

Agosto 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

Índice

Introducción

Planteamiento del problema

Justificación

Marco Teórico

- 1. Definición**
- 2. Epidemiología**
- 3. Metas**

Objetivos

- 1. Generales**
- 2. Específicos**

Hipótesis

- 1. Nula**
- 2. Alterna**

Metodología

1. Tipo e estudio
2. Población
3. Criterios de inclusión y exclusión
4. Métodos estadísticos
5. Definiciones operativas

Resultados**Discusión y conclusiones****Referencias bibliográficas****Introducción**

En 1904, William Osler escribió: “parece que los pacientes se mueren no solo por la infección sino también por la reacción a esta”. La sepsis se ha considerado como el resultado descontrolado de la respuesta inflamatoria, una “tormenta de citocinas” que ocasiona choque y disfunción orgánica.¹⁵

Tillet y Francis, en 1930 reconocieron que el suero de los pacientes infectados por neumonía neumocócica, contenía una proteína diferente a las inmunoglobulinas que se precipitaba cuando se combinaba con la fracción C polisacárida del *Streptococcus pneumoniae*. Aunado a esto, también describieron que el grado de precipitación fue más intenso cuando el paciente estaba críticamente enfermo y a su vez, disminuía cuando el paciente se recuperaba. Estos hallazgos mostraron que la proteína C reactiva (PCR) es capaz de reflejar la respuesta aguda ante un estímulo agresor, esta respuesta inflamatoria puede ser utilizada como marcador de actividad en la neumonía causada por neumococo, por ejemplo. Posteriormente, se descubrió que esta proteína no solo aumentaba sus valores con la neumonía neumocócica, sino con otras infecciones o condiciones agudas de inflamación. Esto contribuyó con el concepto de respuesta de fase aguda, la cual incluye incrementos característicos en la concentración de proteínas de fase aguda como la PCR.¹

La PCR es un marcador inflamatorio no específico que se incrementa en cirugías, quemaduras, infartos del miocardio y enfermedades reumáticas. La sensibilidad y especificidad como marcador de infecciones bacterianas es de 68-92% y 40-67%, respectivamente.¹⁵

En 1894, Edmund Biernacki identificó que la velocidad de sedimentación globular (VSG) era diferente en distintas personas y que los niveles de fibrinógeno juegan un papel importante en esta medición. A partir de ese momento, la VSG se ha considerado como un marcador no específico de inflamación sistémica.

La VSG mide la distancia en milímetros en que los eritrocitos - en un tubo vertical - se asientan bajo la influencia de la gravedad en lapso de 1 hora. Es una prueba simple que mide indirectamente concentraciones séricas de proteínas de fase aguda.

Cuando los eritrocitos se agregan, se asientan más rápido (VSG alta). Los factores que ocasionan la aglutinación de los eritrocitos son los siguientes:

- Características de los glóbulos rojos (tamaño, forma y concentración) y características de la carga eléctrica neutral de las proteínas plasmáticas, las cuales disminuyen la aversión de los eritrocitos.

En estados de inflamación aguda, el fibrinógeno es la proteína que hace la mayor contribución para un incremento rápido de la VSG; debido a su alto peso molecular, es asimétrica y experimenta rápidos aumentos a concentraciones relativamente altas. En estados de inflamación crónica, las inmunoglobulinas y otras globulinas contribuyen significativamente a la VSG elevada. Concentraciones altas de proteínas incrementan la viscosidad del plasma, lo cual puede disminuir este marcador.

La VSG se puede medir con el método de Westergren; en esta técnica, la sangre anticoagulada se diluye, se mezcla y posteriormente se coloca en un tubo vertical; en 1 hora se mide la distancia (en milímetros) de la parte superior de la capa de los glóbulos rojos y se reporta en unidades de mm/h. El método de Wintrobe utiliza anticoagulantes diferentes y tubos de diferentes dimensiones, proporcionando valores distintos.

La albumina - proteína plasmática más abundante -, tiene acción inhibitoria sobre la VSG, de tal forma, que en estados inflamatorios hipoalbuminémicos, la VSG puede estar más elevada que cuando los niveles plasmáticos son normales. La anemia tiende a incrementar esta medición porque los eritrocitos se repelen unos a otros, mientras que la policitemia tiene la capacidad de disminuir la VSG aumentando la fricción y la concentración de eritrocitos.

Planteamiento del problema

Los marcadores inflamatorios hoy en día han tomado un papel importante en el abordaje diagnóstico y la toma de decisiones terapéuticas en el trabajo habitual de los médicos, sin embargo, continúan sin otorgar al clínico una pauta crucial para el diagnóstico específico de algunas entidades nosológicas.

Es cierto que hasta la fecha no se ha demostrado que la solicitud simultánea de los marcadores inflamatorios conduzca a un proceso diagnóstico más específico. Es por eso que en este estudio analiza un gran número de pacientes con valores simultáneos de PCR y VSG.

Está bien demostrado que en las infecciones el tiempo que tarda el médico en iniciar tratamiento antibiótico tiene repercusiones en morbilidad y mortalidad, por ejemplo: meningitis bacteriana, choque séptico, neumonía adquirida en la comunidad por citar algunas de las más comunes.

Justificación

La velocidad de sedimentación globular y la Proteína C reactiva son dos pruebas que se solicitan con frecuencia por los médicos, tanto en el departamento de urgencias, áreas críticas y pisos regulares, en ciertos contextos clínicos. Es menester del especialista conocer las indicaciones precisas, interpretación de los valores y su correlación diagnóstica.

Hasta la fecha, no existen estudios con una casuística importante en relación a la discordancia entre uno y otro valor. Es del conocimiento general entre el personal de salud que estos dos

marcadores se elevan en sangre cuando existe algún desencadenante inflamatorio. Sin embargo, poco se ha estudiado acerca de la discordancia entre estos reactantes y más aún, si esta disociación puede predecir u orientar a ciertas entidades nosológicas en particular.

Con base en lo anterior, demostrar que la divergencia entre la VSG y la PCR tiene relación positiva o, en su defecto, inexistente para un grupo específico de pacientes, beneficia al médico y al enfermo, ya que el primero dirigirá su abordaje clínico con mayor eficacia, acuciosidad y rapidez, y el segundo conseguirá un diagnóstico más confiable, en menor tiempo y con menos costos.

Marco Teórico

Los resultados entre los dos marcadores inflamatorios son concordantes aproximadamente en 7 de cada 8 pacientes adultos y son discordantes en 1 de cada 8 (95% intervalo de confianza) pacientes¹⁸. La frecuencia de discordancia va desde 38% en pacientes con infarto del miocardio o trombosis venosa hasta 6% en pacientes con enfermedades no infecciosas o no inflamatorias. Más aún, la concordancia o discordancia de la PCR/VSG fue consistente en más del 90% de los pacientes en quienes los dos exámenes fueron ejecutados un par de veces dentro de las 48 horas.

La VSG alta/PCR baja se observó más en mujeres, probablemente por la tendencia en el género por las enfermedades de tejido conectivo, tal como el lupus eritematosos sistémico, en la que a pesar de la inflamación, la PCR sérica frecuentemente se suprime en ausencia de infección.

Los pacientes que mostraron PCR alta/VSG baja tuvieron significativamente más infecciones, principalmente de vías urinarias, gastrointestinales, pulmones y torrente sanguíneo. A pesar de la baja prevalencia de infecciones en pacientes con VSG alta/PCR baja, las infecciones más comunes fueron las de huesos y articulaciones.

1. Definición de conceptos

1.1. Biomarcador

De acuerdo con la definición oficial del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH)¹⁶, un biomarcador es “una característica que es objetivamente medida y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas a las intervenciones farmacológicas.”¹⁷

Los biomarcadores son potencialmente útiles en el contexto de prevención primaria, secundaria y terciaria. Algunas de las características para que el marcador sea ideal incluyen que sea seguro y fácil su adquisición, que tenga un costo aceptable y que haya evidencia científica que sugiera que el uso del biomarcador modifica o influye los desenlaces en las enfermedades.

Además de lo anterior, la variación de los niveles de los biomarcadores con género, edad y etnia deben dilucidarse, de tal suerte que estos reactantes tengan buenas características de desempeño (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y buena razón de momios positiva y negativa).

1.2. Estrategia multimarcador

Existen tres métodos utilizados para evaluar si un biomarcador va a sumar al modelo de predicción de riesgo habitual, estos son: modelo de discriminación, modelo de calibración y riesgo de reclasificación. ²⁰ Parikh NI, Vasan RS. Assessing the clinical utility of biomarkers in medicine. *Biomark Med.* 2007 Oct; 1(3): 419-36

La estrategia multimarcador sirve para integrar la información de múltiples biomarcadores y orientarlos hacia la predicción del riesgo, pero puede limitarse por la alta correlación entre algunos marcadores, los costos económicos y el sesgo de selección de los candidatos en una muestra particular de estudio.

1.3. Definición de sepsis

Sepsis se define como la presencia (probable o documentada) de una infección junto con manifestaciones sistémicas de esta misma. A su vez, sepsis grave se define como sepsis más alguna disfunción orgánica inducida por esta o hipoperfusión tisular. Sepsis que conduce a hipotensión se define como: presión arterial sistólica (PAS) < 90 mm Hg o presión arterial media (PAM) < 70 mm Hg o una disminución > 40 mm Hg o menos de dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad en ausencia de otras causas de hipotensión.

Choque séptico se define como la sepsis que conduce a hipotensión que persiste a pesar de la reanimación adecuada con líquidos.

Sepsis que induce a hipoperfusión tisular se define como una infección que conduce a hipotensión, lactato elevado u oliguria. ²¹ R. Phillip Dellinger, MD, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012

2. Proteína C Reactiva

2.1. Síntesis

La Proteína C reactiva (PCR) se produce en los hepatocitos en respuesta a citocinas, tales como la interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral (FNT). El control de transcripción de la síntesis de PCR se debe principalmente a la IL-6, principal mediador fisiológico circulante. La PCR también se puede sintetizar en los macrófagos de las lesiones ateroscleróticas, riñón, alveolos y cerebro.

La PCR es una proteína miembro de las pentraxinas, las cuales se caracterizan por 5 subunidades repetidas en forma de pentágono plano. Esta familia de proteínas está altamente conservada en el proceso evolutivo, lo cual demuestra su importancia fisiológica. La masa molecular de la PCR es de 115 kDa. La PCR es un componente del sistema inmune innato.

2.2. Fisiología

Se conoce poco acerca de su función fisiológica. Es capaz de unir fosfolipina, permitiendo el reconocimiento y la eliminación de patógenos extraños que expresan esta molécula, también facilita la detección y eliminación de las partículas fosfolipídicas de las células lesionadas.

Activa la vía clásica del complemento, estimula la producción de citosinas y se une a receptores de los fagocitos de las células inmunes. Estas propiedades sugieren que la PCR está involucrada en la eliminación de patógenos por medio de la estrecha relación con las células del sistema inmune celular y humoral.

2.3. Secreción y Vida media

Después de cualquier lesión aguda, por ejemplo: cirugía mayor, los niveles séricos de la PCR se vuelven detectables en las primeras 4 horas del estímulo agresor, tiene un pico a los 2 a 3 días y su vida media plasmática es de 19 horas.

Los niveles plasmáticos de la PCR se ven afectados por la rapidez de síntesis, por lo tanto, las concentraciones plasmáticas de este reactante de fase aguda reflejan el grado y la extensión de lesión tisular o inflamación.

Los niveles de la PCR disminuyen rápidamente una vez que el estímulo desaparece. Estas características fisiológicas convierten a este marcador en extremo eficaz para el monitoreo de la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

2.4. Valores en Población General

Los valores de la PCR en la población adulta joven deben ser menores de 10 mg/L, pero puede incrementar hasta 10,000 veces en respuesta a inflamación o infección. Actualmente la PCR se calcula por medio de inmunoensayos los cuales miden la cantidad de microprecipitados que se forman en pocos segundos o minutos cuando los anticuerpos hacia PCR son agregados al contenido de PCR diluida en suero.

Normalmente, los microprecipitados que se forman en el suero diluido son cuantificados midiendo la disminución en la luz que pasa a través del suero con precipitados (nefelometría).

2.5. Proteína C Reactiva Ultrasensible

La PCR ultrasensible puede ser utilizada para medir las variaciones en las concentraciones de PCR en población normal en ausencia de inflamación; y se ha propuesto como un indicador de riesgo cardiovascular.

Los niveles de la PCR, generalmente son más altos en mujeres que en hombres e incrementan con la edad. Puede corregirse para la edad utilizando las siguientes fórmulas:

Límite superior normal (mg/L)= edad/5 para los hombres y (edad en años/5) + 6 para mujeres

PCR ultrasensible menor a 1 mg/L es considerado de bajo riesgo, 1-3 mg/L riesgo promedio y más de 3 mg/L alto riesgo. Si los niveles de PCR son mayores a 10mg/L, las guías mencionan que la PCR no debe ser utilizada como predictor de riesgo cardiaco, porque un proceso inflamatorio puede estar presente.

Las concentraciones séricas de la PCR en individuos sanos dependen en parte de factores genéticos.

3. Velocidad de Sedimentación Globular

3.1. Generalidades

La VSG mide la distancia en milímetros en que los eritrocitos - en un tubo vertical - se asientan bajo la influencia de la gravedad en lapso de 1 hora. Es una prueba simple que mide indirectamente concentraciones séricas de proteínas de fase aguda.

3.2. Factores Modificadores de la VSG

La anemia y las anormalidades en los glóbulos rojos ocasionan efectos significativos en la VSG. En presencia de eritrocitos morfológicamente normales pero hematocrito reducido, se favorece la

aglutinación y arroja valores aumentados. En pacientes con anemia, los eritrocitos macrocíticos caen más rápido y los microcíticos se aglutinan más lento.

Algunos otros factores que influyen en la VSG son los siguientes:

- Incrementan los valores de VSG:
 - Anemia, obesidad, embarazo, género femenino, edad avanzada, heparina, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, hipercolesterolemia, fibrinógeno elevado, gamaglobulinas elevadas, disminución de la albúmina, aglutininas frías.
- Disminuyen los valores de VSG:
 - Policitemia, leucocitosos extrema, coagulación intravascular diseminada, células falciformes, esferocitosis, acantocitosis, , ácido valproico, analgésicos inflamatorios no esteroideos, esteroides, insuficiencia cardiaca congestiva, , hipofibrinogenemia, hipogamaglobulinemia, disproteinemia con estado de hiperviscosidad.

3.3. Valores en la Población General

Existe una fórmula para calcular la VSG en diferentes poblaciones:

Hombres: límite superior alto de VSG = edad en años/2

Mujeres: límite superior alto de VSG = (edad en años + 10)/2

4. Diferencias entre la Proteína C Reactiva y la Velocidad de Sedimentación Globula

4.1. Marcadores directos e indirectos

La VSG es un reactante de fase aguda sérico indirecto, mientras que la PCR es una medición proteica directa.

La VSG se afecta por una multitud de diversos factores, principalmente anemia e hipoalbuminemia; por otro lado, la PCR únicamente se altera por la presencia y el grado de inflamación. Diferencias importantes entre VSG y PCR (tabla 1).

El intervalo de referencia para la VSG es amplio, principalmente en ancianos, en quienes los valores normales pueden ser tan altos como 40 a 50 mm/h (2 a 3 veces lo normal en adultos jóvenes). La PCR también se afecta por edad y género pero en menor grado que la VSG.

4.2. Utilidad Diagnóstica

La VSG tiene cierta utilidad en la enfermedad pélvica inflamatoria (EPI). Primero, la VSG es útil en la diferenciación entre EPI y apendicitis no perforada ⁴. En el estudio de Banick, ⁵ solo 2 de 25 pacientes con apendicitis no perforada tuvieron VSG > 20 mm/h, en comparación con 67% de pacientes con apendicitis perforada y 80% de las pacientes con EPI.

Una de las ventajas de la VSG sobre la PCR y la procalcitonina es la detección indirecta de proteínas plasmáticas anormales (mieloma múltiple, macroglobulinemia) así como anticuerpos los cuales pueden estar presentes en ausencia de respuesta inflamatoria aguda.⁶ El uso más apropiado para VSG parece ser infecciones crónicas tales como la osteomielitis.

A pesar que la VSG no es un marcador específico de inflamación, cuando se encuentra elevada en población geriátrica, antes de realizar más estudios caros e invasivos, es necesario descartar infecciones, principalmente neumonía.¹³

4.3. Respuesta en la Inflamación

Conforme la condición del paciente empeora o mejora, la VSG responde lentamente, debido a que el fibrinógeno, principal contribuyente de incremento a corto plazo de la VSG, tiene vida media de días y las inmunoglobulinas tiene vida media de semanas en estados fisiológicos normales. Este proceso puede ocasionar retraso significativo entre los cambios clínicos y los valores de VSG.

La PCR incrementa rápidamente en presencia de estímulos inflamatorios, el pico aparece en 48 horas y regresa a la normalidad en 3 a 7 días una vez que se ha corregido el estímulo desencadenante.

Un número considerable de medidas de VSG se eleva por condiciones distintas a la inflamación mientras que es raro con la PCR.

Tabla 1.

COMPARACIÓN ENTRE PCR Y VSG	Velocidad de sedimentación globular	Proteína C reactiva
Costo	Bajo	Bajo
Tiempo de rendimiento	5 minutos a 2 horas	Menos de 30 minutos
Medición	Medida indirecta de proteínas Corresponde principalmente con niveles de fibrinógeno en inflamación aguda	Medida directa de proteínas Medición específica de proteínas de fase aguda
Elevación	Días a semanas	Horas a días
Niveles pico	1-2 semanas	48 horas
Disminución	Lentamente (1-2 semanas)	Rápidamente
Edad y género	Efecto significativo	Efecto leve a moderado
Precisión para inflamación	Frecuentemente falsos positivos	Raros falsos positivos
Afectado por múltiples factores	Frecuente	Nunca

4.4. Valor Estadístico

Tanto la VSG como la PCR son marcadores sensibles de inflamación y correlacionan con la gravedad de la misma, pero no son específicos para ninguna enfermedad en particular. Estos

marcadores son más útiles para descartar (valor predictivo negativo alto) que para confirmar alguna entidad nosológica.

5. Implicaciones diagnósticas

5.1. Etiologías Particulares

La PCR es uno de los marcadores más estudiados para infección; también ayuda a diferenciar entre las diferentes etiologías. Las elevaciones moderadas de PCR (10-100 mg/dL) son representativas de infecciones leves a moderadas (viral o bacteriana), enfermedades de tejido conectivo o malignidad. Los niveles por arriba de 100 mg/dL están asociados con infecciones bacterianas más del 80% de las ocasiones, sin embargo, las infecciones virales y enfermedades autoinmunes, en algunas situaciones, pueden alcanzar estos niveles.

El uso de la PCR para estados inflamatorios agudos resulta más útil que las mediciones de VSG. Uno de los escenarios en los cuales la PCR puede ser determinante es en la meningitis, ya que puede ayudar a determinar si la etiología corresponde a una causa bacteriana o viral, cuando la clínica no es característica.⁶

5.2. Implicaciones en el Tratamiento

La utilidad clínica de la PCR se utiliza para descartar infección más que para hacer diagnóstico: el incremento en los valores no significará por obligación que el paciente está infectado, a pesar de esto los niveles normales descartan con seguridad este último diagnóstico.

La PCR también tiene utilidad importante para evaluar respuesta al tratamiento, por ejemplo: en la sepsis grave, los niveles altos de la PCR sugieren empeoramiento de la evolución y a su vez, la disminución de este marcador hacen pensar al clínico que la respuesta al tratamiento es la adecuada y la esperada.

No hay datos suficientes para apoyar el uso de la PCR como parte de la evaluación en cuanto a la gravedad de los pacientes con sepsis en el departamento de emergencias.¹⁴

Por lo dicho en el previo, la PCR orienta a determinar el tiempo de duración del antibiótico o el cambio en el mismo. La PCR persistentemente elevada se asocia con pobres desenlaces. Las mediciones repetidas pueden identificar a los pacientes que requieren intervenciones más agresivas para prevenir complicaciones.

6. Utilidad Principal de ambos marcadores

6.1. Enfermedades en General

Quizá, la utilidad clínica más importante de estos dos biomarcadores es determinar la actividad de la enfermedad y la respuesta a tratamiento. Son útiles y comúnmente utilizados en el monitoreo de la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento en arteritis de la arteria temporal, polimialgia reumática, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico; infecciones invasivas, tales como osteomielitis.

Otra utilidad de la PCR y la VSG es ayudar al clínico a determinar la disminución gradual o la interrupción del uso de esteroides en enfermedades reumatológicas.

6.2. Entidades Infecciosas

El papel de la PCR, más que la VSG, en entidades infecciosas es el ayudar a corroborar el diagnóstico infeccioso, determinar el pronóstico y en el seguimiento y respuesta al tratamiento. La PCR no es precisa en determinar el origen bacteriano, viral o fúngico de la infección.

6.3. Urgencias y Áreas Críticas

En pacientes con sepsis que ingresan a terapia intensiva, aquellos con niveles mayores a 10 mg/dL tienen más complicaciones y tasa de mortalidad cuando se comparan con aquellos pacientes con niveles de PCR menores a 10 mg/dL.

También está demostrado que los pacientes que egresan de terapia intensiva con niveles altos de PCR tiene mayores tasas de reingreso y de mortalidad a mediano y largo plazo. En osteomielitis, endocarditis infecciosa, artritis séptica y abscesos profundos, las mediciones consecutivas de PCR pueden ser útiles en determinar el progreso o alertar al médico para potenciales complicaciones.

6.4 Práctica Habitual

La práctica habitual en centros hospitalarios es la solicitud de ambos marcadores en el mismo momento, sin embargo, hay poca evidencia para esta maniobra. La interpretación de la VSG es errática debido a su comportamiento. Esto sugiere que la toma de ambos marcadores inflamatorios no tiene ningún sustento científico; se prefiere solicitar únicamente la PCR.¹²

Cuando se considera un proceso infeccioso y se requiere de algún marcador inflamatorio para ayudar con el diagnóstico o para guiar la terapia, la PCR debe ser la prueba preferida y la única en realizarse.

7. Discordancia entre Ambos Marcadores

7.1. ¿Qué hacemos con base en este respecto?

Un estudio realizado en Francia de 6000 pacientes hospitalizados mostró que el 67% de los enfermos tuvieron resultados concordantes entre PCR y VSG (ambos elevados o ambos normales).

En pacientes con resultados discordantes, la divergencia más común (85%) fue la VSG elevada pero la PCR normal.² De los 99 pacientes con resultados discordantes, 25 de ellos con PCR elevada pero VSG normal tuvieron enfermedad inflamatoria activa (resultados falsos negativos para VSG); a su vez, en 74 pacientes con VSG elevada pero PCR normal, solo 6 de ellos tuvieron enfermedad inflamatoria activa (falsos positivos para PCR).

Esto muestra los pocos falsos positivos de la PCR y su alto valor predictivo negativo para enfermedad inflamatoria.

Muchos estudios han comparado la PCR con la VSG y han obtenido resultados similares, pero en algunos de ellos, la VSG se reporta con mejor desempeño que los niveles de PCR. En un estudio de 2000 pacientes externos a los que se les realizó PCR y VSG en el mismo día, 87 (4.2%) fueron clasificados con grandes resultados discordantes; 55 de ellos se agruparon en el brazo de VSG alta/PCR baja y 32 en el brazo de PCR alta/VSG baja.³ En estas series, los pacientes discordantes con VSG alta/PCR normal tuvieron mayor asociación con infección y elevación de azoados.

7.2. Solicitud Simultánea de los Marcadores

Existen algunas circunstancias en las cuales está indicada la solicitud de ambos marcadores. Cuando se sospecha de arteritis de células gigantes y se pretende iniciar tratamiento con

corticoesteroides, se recomienda determinar los niveles basales de PCR y VSG para mejorar la sensibilidad diagnóstica y para establecer valores de inicio para comparaciones futuras. Otras patologías en las cuales está indicada esta maniobra es en el tratamiento de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES).

A pesar de ser la PCR un excelente marcador inflamatorio, la respuesta moderada en LES es una excepción. La VSG correlaciona bien con la actividad de la enfermedad y puede estar discretamente elevada, aún a pesar de no tener serositis o infección.

Por razones no conocidas, la elevación de la PCR está atenuada en la colitis ulcerativa, leucemia, enfermedad injerto contra huésped, haciendo a la VSG y otros marcadores inflamatorios más útiles en estos escenarios.

7.3. Fiebre de Origen Desconocido y Biomarcadores

La fiebre de origen desconocido (FOD) continúa siendo un reto diagnóstico para el médico internista debido a que los diagnósticos diferenciales incluyen mucho más trastornos que cualquier otra situación médica, involucrando entidades relativamente frecuentes o patologías muy poco comunes; con base en esto, se clasifican en cuatro grandes grupos: infecciones, enfermedades inflamatorias no infecciosas (EINI), malignidades y trastornos diversos.

7.3.1 Prevalencia

La prevalencia de estas enfermedades ha variado en las últimas 2 décadas, disminuyendo el número de casos infecciosos y tumorales, y aumentando la cantidad de diagnósticos de EINI. Además, a pesar del desarrollo de pruebas rápidas de laboratorio e instrumentos diagnósticos poderosos, la proporción de casos sin diagnóstico va desde 15% hasta 50%.⁷

Un estudio hecho en Europa, analizó y recaudo datos de dos fases distintas, prospectivas, consecutivas y observacionales:

- (a) una cohorte de derivación (112 pacientes)
- (b) una cohorte de validación (100 sujetos)

Fueron excluidos los pacientes con neutropenia, inmunosupresión o FOD nosocomial.

Los sujetos con infección tuvieron mayor proporción de eosinopenia y PCR alta comparados con los sujetos que tuvieron una condición no infecciosa. En el análisis de regresión múltiple se identificaron tres predictores independientes para el diagnóstico de infección: PCR >60 mg/L, eosinófilos <40/mm³ y ferritina <500 mcg/L.

7.3.2. Factores Independientes

Se identificaron predictores independientes para la conclusión diagnóstica, los cuales fueron: el patrón de la fiebre (continua contra episódica), niveles bajos de hemoglobina, leucopenia, trombocitosis, VSG alta y tomografía computada de tórax anormal; mientras que los criterios de Duke mostraron especificidad del 99% para diagnosticar endocarditis como causa de FOD.

7.3.3. Abordaje Diagnóstico

El abordaje diagnóstico estructurado también está limitado por la amplia gama de las más de 200 enfermedades causales de FOD, la alta frecuencia (65%) de pistas diagnósticas engañosas y el valor limitado en cuanto al reconocimiento de patrones clínicos, debido a la presentación anormal de la FOD en la mayoría de los pacientes.

Asimismo, se ha mostrado de manera consistente que la biopsia continúa siendo el método decisivo de diagnóstico en 25% de los pacientes, seguido de historia y evolución (23%), mientras que la tomografía computada y la resonancia magnética conducen al diagnóstico en solo 6% y 4% de los casos de FOD, respectivamente. Incluso el uso de tomografía por emisión de positrones y la tomografía computada con uso de fluorodesoxiglucosa – 18F (PET/TC, PET FDG-F), la técnica más avanzada para la investigación de FOD ha mostrado contribuir con el diagnóstico final entre 25% hasta 69%; la validación a “ciegas” de este estudio diagnóstico en un estudio multicéntrico prospectivo mostró que puede ser clínicamente útil como parte de un protocolo diagnóstico estructurado en un tercio de la población general con FOD, pero su valor disminuye en pacientes con PCR y VSG normales.

Respecto al peso relativo de los tres componentes antes mencionados del modelo propuesto, un incremento sustancial de la PCR que supera otros factores introduciendo al menos un incremento de 2.5 veces la probabilidad de infección, es un marcador bien establecido de infección tanto en adultos como en niños con fiebre inexplicable, así como en pacientes críticamente enfermos. Estos datos son congruentes con reportes previos que mencionan que la elevación de la PCR parece ser más preponderante en enfermedades infecciosas que en no infecciosas cuando los valores se encuentran >100 mg/L proporcionando sensibilidad de 75% y especificidad de 72% para detectar infecciones en personas con síndromes inflamatorios.

8. Papel de la PCR y VSG en Etiologías Reumatológicas

En pacientes con artritis reumatoide (AR) particularmente, se ha sugerido que la discordancia entre los dos marcadores puede deberse a la sensibilidad de la VSG hacia la respuesta inflamatoria que tiene un ciclo de tiempo más prolongado que la elevación de la PCR en respuesta a la fase aguda.⁹ Se ha reportado disminución de la PCR con mecanismos inflamatorios no infecciosos como el LES a pesar de las elevaciones de FNT- α e interleucina-1 (IL-1) en la fase activa de la enfermedad.

En el análisis que comparó aquellos pacientes con VSG elevada y PCR disminuida, se encontraron dos asociaciones significativas. Ser portadores de una infección subyacente se asoció con un incremento del riesgo mayor a 14 veces de tener la VSG alta y la PCR baja. Por cada incremento en la creatinina sérica después de 1 mg/dL, el riesgo de tener elevación discordante de la VSG con disminución de la PCR aumenta 5.5 veces.

9. Factores Involucrados en la Discordancia

La albúmina baja se asoció con discordancia entre VSG y PCR en ambas direcciones: por cada g/dL de disminución en los niveles de albúmina, hubo incremento del 20% en las probabilidades de tener discordancia con VSG elevada y PCR disminuida y 13% de aumento en las probabilidades de tener discordancia con VSG baja y PCR alta.

Este estudio de casos y controles estudió factores clínicos asociados potencialmente con la discordancia de estos marcadores inflamatorios. Encontraron que tanto la albúmina como la creatinina sérica, así como la presencia de una infección subyacente o artritis reumatoide están asociadas con discordancia entre la PCR y VSG en ciertos escenarios clínicos, siendo las infecciones y el incremento en la creatinina los factores que aumentaron el riesgo de presentar elevación desproporcionada de la VSG; a su vez, la artritis reumatoide disminuye este riesgo.

Los niveles normales de albúmina sérica resultaron “protectores” contra ambos tipos de discordancia entre los marcadores de inflamación sistémica. Un número considerable de estudios han demostrado que los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) elevan los niveles de VSG; sin embargo, en este estudio, los niveles incrementados de creatinina sérica se asociaron con discordancia entre PCR y VSG.

El lento movimiento de la VSG puede causar resultados falsos negativos y falsos positivos al inicio y al término del proceso inflamatorio, respectivamente. La VSG aumenta con la edad y con el embarazo.¹⁰

La PCR se produce en personas sanas en concentraciones menores a 10 mg/L con una vida media plasmática corta. La PCR presenta rápidas y fuertes variaciones relacionadas con la extensión y la gravedad del proceso inflamatorio. Con excepción de la insuficiencia hepática¹¹, la PCR no tiene falsos negativos ni positivos.

Ambos marcadores pueden descubrir enfermedades inflamatorias en pacientes sin fiebre o cuantificar y calificar la inflamación cuando la fiebre está presente.

10. Pronóstico y Utilidad de a PCR y VSG

El “propósito” real en cuanto a pronóstico de la PCR y la VSG se ha establecido en situaciones específicas, como artritis reumatoide. Este estudio concluyó que los pacientes que tuvieron la PCR elevada y la VSG normal tenían una verdadera actividad inflamatoria.¹² A su vez, los pacientes con VSG elevada y PCR normales clasificaron en 3 categorías:

1. Inflamación aguda con PCR normal
2. Solución de un proceso inflamatorio reciente
3. Sin evidencia de proceso inflamatorio.

11. Algunos Otros Biomarcadores

Se ha observado el auge y caída de la proteína C humana activada (drotrecogina alfa) para el tratamiento de sepsis grave, mientras que los resultados decepcionantes pueden ser explicados por la insignificancia estadística derivada de la tasa de mortalidad relativamente baja (25%) en el estudio mundial de la proteína C para evaluar sepsis (PROWESS). Además de la proteína C activada, los tratamientos con agentes tales como los bloqueadores tipo 4 de los receptores tipo Toll (TLR) (eritoran) y lactoferrina humana recombinante (talactoferrina) también son vistos con escepticismo.

Un biomarcador ideal sería aquel que puede ser medido objetivamente y que refleje procesos biológicos y patológicos normales, así como la respuesta a las intervenciones terapéuticas. Se han estudiado más de 170 biomarcadores para estudiar la sepsis.

12. Biomarcadores y Sepsis

El modelo tradicional de sepsis es la respuesta inmune activada cuando los TLR que se expresan en los macrófagos reconocen lipopolisacáridos en las paredes celulares de las bacterias gram negativas. Este reconocimiento estimula la secreción de citocinas proinflamatorias, tales como TNF- α , IL-1 β e IL-6.

El TNF- α , IL-1 β e IL-6 son citocinas responsables de la mediación de la respuesta innata del sistema inmune causada por lesión o infección. Estas citocinas proinflamatorias contribuyen con fiebre, células endoteliales activadas, atracción de células polimorfonucleares activadas (PMNs) y entrada al sistema circulatorio.

El descenso acelerado de la PCR se considera como un dato de buena respuesta al tratamiento antimicrobiano inicial en pacientes con sepsis.

La PCR más que la VSG, continúa mostrando tener mejor correlación con la intensidad de inflamación mediante la técnica de ultrasonido Doppler, incluso cuando la enfermedad se encuentra con carga inflamatoria baja ¹⁹.

Objetivos

1. Generales
 - a) Demostrar la utilidad de los biomarcadores en el abordaje diagnóstico, así como en la conducta terapéutica temprana. La solicitud simultánea de estos puede ayudar a orientar la perspectiva del clínico y su pronto accionar.
 - b) Determinar las variables que pueden relacionarse con PCR y VSG discordantes.
 - c) Observar si la discordancia de la VSG y PCR tienen mayor relación en pacientes con cultivos positivos

2. Específicos
 - a) Demostrar que solicitud de ambos biomarcadores en el transcurso de cualquier enfermedad que cause inflamación puede ser útil cuando se encuentran discordantes y que orienta a patologías infecciosas específicas.
 - b) Determinar la prevalencia y la frecuencia de las etiologías infecciosas en pacientes con datos de respuesta inflamatoria sistémica sin diagnóstico específico cuando los biomarcadores son discordantes
 - c) Influir al clínico con base en la discordancia de ambos biomarcadores al inicio terapéutico temprano, al ahorro de recursos y al pronóstico de egreso
 - d) Determinar la frecuencia y los síndromes infecciosos más prevalentes cuando la PCR y VSG son discordantes en pacientes adultos.

Hipótesis

Demostrar la importancia de la disociación entre PCR y VSG en el contexto de ciertas entidades infecciosas, siendo la discordancia entre los marcadores, un punto clave para guiar el abordaje diagnóstico y terapéutico temprano.

Variables

- *Variables dependientes*
 - o Resultados simultáneos de PCR y VSG

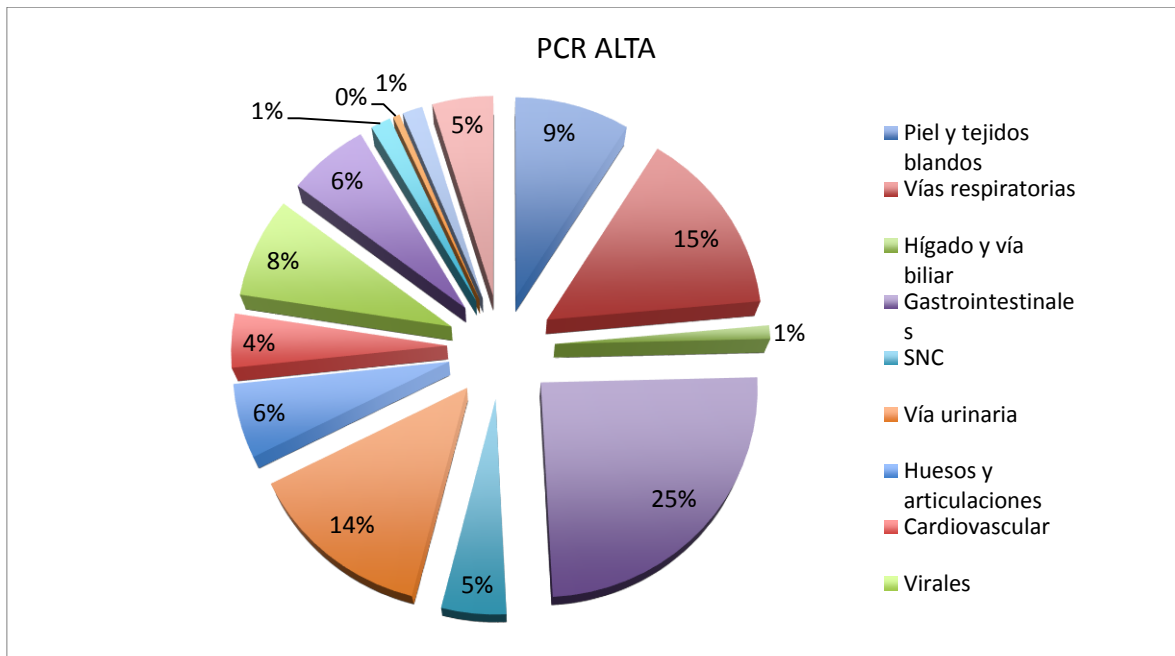
- *Variables independientes*
 - o Género, edad, diagnóstico final, índice de masa corporal (IMC), tabaquismo, consumo de analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), consumo de esteroides, consumo de estatinas, Insuficiencia renal crónica (IRC), albumina

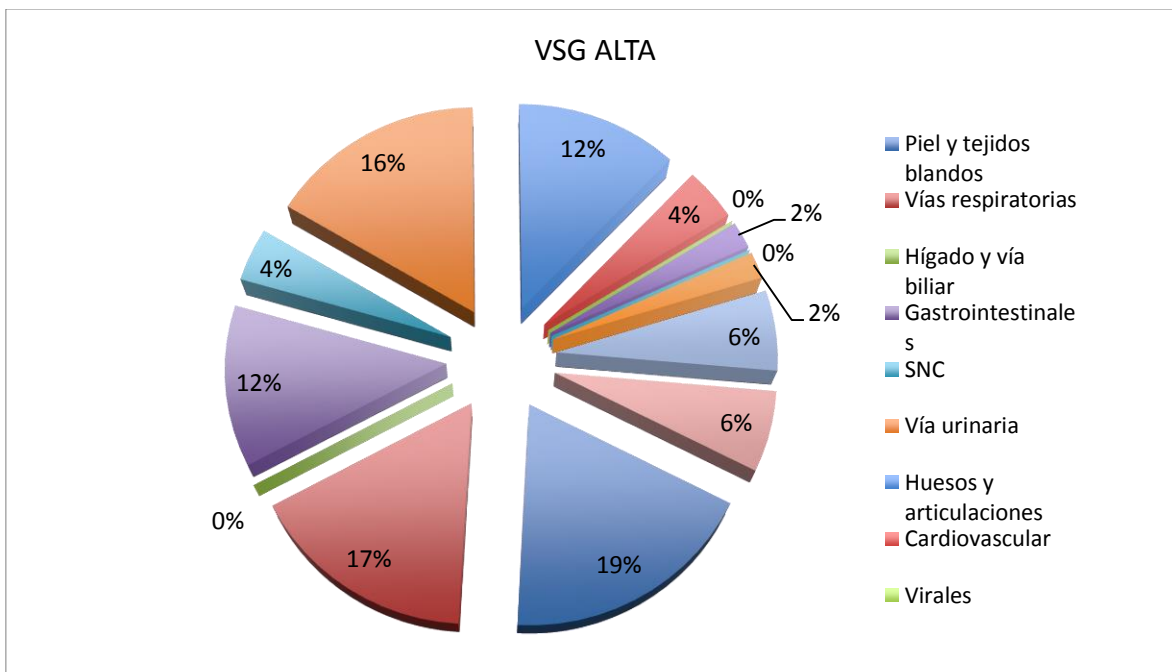
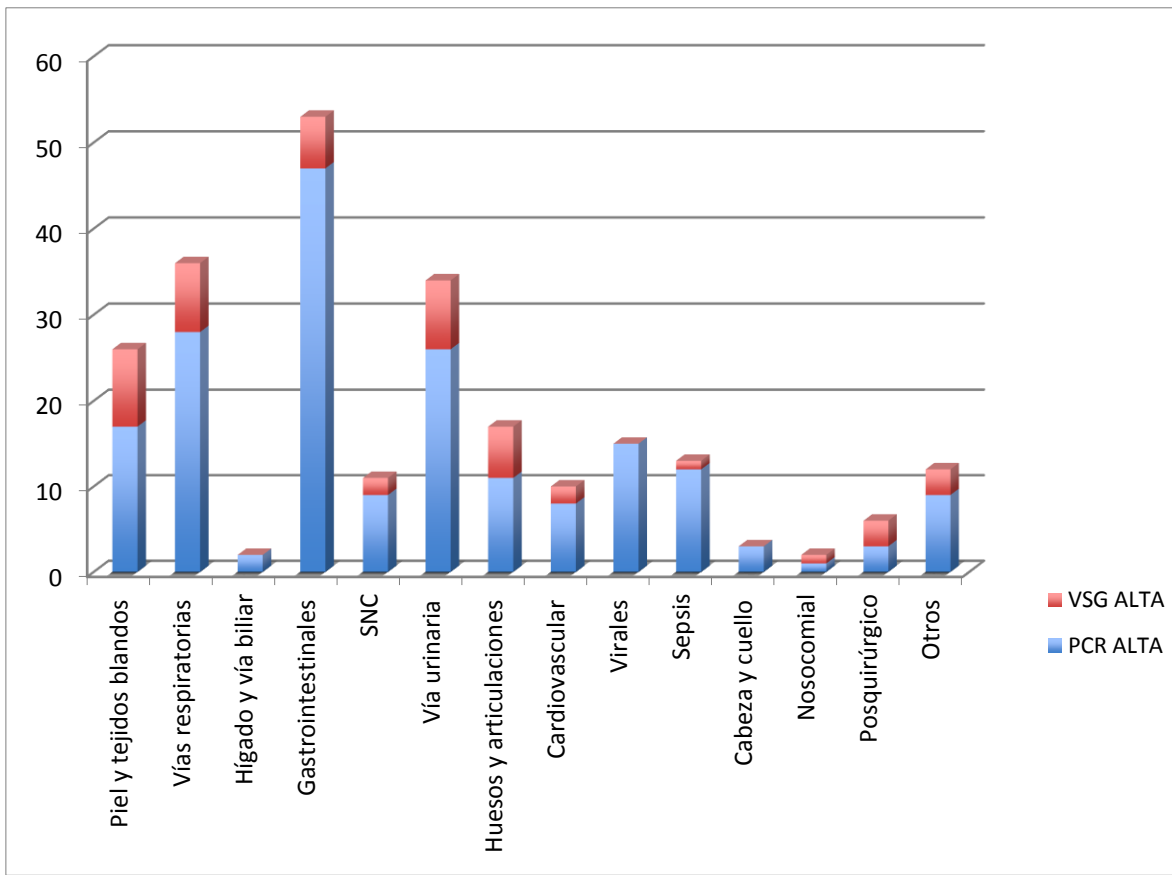
sérica, cuenta de leucocitos, presencia de neutropenia (neutrófilos absolutos <1500/mm³), presencia de neoplasia.

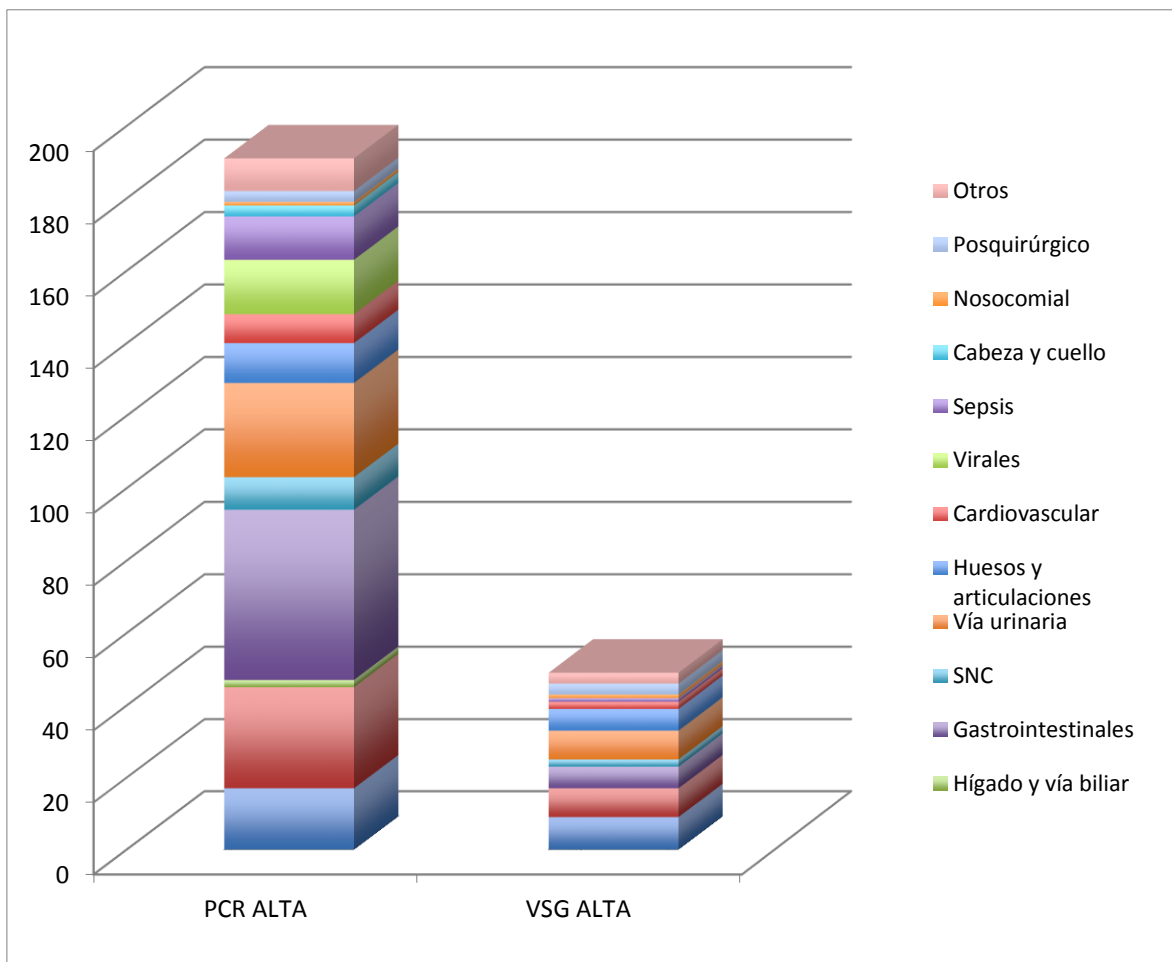
Tipo de estudio

- Estudio retrospectivo observacional

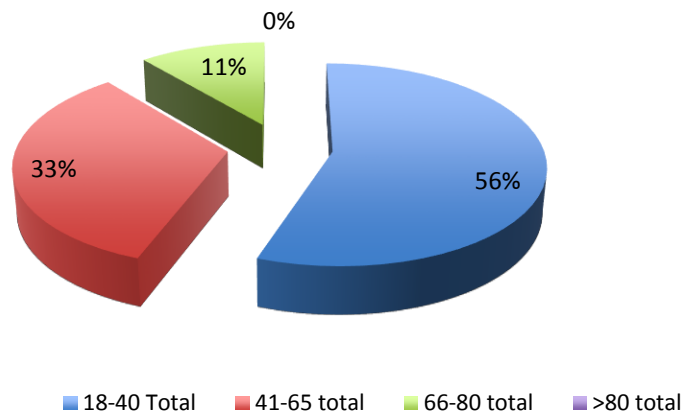
Población



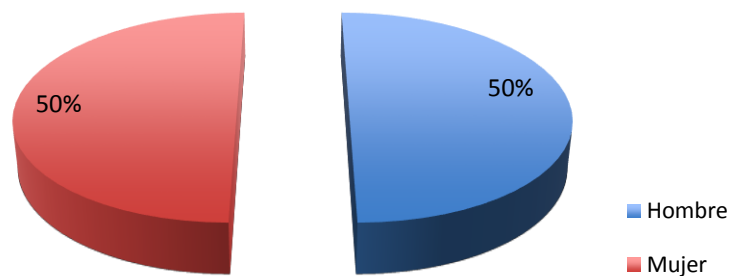




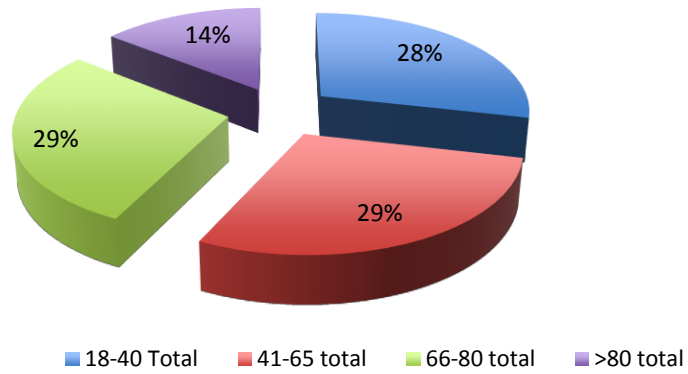
Piel y tejidos blandos c/PCR alta por grupo de edad



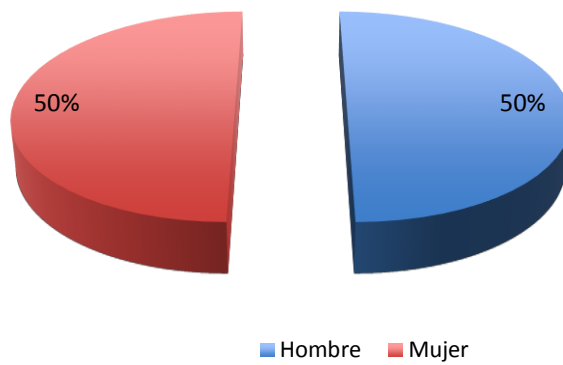
Piel y tejidos blandos c/PCR alta por género



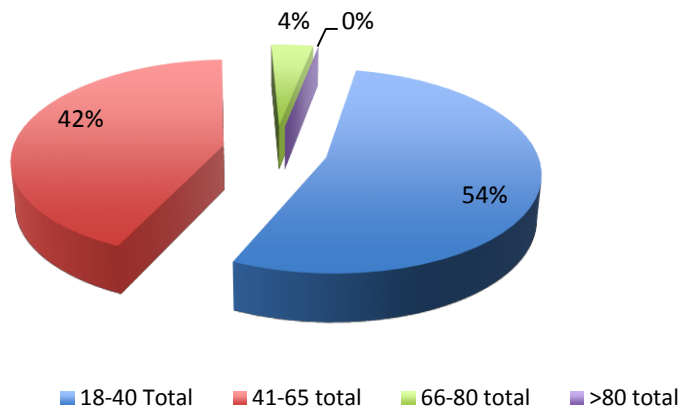
Vías respiratorias c/PCR alta por grupo de edad



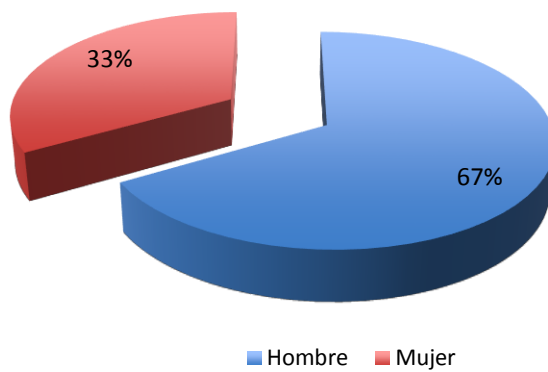
Vías respiratorias c/PCR alta por género



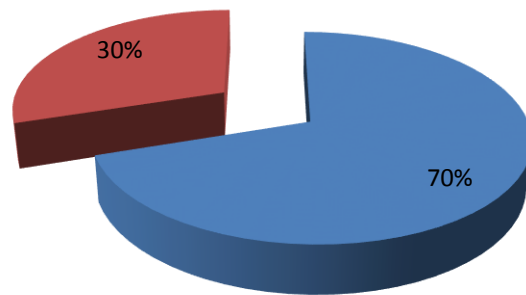
Gastrointestinales c/ PCR alta por grupo de edad



Gastrointestinales c/ PCR alta por género

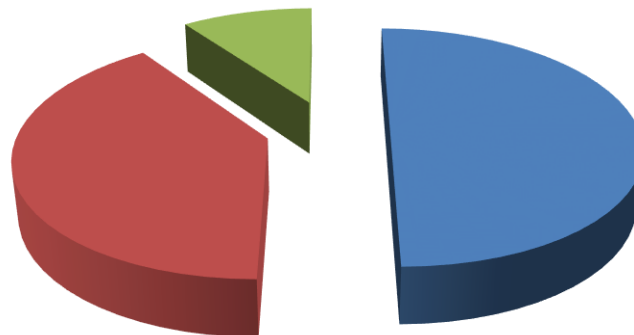


SNC c/PCR alta por género



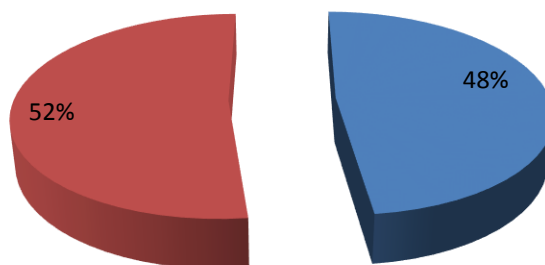
■ Hombre ■ Mujer

SNC c/PCR alta por grupo de edad



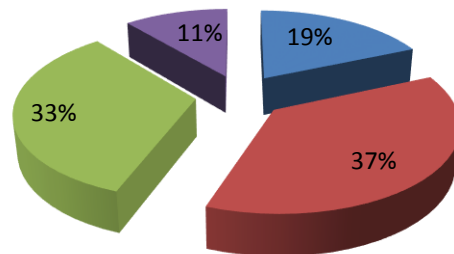
■ 18-40 Total ■ 41-65 total ■ 66-80 total ■ >80 total

Vias Urinarias c/PCR alta por género



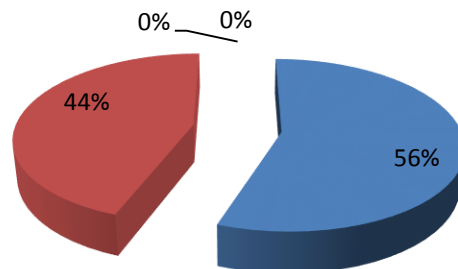
■ Hombre ■ Mujer

Vias urinarias c/PCR alta por grupo de edad



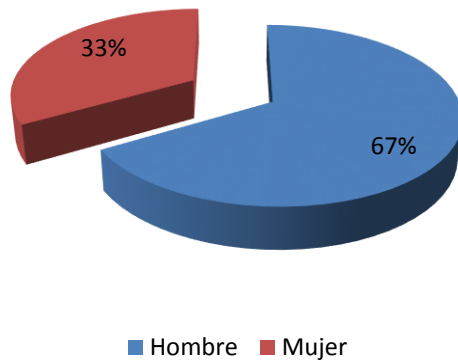
■ 18-40 Total ■ 41-65 total ■ 66-80 total ■ >80 total

Huesos y articulaciones c/PCR alta por grupo de edad

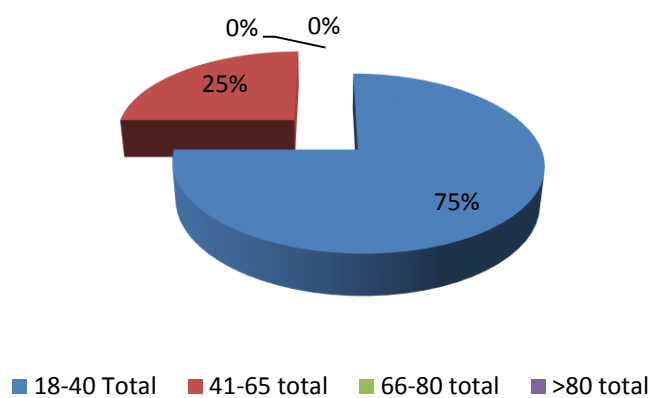


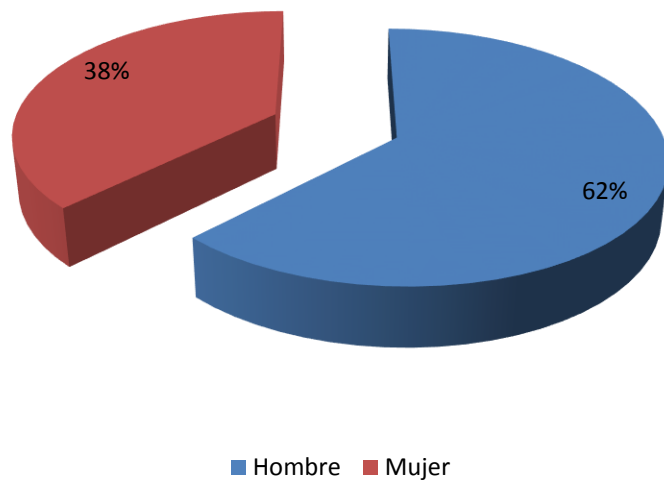
■ 18-40 Total ■ 41-65 total ■ 66-80 total ■ >80 total

Huesos y articulaciones c/PCR alta por género

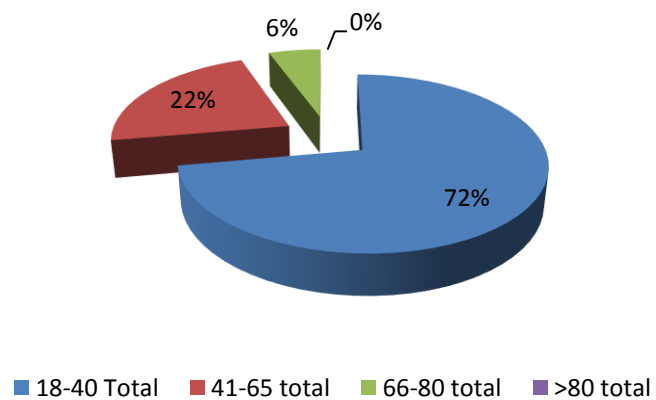


Cardiovascular c/PCR alta por grupo de edad

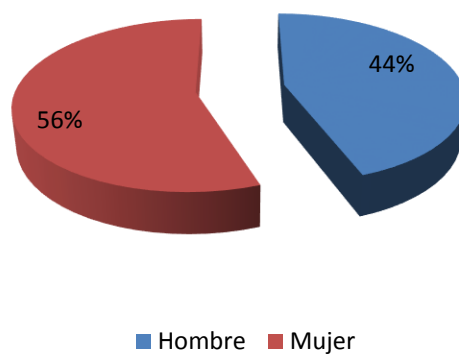




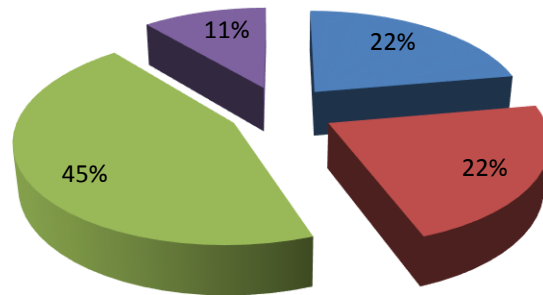
Enfermedades vir c/PCR alta por grupo de edad



Enfermedades vir c/PCR alta por género

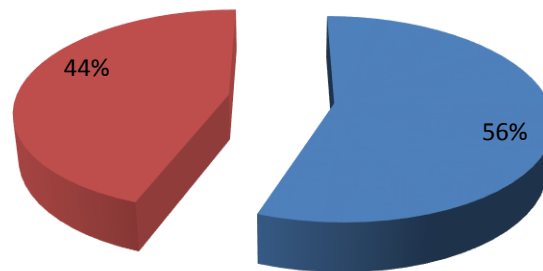


Sepsis c/PCR alta por grupo de edad



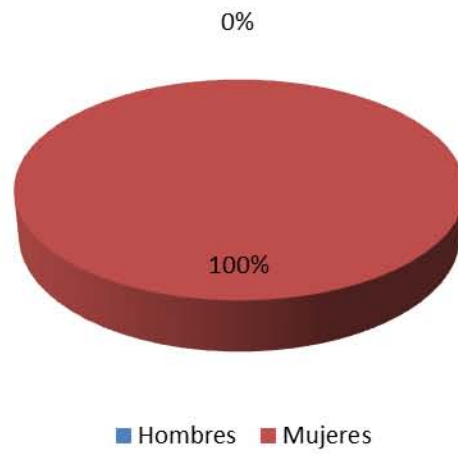
■ 18-40 Total ■ 41-65 total ■ 66-80 total ■ >80 total

Sepsis c/PCR alta por género

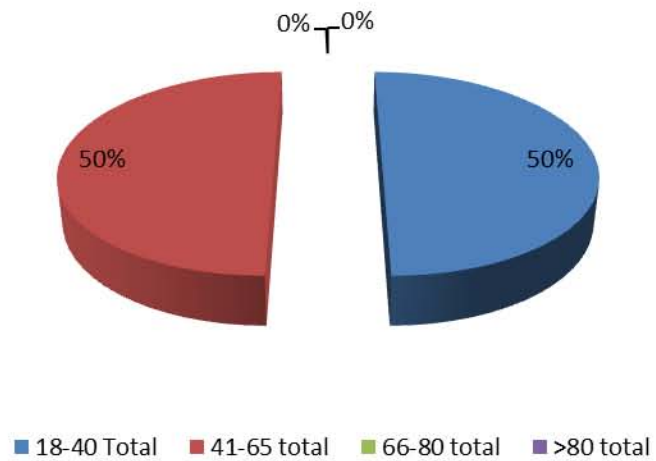


■ Hombre ■ Mujer

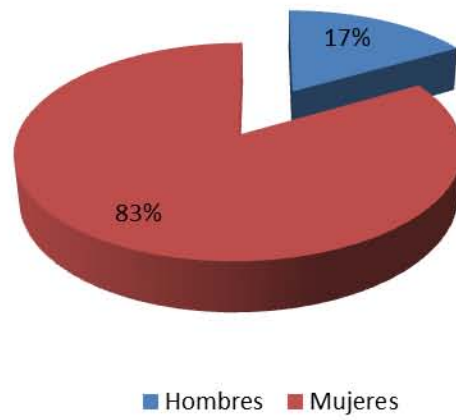
Cardio c/VSG alta por género



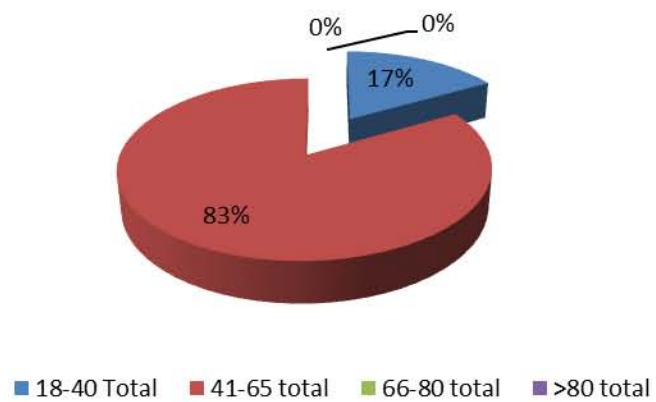
Cardio c/VSG alta por grupo de edad



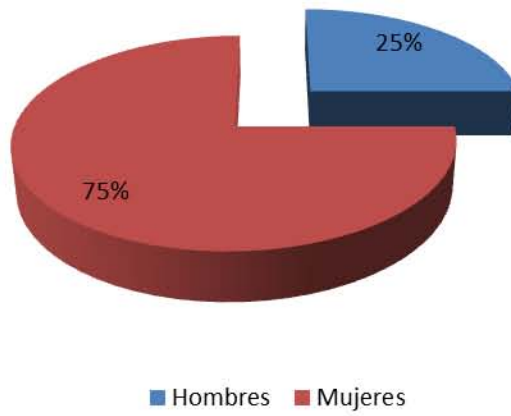
Huesos y art c/VSG alta por género



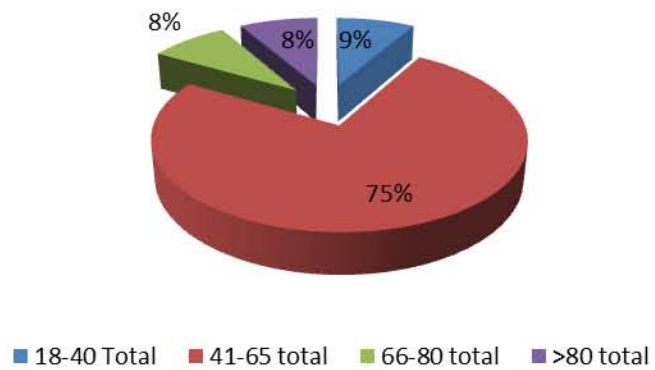
Huesos y art c/VSG alta por grupo de edad



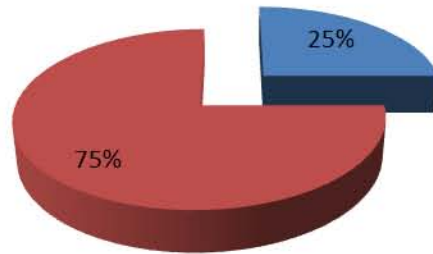
Piel y TB c/VSG alta por género



Piel y TB c/VSG alta por grupo de edad

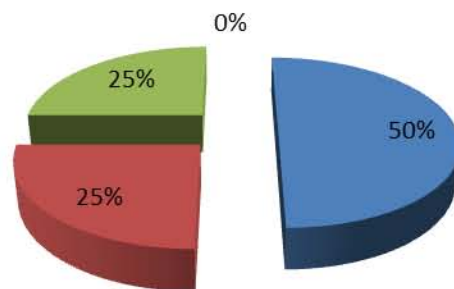


Vias respiratorias c/VSG alta por género



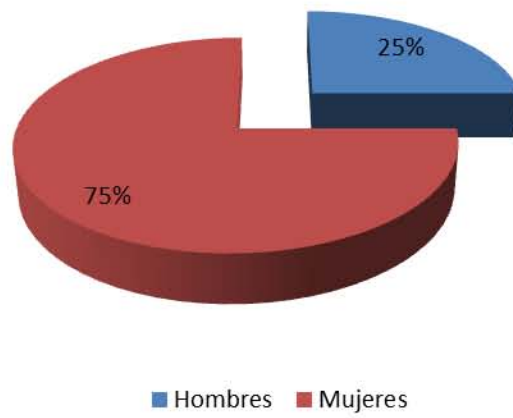
■ Hombres ■ Mujeres

Vias respiratorias c/VSG alta por grupo de edad

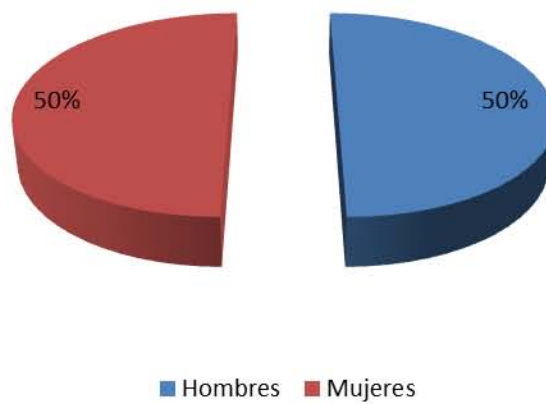


■ 18-40 Total ■ 41-65 total ■ 66-80 total ■ >80 total

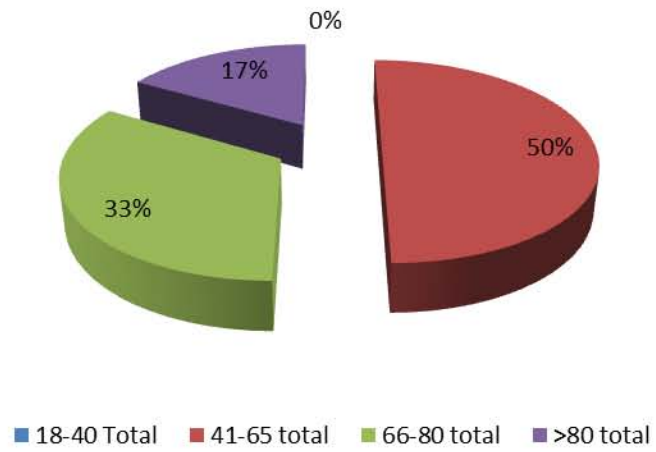
Vias urinarias c/VSG alta por género



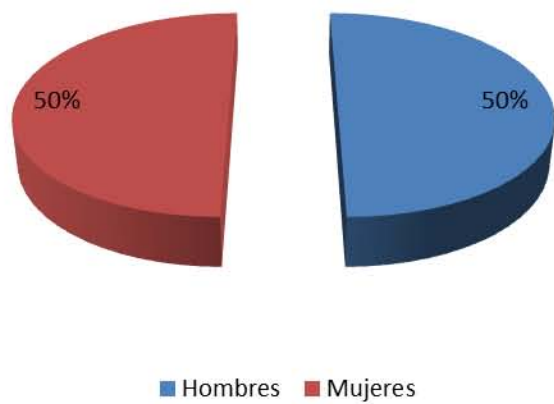
Gastro c/VSG alta por género



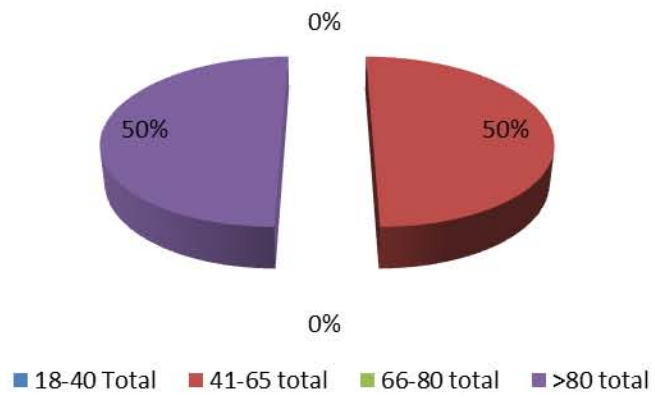
Gastro c/VSG alta por grupo de edad



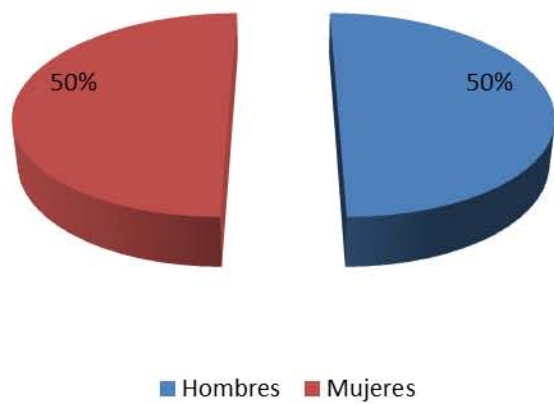
Nosocomial PQ c/VSG alta por género



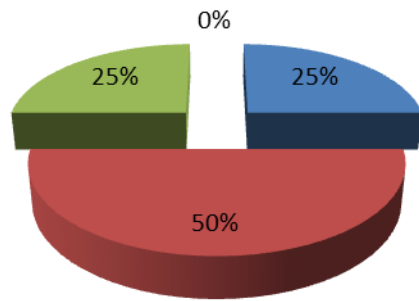
Nosocomial PQ c/VSG alta por grupo de edad



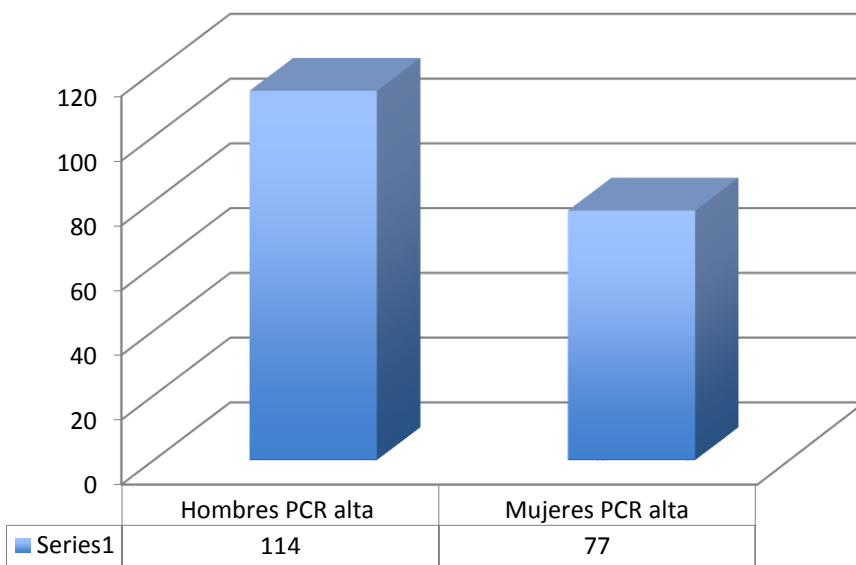
Nosocomial PQ c/VSG alta por género

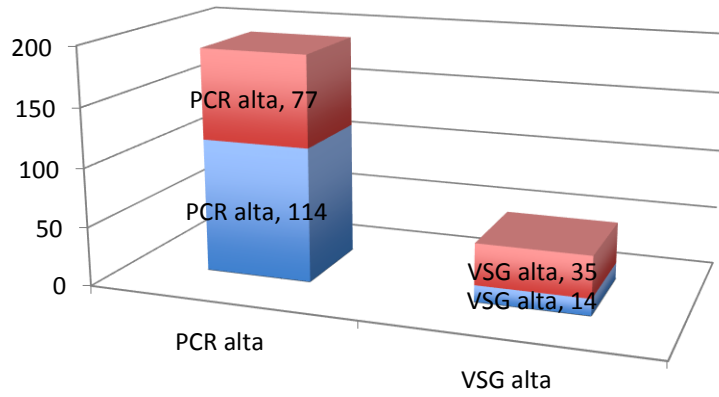
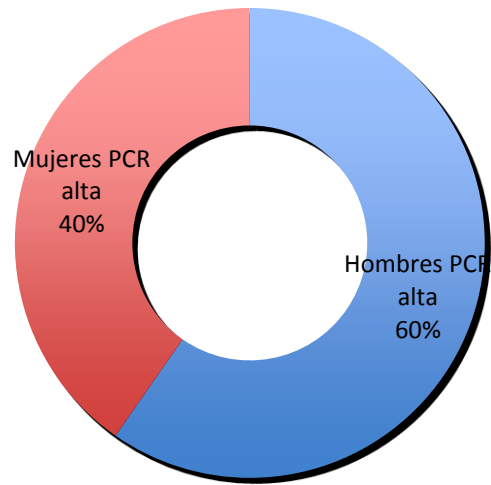


Nosocomial PQ c/VSG alta por grupo de edad

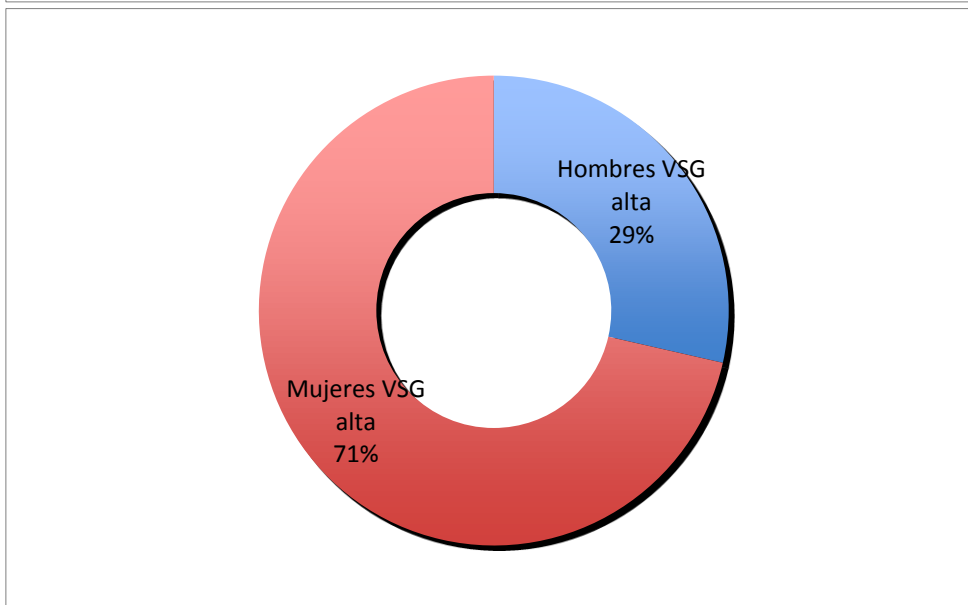
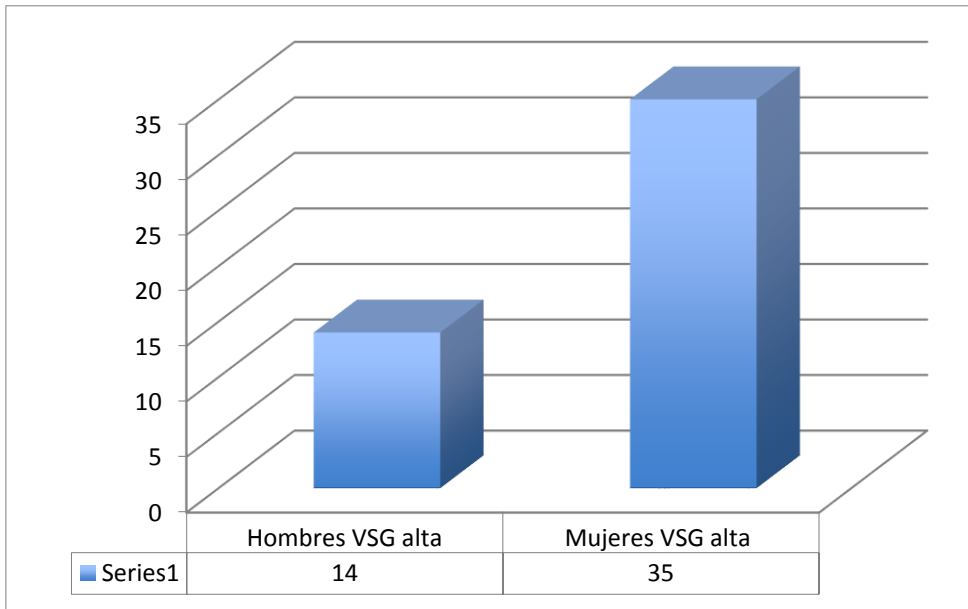


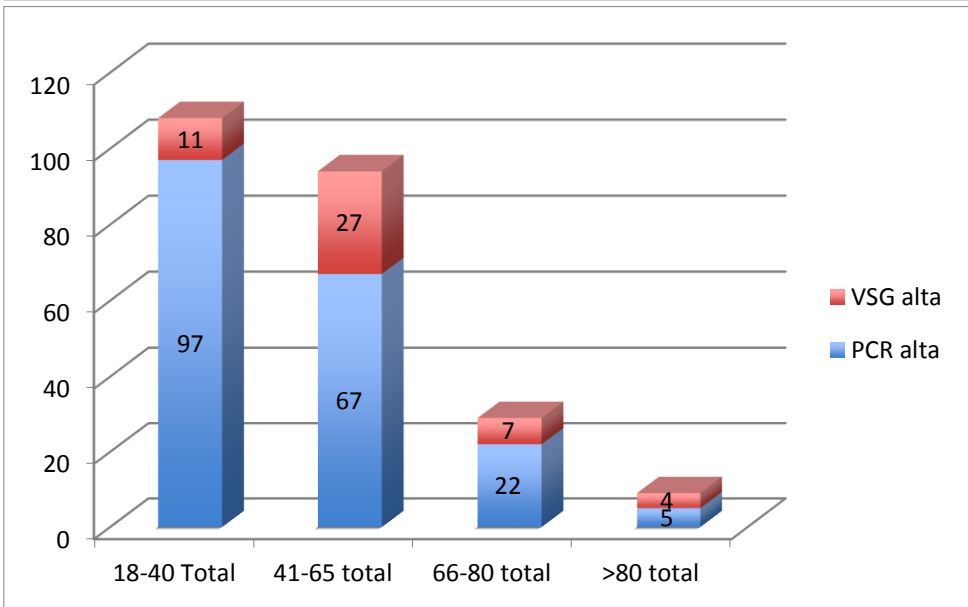
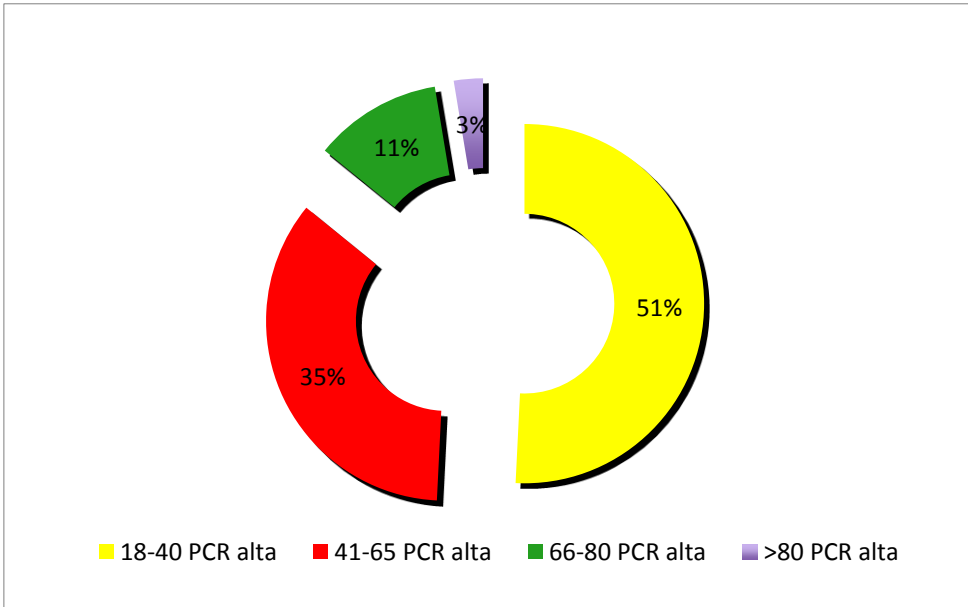
■ 18-40 Total ■ 41-65 total ■ 66-80 total ■ >80 total

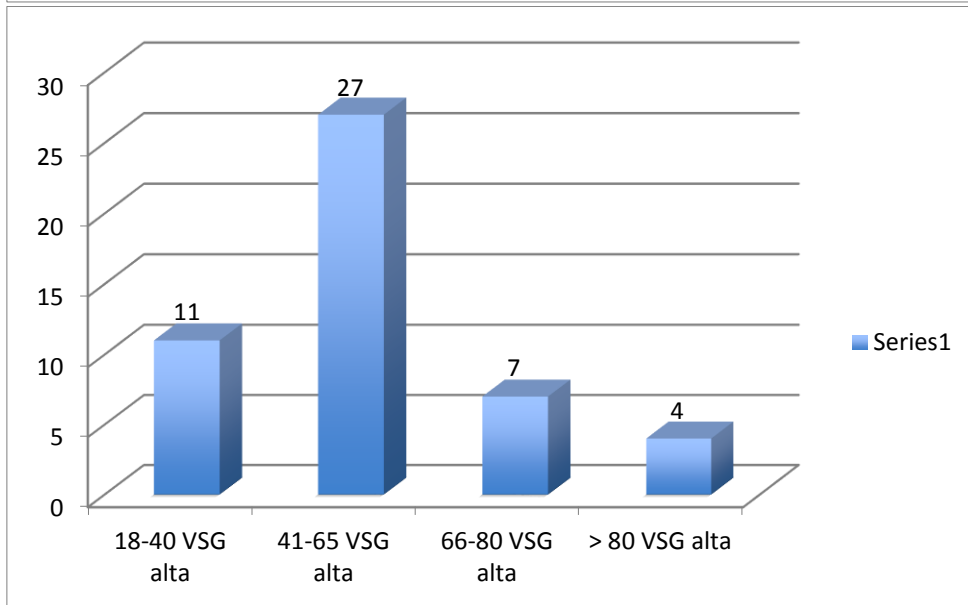
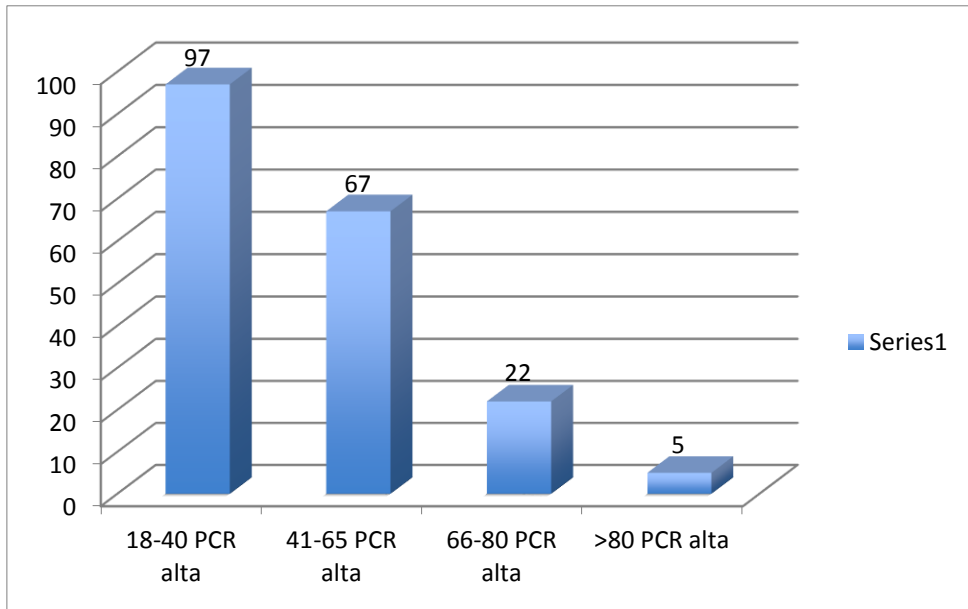


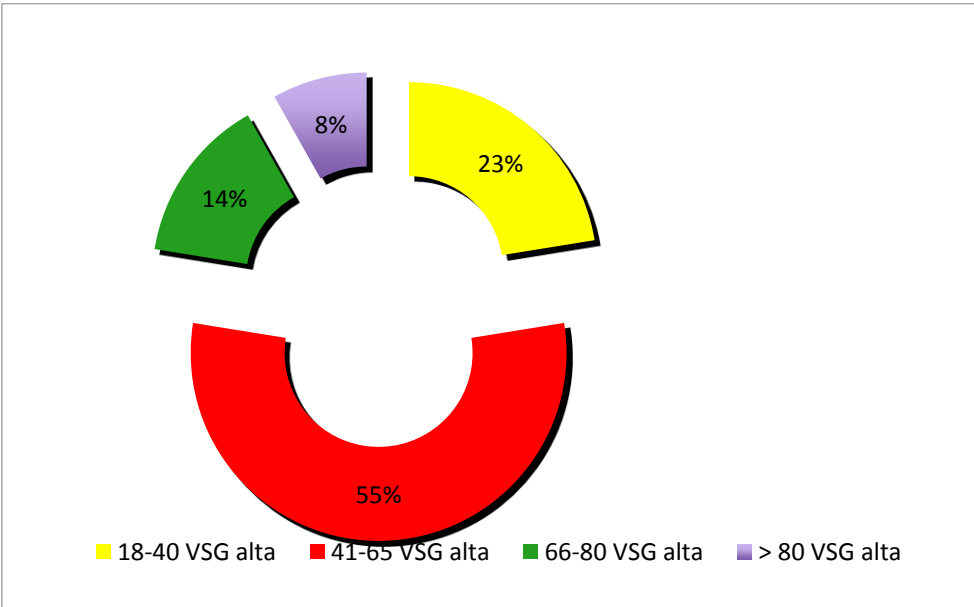


	PCR alta	VSG alta
■ Mujeres	77	35
■ Hombres	114	14









Material y métodos

Se realizó una búsqueda en el laboratorio central de Médica sur de todas las determinaciones de PCR y VSG durante el periodo de Enero 2009- Abril 2013, encontrando un total inicial de ##### determinaciones de PCR y VSG, posteriormente fueron seleccionados los pacientes con determinaciones simultaneas de PCR y VSG; en una segunda fase la selección se limitó a los pacientes con resultados discordantes (PCR alta/VSG normal y PCR normal/VSG alta, de acuerdo al valor de corte del laboratorio), finalmente se realizó una selección de acuerdo a los siguientes:

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años que hayan sido hospitalizados durante el periodo de Enero 2009- Abril 2013, que cuenten con una primera toma de PCR y VSG ambas de forma simultánea como parte de su valoración clínica de ingreso.
- Pacientes que cuenten con las variables independientes de laboratorio el mismo día de la toma de PCR y VSG.
- Pacientes que cuenten con la información necesaria en su expediente clínico para obtener el resto de variables independientes.

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes embarazadas
- Pacientes que no contaran con PCR y VSG obtenidas de forma simultánea
- Pacientes sin expediente o con expediente clínico incompleto que no contara con las variables a investigar

Bibliografía

- 1.- Velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva-Aaron J. Calderon, MD, Mark H. Wener, MD; Hosp Med Clin 1 (2012)
- 2.- Colombet I, Pouchot J, Kronz V, et al. Agreement between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in hospital practice. Am J Med 2010, 123 (9): 863.e7-863.e13).
- 3.- Costenbader KH, Chinbnik LB, Schur PH. Discordance between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements: clinical significance. Clin Exp Rheumatol 2007;25(5):746-9).
- 4.- Velocidad de sedimentación globular. Jonathan S. Olshaker, MD, and David A. Jerrard, MD
Division of emergency Medicine, department of surgery, University of Maryland Medical center, Baltimore, Maryland. January 24, 1997
- 5.- Banick EG, Gregg RO, Guernsey CM. The erythrocyte sedimentation rate. J Am Med Assoc. 1937; 109:11257-62)
- 6.- El uso de la velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y concentraciones de procalcitonina en la evaluación de los pacientes potencialmente infectados. Narinder K. Midha, MS M (ASCP) SM, DLM. Clinical microbiology laboratory Vanderbilt University School of Medicine. Antimicrobics and Infectious diseases Newsletter 16(3) 1997
- 7.- Fever of unknown origin: Discrimination between infectious and non-infectious causes. Stamatis P. Efstathiou, Angelos V. Pefanis, Aphrodite G. Tsiakou, Irini I. Skeva, Dimitrios I. Tsioulos, Apostolos D. Achimastos, Theodore D. Mountokalakis. European Journal of Internal Medicine 21 (2010) 137 – 143
- 8.- Meller J, Sahlmann CO, Scheel AK. F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin. J Nucl Med 2007; 48:35-45

- 9.- Discordance between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements: clinical significance. K.H. Costenbader, L. B. Chibnik, P. H. Schur. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2007; 25: 746-749
- 10.- Agreement between Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Hospital Practice. Isabelle Colomet, MD, PhD, Jacques Pouchot, MD, Vladimir Kronz, MD, Xavier Hanras, MSc, Loïc Capron, MD, PhD, Pierre Durieux, MD, Benjamin Wyplosz, PhD. *The American Journal of Medicine*, Vol 123, No 9, September 2010
- 11.- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111:1805-1812)
- 12.-Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-784)
- 13.- Markedly elevated erythrocyte sedimentation rate in older adults. How significant clinically? O.K. Cengiz, S. E. Esmen, M. Varli, A. Yalcin, S. Aras, V. Atmis, T. Atli. *European Geriatric Medicine* 4 (2013) 28-31
- 14.- Biomarkers and infection in the emergency unit. P. Hausfater / *Médecine et maladies infectieuses xxx* (2014) xxx-xxx
- 15.- Biomarkers of sepsis. Sung-Yeon Cho, and Jung-Hyun Choi. *Infect Chemother* 2014;46(1):1-12
- 16.- C-Reactive Protein: Clinical and Epidemiological Perspectives. Juan Salazar, María Sofía Martínez, Mervin Chávez, Alexandra Toledo, Roberto Añez, Yaquelín Torres, Vanessa Apruzzese, Carlos Silva, Joselyn Rojas and Valmore Bermúdez *Cardiology Research and Practice*. Published 6 February 2014. Volume 2014, article ID 605810, 10 pages
- 17.- J. Atkinson A. J., W a. Colburn, V. G. DeGruttola et al., "biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework," *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 69, no. 3, pp. 89-95, 2001)
- 18.- C- reactive protein and erythrocyte sedimentation rate discordance: frequency and causes in adults Mark Feldman, Bilal Aziz, Gha Na Kang, Mildred A. Opondo, Randall K. Belz, and Connie Sellers. *Dallas, Tx Translational Research*; Volume 161, number 1. January 2013
- 19.- ESR or CRP, which inflammatory measure can accurately replace clinical measures in rheumatoid arthritis?. Chandrashekara, P. Renuka, K.P. Suresh. *Indian Journal of Rheumatology* 2012 June. Volume 7, Number 2, pp. 69-73